

RAPD ONLINE

Revista Andaluza de Patología Digestiva

01 ORIGINALES

P. 10

• Colocación temporal de stents metálicos autoexpandibles cubiertos en las complicaciones biliares del postrasplante hepático ¿son seguras y eficaces?

A. Alcalde-Vargas, S. Sobrino-Rodríguez, I. Gutiérrez-Domingo, T. López, J.M. Bozada-García

P. 21

• Aplicación de los criterios de Oslo en la enfermedad celíaca: ¿útiles en la práctica clínica?

M.C. García-Gavilán, M.L. González-Bárceñas, M.A. Romero-Ordóñez, F. Fernández-Cano, Á. Pérez-Aisa, F. Rivas-Ruiz

02 REVISIONES TEMÁTICAS

P. 28

• Trombosis portal en la cirrosis hepática.

A. Giráldez-Gallego, C. Trigo-Salado, V. Nacarino-Mejías, A. Araujo-Míguez, A. Rincón-Gatica, J.M. Sousa-Martín, M.T. Ferrer-Ríos, J.M. Pascasio-Acevedo

P. 37

• Utilidad de la ecografía abdominal en la Enfermedad de Crohn.

S. Gómez-Senent, J. Poza-Cordón, M.D. Martín-Arranz, J.M. Suárez-de Parga

03 CASOS CLÍNICOS

P. 44

• Linfangioma quístico de páncreas. Un reto diagnóstico.

A. García-Robles, I. del Castillo-Codes, F. Morales-Alcázar, E. Baeyens-Cabrera

P. 47

• Neumoperitoneo, neumoretroperitoneo, neumomediastino y enfisema subcutáneo masivo tras colonoscopia.

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

P. 50

• Hepatotoxicidad inducida por estanozolol.

J. Gómez-Rubio, A.B. Bárcena-Atalaya, J. Ampuero-Herrojo, E. Suárez, M. Romero-Gómez

P. 52

• Localización infrecuente de la Enfermedad de Crohn.

M.J. Rodríguez-Sicilia, C. Zafra-Jiménez, B. Benítez-Rodríguez, J. De Teresa-Galván

04 IMAGEN DEL MES

P. 55

• Hidatidosis peritoneal masiva.

Y. Núñez-Delgado, J.M. Becerra-Almazán, A. García-Galera

P. 58

• Evolución y diagnóstico atípico de la apendicitis aguda.

M. Eisman-Hidalgo, Y. Núñez-Delgado

P. 60

• Quiste hidatídico esplénico: hallazgo casual en radiografía abdomen convencional y ecografía abdominal.

R. Miguel Gálvez-Fernandez, I. Del Castillo-Codes, M. Tercero-Lozano, R. Martínez-García, E. Baeyens-Cabrera

05 CARTA AL DIRECTOR

P. 63

• Linfoma B difuso de células grandes: una causa poco frecuente de hemorragia digestiva alta.

G. Ontanilla-Clavijo, Á. Pizarro-Moreno, J.M. Alcívar-Vásquez, J.L. Márquez-Galán



ÓRGANO OFICIAL DE LA
SOCIEDAD ANDALUZA DE
PATOLOGÍA DIGESTIVA

www.sapd.es



Revista Andaluza de Patología Digestiva

VOLUMEN 37 • Número 1
ENERO- FEBRERO 2014

Depósito Legal: M-26347-1978

**Registro de comunicación de
soporte válido:** 07/2

ISSN: 1988-317X

Edición

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

ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE PATOLOGÍA DIGESTIVA

DIRECTOR

J. Romero Vázquez

DIRECTOR ADJUNTO

J.M. Navarro Jarabo

SUBDIRECTORES

M. Macías Rodríguez

J.F. Suárez Crespo

COMITÉ DE DIRECCIÓN

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

J.M. Pérez Pozo
J.J. Puente Gutiérrez
J.G. Martínez Cara
P. Rendón Unceta

COMITÉ DE REDACCIÓN

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

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

>> Junta Directiva de la Sociedad de Patología Digestiva

PRESIDENTE

R. Andrade Bellido

VICEPRESIDENTE

M. Rodríguez-Téllez

VICEPRESIDENTE ANDALUCÍA ORIENTAL

M. Valenzuela Barranco

VICEPRESIDENTE ANDALUCÍA OCCIDENTAL

E. Fraga Rivas

SECRETARIO

F. J. Romero Vázquez

VICESECRETARIO

A. Sánchez Yagüe

TESORERO

F. Argüelles Arias

DIRECTOR DE LA REVISTA SAPD

F. J. Romero Vázquez

DIRECTOR DE LA PÁGINA WEB

P. Hergueta Delgado

1. Objetivos y características de la RAPD
2. Contenidos de la RAPD
3. Envío de manuscritos
4. Normas de redacción de los manuscritos

A) Normas específicas para la redacción de manuscritos

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

B) Normas comunes y otros documentos de apoyo

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

Descarga de documentación

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A) Normas específicas para la redacción de manuscritos

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

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

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

-Datos generales:

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

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

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

250 palabras y debería estar estructurado en:

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

2º Listado de abreviaturas utilizadas en el texto.

3º Texto: Incluirá los siguientes apartados:

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

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

5º Agradecimientos.

6º Pies de figuras.

7º Tablas y Figuras de texto.

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

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

-Datos generales:

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

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

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

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

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

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

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

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

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

4º Agradecimientos.

5º Pies de figuras.

6º Tablas y Figuras de texto.

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

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

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

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

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

-Datos generales:

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

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

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

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

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

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

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

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

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

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

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

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

7º Pies de figuras.

8º Tablas y Figuras de texto.

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

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

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

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

-Datos generales:

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

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

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

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

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

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

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

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

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

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

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

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

-Datos generales:

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

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

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

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

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

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

-Datos generales:

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

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

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

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

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

-Datos generales:

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

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

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

B) Normas comunes y otros documentos de apoyo

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

Unidades, nombres genéricos y abreviaturas:

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

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

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

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

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

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

- Artículo de una revista médica:

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

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

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

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

- Artículo admitido, publicado sólo en Internet, pero aún no incluido en un número regular de la revista:

Se reseñarán los autores, el nombre entero del manuscrito, la abreviatura de la revista, el año y el mes desde el que está disponible el artículo en Internet y el DOI. El trabajo original al que se hace referencia, suele detallar cómo citar dicho manuscrito.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Libros:

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

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

- Capítulo de un libro:

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

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

- Información procedente de un documento elaborado en una reunión:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Esquemas, dibujos, gráficos y tablas:

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

- Videos:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Otros documentos y normas éticas:

- Investigación en seres humanos:

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

- Investigación en animales:

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

- Ensayos clínicos controlados:

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

- Los datos obtenidos mediante microarray:

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

- Protección de datos:

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

Opiren®

Lansoprazol

Para una gastroprotección y un tratamiento
de la ERGE EFICACES



EN GASTROPROTECCIÓN

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

EN ERGE

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

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

Opiren FLAS 30 mg 28 comp: 16.63€

Opiren 30 mg 28 cápsulas: 16.00€

Opiren FLAS 15 mg 28 comp: 8.32€

Opiren 15 mg 28 comp: 7.99€

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

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

COLOCACIÓN TEMPORAL DE STENTS METÁLICOS AUTOEXPANDIBLES CUBIERTOS EN LAS COMPLICACIONES BILIARES DEL POSTRASPLANTE HEPÁTICO ¿SON SEGURAS Y EFICACES?

A. Alcalde-Vargas, S. Sobrino-Rodríguez, I. Gutiérrez-Domingo, T. López, J.M. Bozada-García

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Resumen

Objetivos: Evaluar el éxito clínico y seguridad de las prótesis autoexpandibles metálicas totalmente cubiertas (PAMTC) con largo periodo de seguimiento, en pacientes con complicaciones biliares tras el trasplante hepático (TH).

Métodos: Serie retrospectiva de 12 pacientes, entre Abril 2008 y Enero 2012, con TH y posterior complicación biliar (estenosis y/o fuga biliar). En 8 pacientes se coloca PAMTC tras fracasar la terapia endoscópica convencional (stent plástico biliar asociado o no a esfinterotomía endoscópica). En los 4 restantes se coloca como tratamiento de primera línea.

Resultados: Cohorte de 7 hombres y 5 mujeres. Edad media al TH 51.8 ± 7.1 años, con predominio de etiología alcohólica (n=7) como indicación del TH.

El tiempo desde el TH hasta diagnóstico de las complicaciones biliares es de 30.5 meses. Las complicaciones biliares fueron: Estenosis aislada (n=8), estenosis asociada a fuga (n=3) y fuga biliar aislada (n=1).

El tiempo medio de permanencia de la PAMTC fue de 5.2 meses (3-10). Un paciente se perdió en el seguimiento.

La resolución de la complicación biliar mediante la colocación de la PAMTC ocurrió en 8 de los 11 pacientes (72.7%), sin evidenciar recurrencia durante el seguimiento posterior que fue de 23.6 meses (6-44).

No existen diferencias entre los dos grupos de tratamiento, aunque hay una menor tasa de éxito (75% vs 66.6%) y más migración (25% vs 66.6%) en el grupo que se coloca la PAMTC como primera línea.

No éxitos ni complicaciones graves asociadas.

Conclusiones: En los pacientes con complicaciones biliares post-TH no respondedores a la terapia endoscópica convencional, la colocación temporal de PAMTC puede ser una alternativa eficaz y a largo plazo de la cirugía.

CORRESPONDENCIA

Alfonso Alcalde Vargas
Av/ Manuel Siurot s/n CP:41013
Teléfono: 955012257

alfonavsc@hotmail.com

Palabras clave: Trasplante hepático; Complicaciones biliares; prótesis metálicas autoexpandibles totalmente cubiertas.

Abstract

Introduction and aims: To evaluate the clinical success and safety of fully covered self-expanding metal stents (FCSEMS) with a long follow-up period in patients with biliary complications after liver transplantation (LT).

Material and methods: Retrospective series of 12 patients, between April 2008 and January 2012, with LT and subsequent biliary complication (stenosis and/or bile leak). FCSEMS were placed in 8 patients after conventional endoscopic therapy failed (plastic biliary stent with or without endoscopic sphincterotomy). The 4 remaining patients had FCSEMS placed as first-line treatment.

Results: The study covered 7 men and 5 women. The mean age at LT was $51,8 \pm 7,1$, with prevalence of alcoholic etiology ($n = 7$) as indication for LT.

The time from LT to diagnosis of biliary complications was 30,5 months. The biliary complications observed were: Isolated stenosis ($n = 8$), stenosis associated to bile leakage ($n = 3$) and bile leak ($n = 1$).

The average time of FCSEMS permanence was of 5,2 months (3-10). One of the patients died during the follow-up period.

Biliary complications were solved by placing FCSEMS in 8 of the 11 patients (72,7%) without recurrence during the 23,6 months follow-up period (6-44).

There were no differences between the two treatment groups, although there was a lower success rate (75% vs 66,6%) and more migration (25% vs 66,6%) in the group undergoing the placement of FCSEMS as the first line of treatment.

There were no deaths or serious complications.

Conclusions: In patients with post-LT biliary complications who are non-responders to conventional endoscopic therapy, the temporary placement of FCSEMS can be an effective and long-term alternative to surgery.

Keywords: Liver transplantation; Biliary complications; Fully covered self-expanding metal stents.

Introducción

Tras un trasplante hepático, las complicaciones biliares son las complicaciones mas frecuentes, fundamentalmente la estenosis de la anastomosis y la fuga biliar, las cuales son resueltas

en su mayoría mediante técnicas endoscópicas convencionales basadas en la colocación de stent plásticos (asociado o no a otras técnicas como esfinterotomía endoscópica o dilatación neumática de la papila).

En estas estenosis biliares, que son la complicación biliar postrasplante mas frecuente, la tasa de éxito del tratamiento endoscópico convencional, oscilan desde 65% al 100% según las series^{1,2} aunque se han descrito altas tasas de recurrencia, de hasta un 20-30% de los casos^{1,2}.

Destacar que aproximadamente el 85% de estas estenosis biliares ocurren en el lugar de la anastomosis quirúrgica³ y que se han relacionado varios factores con el desarrollo de esta complicación en el paciente trasplantado hepático como son el tiempo de isquemia fría, historia de fuga biliar postoperatoria, tamaño del conducto biliar y la edad del receptor⁴.

A pesar de su naturaleza menos invasiva y las altas tasas de éxito, los stent plásticos biliares presentan el inconveniente de tener una permeabilidad limitada, de entre 3 y 6 meses, requiriendo por tanto la repetición de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) cada 3-4 meses, durante un período de 1-2 años^{5,6}.

Esto ha provocado el uso cada vez mayor de las prótesis autoexpandibles metálicas (total o parcialmente cubiertas) de forma temporal como una alternativa al reemplazo periódico de los stent plásticos y en aquellos casos en los que esta terapia fracasa.

Pacientes y métodos

Estudio retrospectivo y descriptivo de 12 pacientes trasplantados hepáticos, que entre Abril de 2008 y Enero de 2012, han precisado la colocación de una prótesis autoexpandible metálica totalmente cubierta (PAMTC) mediante CPRE, por complicación biliar del TH. Las complicaciones biliares fueron estenosis de la anastomosis quirúrgica y/o una fuga biliar. Todos los pacientes se realizaron una colangioresonancia magnética previa a la CPRE.

La PAMTC (Wallflex, Boston-Scientific, Massachusetts, USA) utilizadas fueron de 10 mm de diámetro y longitud entre 6 y 8 cm.

Definimos éxito o resolución de la complicación biliar cuando tras la retirada de la PAMTC se objetiva la resolución de la estenosis y/o fuga biliar.

Definimos fracaso terapéutico cuando persiste la estenosis de la anastomosis quirúrgica y/o fuga biliar, bien tras la colocación de la PAMTC o bien tras la terapéutica convencional, definida como el manejo mediante colocación de stent plásticos biliares con o sin esfinterotomía endoscópica durante 12 meses.

Los ocho primeros pacientes, inicialmente fueron tratados con la colocación de un stent plástico biliar asociado o

no a esfinterotomía endoscópica y tras el fracaso terapéutico, se colocó la PAMTC. En cambio, en los últimos 4 pacientes del estudio la PAMTC se colocó como tratamiento de primera línea.

Los pacientes sin respuesta a la colocación de la PAMTC, fueron sometidos a una hepaticoyeyunostomía quirúrgica.

La PAMTC se retiró entre los 3 y 6 meses después de su colocación, tras individualizar cada caso, menos en uno de los casos que se perdió en el seguimiento. El criterio para su retirada mas temprana o tardía (entre 3 y 6 meses) fue el grado de estenosis y la evolución clínica del paciente. No hubo mayor dificultad para la retirada en los casos que la prótesis estuvo colocada 6 o mas meses.

Tras la retirada de la PAMTC, los pacientes fueron seguidos en nuestro servicio o por el servicio de cirugía hepatobiliopancreática con revisiones cada 6 meses con control analítico y colangiografía resonancia magnetica para valorar recurrencia de la complicación biliar.

Se evaluaron las siguientes variables: Sexo, edad al trasplante, indicación del trasplante, Tiempo desde el TOH hasta el diagnóstico de las complicaciones biliares, tipo de terapéutica endoscópica (colocación de stent plástico biliar asociado o no a esfinterotomía endoscópica) tiempo de permanencia de la PAMTC, migración de la prótesis, tiempo libre de recaída, evidenciada tanto clínicamente como por pruebas de imagen

Se evaluó también las complicaciones relacionadas con la técnica, tales como colangitis, pancreatitis, elevación amilasa sin clínica asociada, fiebre, elevación de las enzimas de colestasis o bilirrubina durante el tiempo que permanece colocado la PAMTC.

Resultados

Las características basales de la población quedan reflejadas en la [tabla 1](#).

Un paciente se perdió en el seguimiento tras la colocación de la PAMTC.

El tiempo medio de permanencia de la PAMTC fue de 5.2 meses³⁻¹⁰. Ningún paciente se realizó esfinterotomía endoscópica para la colocación de la PAMTC.

La resolución de la complicación biliar mediante la colocación de la PAMTC ocurrió en 8 de los 11 pacientes (72.7%), sin evidenciar recurrencia de la complicación durante el seguimiento en ninguno de ellos. Los 3 pacientes en los que el FCSEMS no resolvió la estenosis, se sometieron a una hepaticoyeyunostomía quirúrgica.

El seguimiento medio tras la retirada de la PAMTC fue de 23.6 meses (6-44).

Respecto a las complicaciones, aparecieron en 4 pacientes (33.3%). Hubo 2 casos de pancreatitis leve post-CPRE,

Tabla 1. Características basales de los 12 pacientes con estenosis y/o fugas biliares tras el trasplante hepático.

Varón/Mujer	7/5
Edad media al TH. md±DE	51.8 ±7.1
Etiología TOH. n	
Alcohol	7
Viral	2
Autoinmune	1
Otras	2
Complicación biliar. n (%)	
Estenosis biliar	8 (66.7%)
Fuga biliar	1 (8.3%)
Estenosis biliar + Fuga biliar	3 (25%)
Tiempo medio desde TH hasta diagnóstico de complicaciones biliares (meses). md±DE	30.5±5.4

un caso de colangitis aguda con buena evolución tras instaurar el tratamiento antibiótico y un caso de elevación de amilasa sin clínica acompañante.

Hay cuatro casos (36.3%) de migración del PAMTC, sin complicaciones clínicas asociadas, dos en sentido distal y otros dos en sentido proximal. Destacar que en dos de ellos, esta migración se relacionó con la resolución de la estenosis. Ninguno de estos cuatro pacientes tenia realizada una esfinterotomía endoscópica.

De los 12 pacientes del estudio, se pueden dividir en dos grupos en base a la secuencia de tratamiento recibida, pues en 8 se colocó la PAMTC tras fracasar el tratamiento inicial con colocación de stent plástico biliar asociado o no a esfinterotomía endoscópica y en los 4 pacientes restantes, se optó inicialmente por la colocación de la PAMTC ([Tabla 2](#)).

Tabla 2. Tabla comparativa entre los dos grupos de tratamiento.

	Grupo 1	Grupo 2
Tiempo permanencia PAMTC	7.1 (3-11)	4.3 (3-6)
Resolución	6/8 (75%)	2/3 (66.6%)
Fracaso	2/8 (25%)	1/3 (33.3%)
Complicaciones	2/8 (25%)	0/3
Recurrencia	0/6	0/2
Tiempo seguimiento. Meses.	26.3	15.5
Migración	2/8 (25%)	2/3 (66.6%)

Grupo 1: PAMTC tras fracaso de la terapéutica convencional
 Grupo 2: PAMTC como tratamiento inicial.

PAMTC como tratamiento inicial

Se lleva a cabo en 4 pacientes, con una edad media de 54,5 años (50-60), la indicación de colocación de PAMTC en todos ellos fue por estenosis biliar. Un paciente se perdió en el seguimiento.

El tiempo medio de permanencia de la prótesis fue de 4.3 meses³⁻⁶.

La tasa de resolución de la complicación biliar fue del 66.6% (2 de los 3 pacientes).

Estos dos pacientes se encuentran actualmente sin estenosis clínica ni por técnicas de imagen, tras 12 y 19 meses de la retirada de la PAMTC.

En cuanto a las complicaciones, dos pacientes presentaron migración de la prótesis. Solo un paciente presentó enzimas de colestasis elevadas, sin elevación asociada de la bilirrubina y que se relacionó con farmacotoxicidad, dado que las pruebas de imagen y la CPRE posterior no evidenció estenosis biliar.

PAMTC tras fracaso de la terapéutica convencional

En el grupo de 8 pacientes tratados inicialmente con stent plástico biliar, la edad media es de 50.5 años (43-64) y la complicación biliar predominante fue la estenosis biliar, en 7 pacientes (3 de ellos asociados a fuga biliar) por solo un caso de fuga biliar.

El número de sesiones endoscópicas con colocación de stent plásticos fue de 1.87¹⁻⁴. Solo en dos de estos pacientes se realizó esfinterotomía endoscópica asociada a la colocación de stent plásticos.

El tiempo medio de permanencia de la PAMTC fue de 6.1 meses³⁻¹⁰.

La tasa de resolución de la complicación biliar en este grupo es del 75% (en 6 de los 8 pacientes) y en ninguno de ellos se ha producido recurrencia de la estenosis con un seguimiento medio de 26.3 meses (6-44).

Los dos pacientes en los que fracasó la PAMTC, precisaron una reconstrucción quirúrgica.

Se produjo migración de la PAMTC en dos pacientes (25%).

Respecto a las complicaciones, hay dos casos de pancreatitis leve post-CPRE que evolucionaron satisfactoriamente, así como un caso de hiperamilasemia sin clínica acompañante. Un paciente presentó un episodio de colangitis tras la colocación de la PAMTC, que se resolvió sin incidencias.

Cuatro pacientes presentan enzimas de colestasis elevadas, dos de ellos sin evidencia clínica ni por pruebas de imagen de estenosis biliar (probable origen farmacológico), y en los otros dos, en relación con fracaso de la PAMTC para la resolución de la estenosis, presentando uno de ellos elevación de la bilirrubina.

Un paciente fue éxitus por infarto agudo de miocardio a los 8 meses de la colocación de la PAMTC.

Discusión

Las complicaciones biliares son las más frecuentes en el postrasplante hepático, con una tasa que varía entre el 5 y 15% en los casos de TH y del 28-32% en los casos de trasplante de donante vivo⁷ siendo la estenosis biliar la más frecuente, en torno a un 40%⁸, seguida de la fuga biliar, del 10-15%⁹ aunque generalmente estas complicaciones se pueden asociar¹⁰. Otras complicaciones menos frecuentes son la coledocolitiasis, disfunción del esfínter de Oddi, hemobilia (secundaria a biopsias o colangiografía percutánea), mucocele y el molde biliar^{11, 12}.

En el caso de la fístula, el diagnóstico suele ser durante el postrasplante inmediato, siendo infrecuente el desarrollo de fístulas tardías¹³. Esta se origina en la mayoría de los casos a nivel de la anastomosis, a nivel de la inserción del tubo de Kehr o a nivel del remanente cístico. El tratamiento endoscópico está indicado en los casos de fuga persistente.

Las estenosis biliares pueden ser de la anastomosis o no anastomóticas, también llamadas isquémicas¹⁴. En el caso de las primeras, pueden ser precoces o tardías (más allá de los 6 meses postrasplante). El primer signo de sospecha es la aparición de colestasis en la analítica.

En este caso, aun sin clínica aparente, está indicado el tratamiento de la estenosis biliar postrasplante¹³.

En el caso de las no anastomóticas, inicialmente se consideraban secundarias a trombosis de la arteria hepática, si bien sólo el 40-50% de éstas se asocian a dicha trombosis. Parece que las estenosis precoces o antes del año postrasplante, están más relacionadas con factores isquémicos¹⁵ mientras que las tardías, se relacionan más con factores inmunológicos como hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria, infección por citomegalovirus, rechazo¹⁶.

Estas últimas, probablemente sean las más difíciles de tratar endoscópicamente ya que generalmente son difusas, obteniéndose peores resultados, por lo que muchos grupos consideran que la mejor opción es el retrasplante¹³.

De hecho, se considera la complicación biliar más temida, dada la dificultad en prevenirla, el difícil manejo y el mal pronóstico.

Así, si bien otro tipo de complicaciones biliares no parece influir en la supervivencia del paciente, ni del injerto, las estenosis no anastomóticas se asocian a una necesidad de retrasplante del 60-70%, y a pesar de ello, con una mortalidad próxima al 50%.

El tratamiento endoscópico para estas complicaciones tiene una tasa de éxito de entre 70-80% en los casos de TH, siendo menor, en torno al 60%, en los casos de trasplante hepático de donante vivo¹⁷.

Tabla 3. Series de tratamiento de las complicaciones biliares tras TH, mediante prótesis metálicas.

	N	% Éxito	% Recurrencia	% Complicaciones	% Migración	Tipo Prótesis	Tiempo de seguimiento tras retirada de la prótesis
Kahaleh et al. 2008 (19)	16	94	-	11.4	14	CSEMSs	12
Mahajan et al. 2009 (20)	9	83	-	28	4	fcSEMS	3.8
Traina et al. 2009 (17)	16	87.5	7	0	37.5	fcSEMS	10.12
Chaput et al. 2010 (22)	22	86.4	47.3	22.7	27.2	PCSEMSs	12
García-Pajares et al. 2010 (21)	22	86.4	5	41	22.7	CSEMSs	12.5
Tarantino et al. 2011 (26)	54	71.8	14.3	0	33.3	fcSEMS	22.1
Sauer et al. 2012 (23)	19	79	6.6	47	31	fcSEMS	12
Current Study	12	72.7	0	33.3	36.3	fcSEMS	23.6

Generalmente, este tratamiento consiste en la colocación de stent plásticos biliares a través de la CPRE, que se pueden asociar bien a esfinterotomía endoscópica o dilatación neumática.

En la mayoría de los casos esta actuación es exitosa¹⁸, pero en aquellos casos en los que fracasa, se requiere una reconstrucción quirúrgica, la cual tiene una mayor morbimortalidad que la terapéutica endoscópica. Por ello, el uso de una prótesis metálica autoexpandible de forma temporal se está utilizando con buenos resultados como una alternativa menos invasiva que la cirugía en los casos que no responden al tratamiento endoscópico estándar.

Hay diversos estudios^{17,19,23,26} que analizan esta alternativa (Tabla 3), aunque las tasas de éxito varían debido a la heterogeneidad de los estudios por su diseño, tratamientos previos, tipo de stent y permanencia del mismo.

Respecto a la permanencia media del PAMTC varía entre 2 y 3.5 meses^{19, 20, 24}.

Se ha propuesto que se precisa al menos 3 meses para conseguir la remodelación de la estenosis²⁵, desconociendo actualmente, si una mayor duración se acompañaría de mejores tasas de resolución y/o menores tasas de recurrencia. En nuestro estudio fue de 6.3 meses, sin que ello se asociase a mayor índice de complicaciones.

Con respecto al uso de PAMTC como primera o segunda línea de tratamiento, hemos observado unos mejores resultados de estas prótesis metálicas cuando se emplean como segunda línea, si bien, nuestra serie es pequeña y no permite un análisis estadístico para poder extraer conclusiones firmes, aunque dichos resultados se asemejan al estudio de Tarantino²⁶, pues si comparamos las tasas de éxito de los dos grupos (75% vs 66.6%) y la tasa de migraciones (25% vs 66.6%), vemos como en el grupo que se coloca la FCSEMS

como primera línea de tratamiento, los resultados son peores.

En esta línea se encuentran los resultados obtenidos por Tarantino²⁶, por lo que considera que el tratamiento convencional es actualmente el mas indicado como tratamiento de primera línea en las complicaciones biliares post-TH, si bien, los dos grupos a estudio no son lo suficientemente grandes (39 y 15 pacientes respectivamente) como para obtener conclusiones significativas.

En nuestro estudio, lo mas destacado es que tras el éxito de la FCSEMS en el 72.7% de los pacientes, ninguno presenta recurrencia tras un seguimiento medio de dos años.

A pesar de que esta serie presenta pocos paciente como para extraer conclusiones firmes, nuestros datos y los obtenidos por otros grupos, parecen mostrar que la colocación temporal de la PAMTC es una alternativa eficaz en los casos de complicaciones biliares post-TH en los que fracasa el tratamiento endoscópico convencional, evitando la reconstrucción quirúrgica en la mayoría de estos casos refractarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pasha SF, Harrison ME, Das A et al. Endoscopic treatment of anastomotic biliary strictures after deceased donor liver transplantation: outcomes after maximal stent therapy. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 44–51
2. Kulaksiz H, Weiss KH, Gotthardt D et al. Is stenting necessary after balloon dilation of post-transplantation biliary strictures? Results of a prospective comparative study. *Endoscopy* 2008; 40: 746–751
3. Greif F, Bronsther OL, Van Thiel DH, et al. The incidence, timing, and management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Ann Surg* 1994;219:40-5.

4. Park JB, Kwon CH, Choi GS, et al. Prolonged cold ischemic time is a risk factor for biliary strictures in duct-to-duct biliary reconstruction in living donor liver transplantation. *Transplantation* 2008;86:1536-42
5. Thuluvath PJ. Biliary complication after liver transplantation: the role of endoscopy. *Endoscopy* 2005; 37: 857-863
6. Morelli J, Mulcahy HE, Wilner IR et al. Long-term outcomes for patients with post-liver transplant anastomotic biliary strictures treated by endoscopic stent placement. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 374-379
7. J. H. Tabibian, E. H. Asham, L. Goldstein et al., Endoscopic treatment with multiple stents for post-liver-transplantation nonanastomotic biliary strictures, *Gastrointestinal Endoscopy*, vol. 69, no. 7, pp. 1236-1243, 2009
8. Sharma S, Guraka A, Jabbour N. Biliary strictures following liver transplantation: past, present and preventive strategies. *Liver Transpl* 2008; 14: 759-769
9. J. N. Shah, N. A. Ahmad, K. Shetty et al. Endoscopic management of biliary complications after adult living donor liver transplantation, *American Journal of Gastroenterology*, vol. 99, no. 7, pp. 1291-1295, 2004
10. Thulavath PJ, Atassi T, Lee J. An endoscopic approach to biliary complications following orthotopic liver transplantation. *Liver Int* 2003; 23: 156-162
11. Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, Haagsma EB. Biliary complications after liver transplantation: a review. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41:89-101.
12. Pascher A, Neuhaus P. Biliary complications after deceaseddonor orthotopic liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2006;13:487-96
13. Lladó L, Fabregat J, Ramos E, et al. Complicaciones biliares tras el trasplante hepático. *Cir Esp.*2012;90(1):4-10
14. Verdonk RC, Buis CI, Van der Jagt E, Gouw AS, Limburg AJ, Sloof MJ, et al. Nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation. Part 2: Management, outcome, and risks factors disease progression. *Liver Transplantation.* 2007;13:725-32.
15. Buis CI, Hoekstra H, Verdonk RC, Porte RJ. Causes and consequences of ischemic-type biliary lesions after liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2006;13: 517-24
16. Buis CI, Verdonk RC, Van de Jagt E, Van der Hilst C, Sloff MJH, Haagsma EB, et al. Nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation. Part 1: Radiological features and risk factors for early vs late presentation. *Liver Transplantation.* 2007;13:708-18
17. Traina M, Tarantino I, Barresi L et al. Efficacy and safety of fully covered self-expandable metallic stents in biliary complications after liver transplantation: a preliminary study. *Liver Transpl* 2009; 15: 1493- 1498
18. Morelli J, Mulcahy HE, Willner IR et al. Endoscopic treatment of post-liver transplantation biliary leaks with stent placement across the leak site. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 471-475
19. Kahaleh M, Behm B, Clarke BW et al. Temporary placement of covered self-expandable metal stents in benign biliary strictures: a new paradigm? *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 446-454
20. Mahajan A, Ho H, Sauer B et al. Temporally placement of fully covered self-expandable metal stents in benign biliary strictures: midterm evaluation (with video). *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 303-309
21. García-Pajares F, Sánchez-Antolín G, Pelayo SL et al. Covered metal stents for the treatment of biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42: 2966-2969
22. Chaput U, Scatton O, Bichard P et al. Temporary placement of partially covered self-expandablemetal stents for anastomotic biliary strictures after liver transplantation: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 1167-1174
23. P. Sauer, F. Chahoud, D. Gotthardt, W. Stremmel, K.-H. Weiss, M. Büchler, P. Schemmer², J. Weitz², A. Schaible² Temporary placement of fully covered self-expandable metal stents in biliary complications after liver transplantation. *Endoscopy* 2012; 44: 536-538
24. Wang AY, Ellen K, Berg CL et al. Fully covered self-expandable metallic stents in the management of complex biliary leaks: preliminary data – a case series. *Endoscopy* 2009; 41: 781-786
25. Baron TH. Covered self-expandable metal stents for benign biliary tract diseases. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27: 262-267
26. I. Tarantino, M. Traina, F. Mocciaro, L. Barresi, G. Curcio, M. Di Pisa, A. Granata, R. Volpes, B. Gridelli Fully covered metallic stents in biliary stenosis after orthotopic liver transplantation. *Endoscopy* 2012; 44: 246-250

NUEVO

VICTRELIS
(boceprevir)

TRIUNFE CON VICTRELIS

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



Bibliografía:

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

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

G1* = genotipo 1

INFORMACIÓN SELECCIONADA DE SEGURIDAD

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

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

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

ANEMIA

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

NEUTROPENIA

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

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

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

MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN DROSPIRENONA

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

USO EN PACIENTES CON AUSENCIA TOTAL DE RESPUESTA PREVIA

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

Continúa en el reverso

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

MONOTERAPIA CON INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VHC

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

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

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

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

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

INDUCTORES POTENTES DE CYP3A4

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

USO EN PACIENTES CON TRASTORNOS HEREDITARIOS RAROS

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

EFFECTOS PROARRÍTMICOS

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

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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

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

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

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

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

REACCIONES ADVERSAS

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

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

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

PLAQUETAS

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

OTROS HALLAZGOS DE LABORATORIO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

APLICACIÓN DE LOS CRITERIOS DE OSLO EN LA ENFERMEDAD CELÍACA: ¿ÚTILES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA?

M.C. García-Gavilán¹, M.L. González-Bárceñas¹, M.A. Romero-Ordóñez¹, F. Fernández-Cano¹, F. Rivas-Ruiz², Á. Pérez-Aisa¹

¹Unidad de Digestivo. ²Unidad de Investigación. Agencia Sanitaria Costa del Sol. Marbella. Málaga.

Resumen

Introducción: Los criterios de Oslo recientemente publicados proporcionan una terminología uniforme que facilitaría la clasificación de la enfermedad celiaca (EC).

Objetivos: Clasificar en función de los criterios de Oslo a los pacientes diagnosticados de EC desde 2008 a 2012. Valorar uso de herramientas diagnósticas y seguimiento en EC.

Métodos: Estudio transversal de pacientes >18 años diagnosticados de EC desde enero 2008 a diciembre 2012, incluyendo datos demográficos, sintomatología presente, métodos diagnósticos utilizados, evolución con dieta sin gluten y seguimiento.

Resultados: Se incluyeron 97 pacientes, con una edad media al diagnóstico de 41,96 (±15,75). Un 90,7% fueron sintomáticos, el 8,2% silentes y ninguno latente o potencial. Según los "Criterios de Oslo" el 92,8% fueron sintomáticos, presentando principalmente síntomas no clásicos (89,7%), entre los digestivos los más frecuentes fueron la dispepsia (48,5%) y SII (32%); y los extradigestivos, la

anemia ferropénica (38,1%) y la hipertransaminasemia (16%). Una minoría presentó síntomas clásicos, siendo el más frecuente la pérdida de peso (6,2%). Al diagnóstico, 77,1% presentó elevación de los Ac antitransglutaminasa, el grado histológico más frecuente (34,2%) fue el Marsh 3a y el estudio genético del HLA-DQ2, fue realizado solo en 9 pacientes. Solo 2 se diagnosticaron por cribado. Durante el seguimiento, 65,5% hizo un cumplimiento total de la dieta sin gluten, 13,8% un cumplimiento parcial y 2,3% nulo, con un 32,2% de pérdidas.

Conclusión: Los Criterios Oslo permiten obtener información directa de la sintomatología predominante, permitiendo una clasificación práctica y comparable. Las estrategias de diagnóstico y seguimiento en nuestro medio son mejorables.

Palabras clave: Celiaquía, clasificación, Criterios de Oslo.

Abstract

Introduction: The recently published "Oslo criteria" provide a uniform terminology that could facilitate the classification of celiac disease (CD).

Aims: To classify patients diagnosed with CD from 2008 to 2012 according to the Oslo Criteria. To assess the use of diagnostic tools and CD follow-up.

CORRESPONDENCIA

Ángeles Pérez Aisa
Unidad de Digestivo
Agencia Sanitaria Costa del Sol
Autovía A7 Km 187, 29600 Marbella. Málaga.
Teléfono fijo: 951976746
drapereza@hotmail.com

Material and methods: Cross-sectional study of patients > 18, diagnosed with CD from January 2008 to December 2012, including demographics, symptoms at diagnosis, diagnostic methods used, evolution of the gluten-free diet and follow-up.

Results: 97 patients were included in this study, with a mean age at diagnosis of 41.96 (\pm 15.75). 90,7% of the patients were classified as symptomatic, 8,2% as silent, and none as latent or potential. According to the "Oslo Criteria", 92.8% were symptomatic, mainly presenting non-classical symptoms (89.7%). The most common digestive symptoms were dyspepsia (48.5%) and irritable bowel disease (32%), and the most frequent nondigestive symptoms were iron deficiency anemia (38.1%) and hypertransaminasemia (16%). A minority of patients showed classic symptoms, weight loss (6.2%) being the most frequent one. At diagnosis, 77.1% showed increased levels of anti-TG2, the most frequent histologic grade being Marsh 3a (34.2%), and genetic studies of HLA-DQ2 were performed in only 9 patients. During follow-up, 65.5% of the patients showed a total compliance with the gluten-free diet, 13.8% a partial compliance and 2.3% did not comply with it. There was no information from 32.2% of the patients during follow-up.

Conclusions: Oslo criteria permit the obtention of direct information regarding the predominant symptoms in celiac patients, which facilitates its classification, making it practical and comparable. Diagnostic strategies and monitoring in our environment can be improved.

Keywords: Celiac disease, classification, Oslo Criteria.

Introducción

La enfermedad celíaca (EC) es una enteropatía autoinmune crónica precipitada por la exposición al gluten en personas genéticamente predispuestas, con anticuerpos serológicos específicos en contra de la mucosa intestinal, como son el Ac antitransglutaminasa y Ac antigliadina. Forma parte de un espectro de enfermedades de base inmunológica relacionadas con el gluten, entre los que se encuentra la alergia al gluten, la sensibilidad al gluten no celíaca y las reacciones inmunológicas relacionadas con el gluten¹⁻⁴.

El gluten es un complejo proteico estructural procedente del trigo cuya fracción inmunológica y tóxica son las gliadinas (proteína monomérica) y glutamina (agregado proteico)¹. Para otros cereales también se han descrito equivalentes tóxicos al gluten, entre ellos diferentes tipos de prolaminas contenidas en estos cereales, como la secalina del centeno, la horneina de la cebada, la avenina de la avena, y híbridos como Kalmut y el triticale^{5, 6}. Estas proteínas resisten la digestión y a nivel intestinal son desaminadas en la lámina propia de la mucosa dejando expuestos ciertos epítomos que son reconocidos por el HLA-DQ2 o HLA-DQ8 de los linfocitos T, que desencadenan la respuesta inmune, que da lugar a la formación de los Ac específicos de la EC^{1, 3, 5}.

Esta enfermedad se puede manifestar con una gran variedad de síntomas y puede aparecer a lo largo de toda la vida. Una gran cantidad de pacientes presentan poca sintomatología o se manifiesta de forma atípica con síntomas extraintestinales, siendo una minoría la que presenta la sintomatología clásica de malabsorción⁷.

Actualmente el diagnóstico de EC se basa en la biopsia intestinal y presencia concomitante de serología específica para EC positiva, la segunda biopsia postratamiento hoy en día no es necesaria de forma rutinaria, y se haría solamente para aquellos en los que el diagnóstico inicial no sea concluyente o no respondieran a la dieta sin gluten. Entre los anticuerpos específicos de EC tenemos dos grupos: los autoanticuerpos: Antiendomiso (EMA) y antitransglutaminasa (tTG), y los dirigidos contra el agente agresor: Antigliadina y anticuerpos anti péptido desaminado de la gliadina (DGPs). Se basan en la inmunoglobulina A (IgA) o Inmunoglobulina G (Ig G), éstos últimos especialmente útiles en aquellos con déficit de Ig A o niños menores de 3 años, en los que se determinará la IgG tTG o IgA DGP^{7, 8}. Por otra parte, la gastroscopia nos permite la toma de muestras y estudio histológico, y se realizará para la confirmación diagnóstica o en aquellos pacientes en los que la serología es negativa, pero la sospecha clínica es muy alta^{7,9}.

El tratamiento de la EC consiste en una dieta exenta en gluten. En los últimos años se han publicado estudios que demuestran la utilidad de hacer una prueba de 14 días a la exposición al gluten, ya que no todos los pacientes responden igual a la misma, y en algunos pacientes la dieta estricta sin gluten no sería necesaria³, actualmente esta práctica quedaría reservada para pacientes con dieta libre de gluten y un diagnóstico dudoso⁷.

Debido a la diversidad de presentaciones de la celiaquía y a la falta de consenso en la definición de cada una de ellas, se han publicado recientemente los "Criterios de Oslo" definidos a partir de una conferencia de consenso, que agrupan a estos pacientes en 2 grupos según la presentación clínica de la enfermedad: pacientes asintomáticos y pacientes sintomáticos, que a su vez pueden presentar sintomatología clásica o no clásica (tanto gastrointestinales como extraintestinales). Además se desaconseja el uso de términos clásicos que pudieran inducir a confusión².

El objetivo de este estudio es clasificar en función de los criterios de Oslo a los pacientes diagnosticados de EC desde 2008 a 2012 y compararlo con la clasificación de éstos mismos pacientes según se había hecho hasta ahora. Los objetivos secundarios fueron la valoración del uso de herramientas diagnósticas (Serología, genética e histología según la Clasificación de Marsh) y valoración del seguimiento de los pacientes con EC.

Material y métodos

Se realiza un estudio descriptivo transversal de todos los pacientes mayores de 18 años diagnosticados de EC desde enero del 2008 a diciembre del 2012, incluyendo datos demográficos, sintomatología presente, métodos diagnósticos utilizados, evolución con dieta sin gluten y seguimiento, recogiendo los datos de la historia clínica digitalizada en HP Doctor.

Tabla 1. Definición de los síntomas recogidos según los Criterios de Oslo.

SÍNTOMAS CLÁSICOS	SÍNTOMAS NO CLÁSICOS	
	Gastrointestinales	Extradigestivos
Diarrea crónica	Dispepsia	Anemia ferropénica
Distensión abdominal	Dolor abdominal recurrente	Osteoporosis
Desnutrición	Vómitos recurrentes	Hipertransaminasemia
Pérdida de peso	Síndrome de intestino irritable	Insuficiencia pancreática exocrina
	Otros síntomas digestivos	Dermatitis herpetiforme
		Amenorrea, abortos e infertilidad
		Otros síntomas extradigestivos

Se recogieron los pacientes con biopsia positiva para celiaquía en este periodo de tiempo y se clasificaron en base a los criterios clásicos de la EC, en pacientes con enfermedad sintomática o asintomática silente, latente o potencial; y en base a los nuevos Criterios de Oslo en sintomáticos y asintomáticos potenciales.

Se definieron como síntomas clásicos la diarrea crónica, distensión abdominal, desnutrición y pérdida de peso. Para los síntomas no clásicos se diferenció entre digestivos y extradigestivos. Dentro de los gastrointestinales, se incluyen la dispepsia, el dolor abdominal recurrente, los vómitos recurrentes, el síndrome de intestino irritable, y un grupo con otros síntomas digestivos. Dentro de los síntomas extradigestivos se incluyeron la anemia ferropénica, osteoporosis, hipertransaminasemia, insuficiencia pancreática exocrina, dermatitis herpetiforme, amenorrea, abortos e infertilidad (Tabla 1).

Para el diagnóstico se recogió la positividad o negatividad a pruebas serológicas (Ac antitransglutaminasa, antigliadina y antiendomiso), a pruebas genéticas (HLA-DQ2 y DQ8), la objetivación mediante endoscopia de signos sugerentes de celiaquía (aplanamiento vellositario, mucosa en empedrado y aplanamiento de pliegues) y estudio anatomopatológico de las biopsias y clasificación según Marsh en H0, H1, H2, H3a, H3b y H3c.

Durante el seguimiento se valoró la adherencia de los pacientes a la dieta sin gluten, clasificándolos en cumplidores totales, parciales y nulos, teniendo en cuenta la pérdida de seguimiento.

Además se evaluó la presencia de complicaciones relacionadas con la enfermedad celíaca: Diabetes Mellitus tipo 1, enfermedad tiroidea autoinmune, colitis microscópica, enfermedad neurológica, déficit de IgA y otras.

Se realizó un análisis descriptivo utilizándose medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas, y medidas de distribución de frecuencias para las cualitativas. Además, se valoró la concordancia entre los dos tipos de clasificación de la enfermedad.

Resultados

Se incluyeron un total de 97 pacientes, de ellos 33 hombres y 64 mujeres con una media de edad al diagnóstico 41,96 (±15,75). Solo un 4,1% de todos ellos tenían antecedentes familiares de EC.

Siguiendo las definiciones clásicas para la EC el 90,7% de los pacientes fueron clasificados como sintomáticos inicialmente y el 8,2% como silentes. No hubo ninguno en el grupo de latente ni potencial (Figura 1). Al clasificarlos según los "Criterios de Oslo" el 92,8% de los pacientes fueron sintomáticos al diagnóstico, presentando principalmente síntomas no clásicos (89,7%). Dentro de éstos, los síntomas gastrointestinales más frecuentes fueron la dispepsia, que se presentó en el 48,5%, y el síndrome de intestino irritable que se presentó en un 32%. Los síntomas extradigestivos más frecuentes fueron la anemia ferropénica en un 38,1% y la hipertransaminasemia en un 14,4% (Figura 2). Una minoría de pacientes presentó síntomas clásicos (3,1%) siendo el más frecuente la pérdida de peso en un 6,2% y la diarrea crónica en un 4,1% (Figura 3).

Se realiza una tabla de contingencias para valorar la relación entre las dos clasificaciones, de forma que el 95,5% eran sintomáticos en la clasificación antigua, y sintomáticos no clásicos según los criterios de Oslo. Para el resto de grupos el número de pacientes fue escaso, y no fue valorable (Tabla 2).

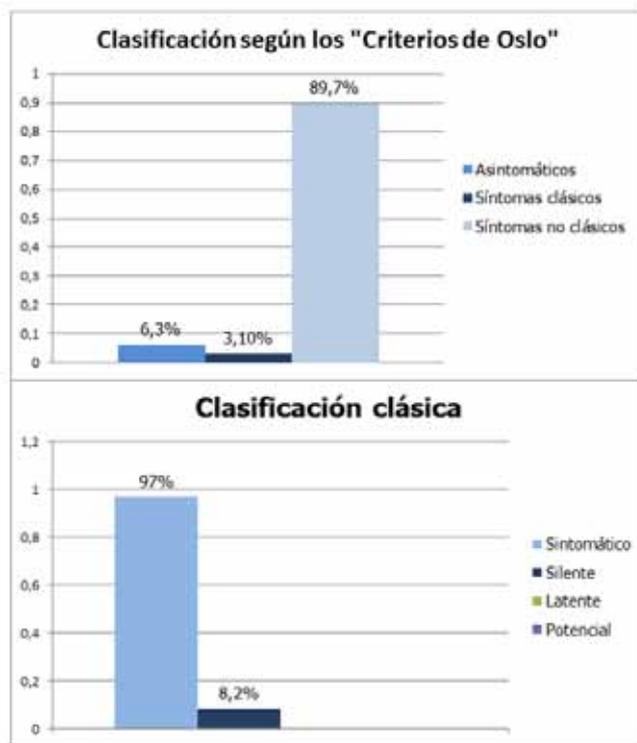


Figura 1 Comparativa de la clasificación según las definiciones de Oslo y las definiciones clásicas.

Tabla 2. Tabla de contingencia entre ambas clasificaciones.

		Clasificación Oslo Clásico		Total	
		No clásico	Clásico		
Clasificación Antigua	Sintomático	Recuento	84	86	
		% del total	95,5%	2,3%	97,7%
	Silente	Recuento	2	0	2
		% del total	2,3%	0%	2,3%
Total		Recuento	86	88	
		% del total	97,7%	2,3%	100,0%

Síntomas Clásicos

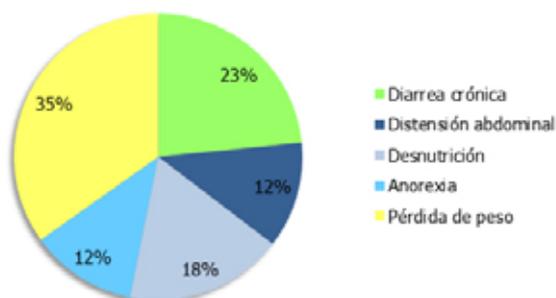


Figura 2
Frecuencia de cada síntoma clásico en nuestros pacientes.

Síntomas no clásicos

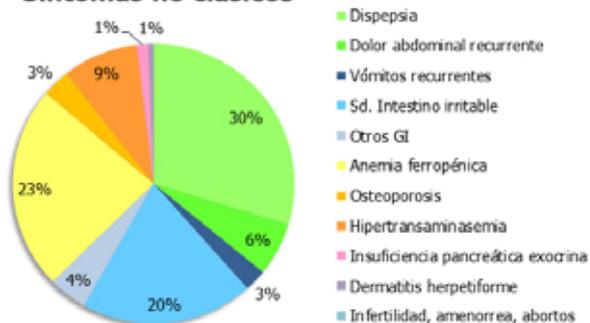


Figura 3
Frecuencia de los síntomas no clásicos en nuestros pacientes.

Al diagnóstico un 77,1% presentó Ac anti TG elevados, un 14,6% Ac Antigliadina y un 55,9% Ac Antiendomiso. La determinación del HLA-DQ2 fue realizado solo en 9 pacientes, siendo positivo en 6 de ellos (6,2% del total) y el HLA-DQ8 se determinó en 6 pacientes, siendo positivo en sólo 2 de ellos (2,1% del total). El signo directo más frecuentemente observado mediante endoscopia fue el aplanamiento vellositario, en el 23,7% de los pacientes, con menos frecuencia, en un 15,5% se observó la

mucosa con aspecto empedrado y en un 12,4% aplanamiento de pliegues. El grado histológico Marsh 0 se vio en el 1%, el Marsh 1 en el 8,2%, el Marsh 2 en el 9,3%, el Marsh 3a en el 40,2%, el Marsh 3b en el 34% y el Marsh 3c en el 7,2%. Por otra parte, de todos los pacientes incluidos solo 2 fueron diagnosticados por cribado (Tabla 3).

El tiempo medio de seguimiento fue muy variable, con un 32,2% de pérdidas. En aquellos con seguimiento, se observó un cumplimiento total de la dieta sin gluten en un 65,5%, un seguimiento parcial de la dieta en el 13,8% y un seguimiento nulo en el 2,3%.

Por último resaltar que de todos ellos la complicación relacionada con la EC más frecuente observada fue la enfermedad autoinmune del tiroides que se dio en 7 pacientes (8% del total).

Tabla 3. Resultados de las pruebas diagnósticas.

Prueba diagnóstica	Número absoluto	Porcentaje
Serología		
Ac Antitransglutaminasa	74	76,3%
Ac Antigliadina	14	14,6%
Ac Antiendomiso	52	55,9%
Genética		
HLA DQ2	6	6,2%
HLA DQ8	2	2,1%
Signos característicos en endoscopia		
Aplanamiento vellositario	23	23,7%
Mucosa con aspecto en empedrado	15	15,5%
Aplanamiento de pliegues	12	12,4%
Estudio anatómo-patológico (Marsh)		
H0	1	1%
H1	8	8,2%
H2	9	9,3%
H3a	39	40,2%
H3b	33	34%
H3c	7	7,2%

Discusión

La EC constituye uno de los trastornos inmunológicos más frecuentes sobre todo en países europeos y norte de América, afectando entre un 0.5-1% de la población europea y estadounidense^{1, 2, 10}. Se estima que en Europa el consumo medio de gluten es de unos 10-20g por persona y día, con una parte de la población que consume 50g al día o más, por ello todas las personas, incluso aquellas con bajo riesgo son susceptibles de desarrollar alguna forma de reacción al gluten durante su vida. En las últimas décadas se ha descrito una tendencia en aumento de la prevalencia, aun por causas desconocidas^{11, 12}. Se cree que puede estar en relación con la occidentalización de la dieta en países que tradicionalmente el trigo no formaba parte principal de su alimentación, como por ejemplo está ocurriendo en países Asiáticos. Además también hay estudios recientes que ponen de manifiesto que esta enfermedad también es frecuente en países del norte de África, Medio Oriente y la India^{1, 7}, así como Asia y Centroamérica¹³. Además a pesar de ser un fenómeno común y global, el diagnóstico muchas veces se pierde o es tardío, fenómeno que se ha descrito clásicamente asemejándolo a un iceberg, ocupando su pico los pacientes con síntomas clásicos que son los que más se han diagnosticado y encontrándose en el estrado justo debajo del agua aquellos con síntomas no clásicos, y en estratos inferiores los denominados clásicamente como silente, latente o potencial¹⁰. En relación a esto, parece que está contribuyendo en el aumento de la prevalencia la mayor conciencia de esta enfermedad, con el reconocimiento de una variedad más amplia de manifestaciones clínicas relacionadas con este trastorno, y la mejora en las técnicas diagnósticas y de screening^{7, 11}.

En un estudio publicado en 2013 observan un incremento de la prevalencia de EC desde el año 2000 al 2010, siendo este aumento más acusado en los primeros años para luego estabilizarse a partir del año 2004. Describen una prevalencia del 11.1 por 100.000 persona-año entre los años 2000-2001, a un 17.3 por 100.000 persona-año entre los años 2008-2010¹³. Hay estudios previos que también objetivan un aumento de la prevalencia en los últimos años¹².

Por tanto la exposición al gluten en todo el mundo es alta y la frecuencia (en aumento) de los trastornos relacionados con el mismo también es alta, haciendo imprescindible una simplificación en las definiciones y de la clasificación de todos estos trastornos.

Han sido muchos los intentos de unificar la nomenclatura a lo largo de los últimos años. A principios del 2012, se publicó por la sociedad europea de gastroenterología pediátrica (ESPAGHAN) una serie de recomendaciones definidas por consenso, en el que intentan homogeneizar no solo la terminología relacionada con la EC, sino también las pautas diagnósticas y el tratamiento. Definen EC sintomática, aquella que se presenta con manifestaciones clínicas, con síntomas que pueden ser gastrointestinales o extraintestinales (ej. anemia, neuropatía, disminución de la densidad ósea). EC silente se define por la presencia de anticuerpos específicos de EC positivos, HLA y biopsia de intestino delgado compatible, sin síntomas suficientes para generar una sospecha clínica. EC latente, por la presencia de HLA compatible sin enteropatía, en un paciente que ha tenido una enteropatía dependiente de gluten en algún momento de su vida, pudiendo haber presentado o no

sintomatología o positividad para los anticuerpos. Y EC potencial por la presencia de anticuerpos específicos positivos, HLA compatible, pero sin alteraciones en la biopsia, pudiendo haber presentado o no síntomas⁴.

También en 2012 se publicó un consenso sobre la nueva nomenclatura y clasificación de la EC, donde definen todas aquellas entidades relacionadas con el gluten, clasificándolas en tres grandes grupos: la alergia al gluten, las reacciones inmunológicas relacionadas con el gluten, entre las que incluyen también afectaciones extraintestinales (la ataxia por gluten y la dermatitis herpetiforme); y la sensibilidad al gluten no celiaca¹.

- La alergia al trigo es una reacción de hipersensibilidad tipo I mediada por IgE. Dependiendo del mecanismo inmunológico subyacente se pueden clasificar en alergia alimentaria, anafilaxia inducida por trigo dependiente del ejercicio, asma ocupacional y rinitis, o urticaria de contacto. Generalmente el diagnóstico de todas ellas se realiza mediante pruebas cutáneas^{1, 2}.

- Las reacciones inmunes al gluten, engloban la ataxia por gluten, que constituye una ataxia esporádica e idiopática con serología positiva para anticuerpos antigliadina y que puede acompañarse o no de enteropatía. Esta entidad resulta de una reacción cruzada entre las proteínas del gluten y las células de Purkinje. En segundo lugar, la dermatitis herpetiforme, que es una manifestación cutánea de la enteropatía de intestino delgado precipitada por la exposición al gluten, y que se presenta con ampollas de base eritematosa muy pruriginosa, caracterizadas por depósitos de Ig A en las papilas dérmicas, y que también cursa con serología positiva para EC (Actualmente se han descrito unos anticuerpos específicos frente a la antitransglutaminasa epitelial, los TG3)^{1, 14}. Finalmente dentro de este grupo se encuentra también la EC. Todas ellas con buena respuesta a la dieta exenta de gluten^{1, 2}.

- El tercer grupo es una nueva entidad, la sensibilidad al gluten no celiaca, que constituye una reacción no alérgica ni autoinmune al gluten, de mecanismo aun no bien tipificado, en el que se produce un aumento de la permeabilidad de la mucosa intestinal sin alteraciones estructurales en la misma, con serología típica de EC y pruebas cutáneas negativas, y que por lo general su diagnóstico se realiza por exclusión. Esta entidad responde a la dieta exenta de gluten y aparece al reintroducirlo^{1-3, 5, 15}.

Por último, este año se ha publicado la conferencia de consenso de Oslo, en la que se intenta simplificar y clarificar toda la nomenclatura relacionada con la EC y solventar las lagunas de consenso en cuanto a sus definiciones y clasificación. En ella se analizan uno por uno los diferentes términos utilizados para la EC y se desaconseja el uso de aquellos términos que pueden inducir a confusión, recomendándose el uso de forma sistemática de aquellos bien definidos que no inducen a error, de forma que se consiga el uso de una terminología y una clasificación común para todos. De esta forma, los términos "EC típica" y "atípica" se desaconsejan, porque inducen a la idea de una mayor frecuencia de presentación, siendo paradójicamente estas formas las menos frecuentes. Son los términos "EC clásica" y "no clásica" los recomendados. En relación a la sintomatología y diagnóstico, se desaconseja el uso de "EC manifiesta", "latente", "silente" o "potencial", para recomendar el uso de "EC sintomática" o "asintomática". Para todas

aquellas entidades relacionadas con el gluten aconsejan el uso de “trastornos relacionados con el gluten”, y se desaconsejan el uso de “intolerancia al gluten”. Para éstos trastornos se mantienen la terminología propuesta en el anterior consenso (Alergia al gluten, ataxia por gluten, dermatitis herpetiforme, EC y alergia al gluten no celiaca)².

En nuestro estudio nos centramos en la EC y en los nuevos criterios propuestos en la conferencia de consenso de Oslo. Nuestros datos demuestran que las nuevas definiciones de Oslo simplifican la clasificación de la EC en dos grupos principales, sintomáticos o asintomáticos, no en cuatro como antes. Estas definiciones no incluyen datos serológicos, anatomopatológicos ni genéticos, con lo que simplifican aún más y hacen más accesible su uso en la práctica habitual. Además, esta nueva forma de clasificar a los pacientes nos aporta información directa acerca de la sintomatología predominante en los mismos. Respecto a esto podemos observar que la sintomatología clásica es la minoritaria, siendo la dispepsia y el síndrome de intestino irritable las formas más frecuentes de presentación. Por último, podemos ver que la mayoría de nuestros pacientes al diagnóstico ya presentan síntomas (92%), con lo que es necesario mejorar las técnicas diagnósticas y la implementación de un screening de forma rutinaria, a pacientes con familiares de primer grado con EC para detectar a un mayor número de pacientes asintomáticos potenciales.

Tenemos que considerar varias limitaciones en nuestro estudio, entre ellas que el tamaño muestral puede resultar escaso, y por otro lado que se trata de un estudio totalmente descriptivo por lo que no se puede obtener otras conclusiones, a parte de las ya mencionadas.

En conclusión podemos decir que los Criterios de Oslo simplifican la clasificación de los enfermos con EC al no incluir datos serológicos, anatomopatológicos ni genéticos, son los datos clínicos los que definen el tipo de paciente y por ello, además de simplificar, nos permiten obtener información directa con respecto a la sintomatología predominante en cada uno de ellos, siendo la sintomatología no clásica la más frecuente y la dispepsia la principal forma de presentación. Además, al intentar definir un estándar para la terminología, permiten una clasificación que es comparable entre diferentes centros y que facilita la búsqueda bibliográfica. Revisando los datos obtenidos de nuestra muestra, debemos implementar mejoras en el proceso diagnóstico y el seguimiento de esta entidad.

BIBLIOGRAFÍA

1- Anna Sapone, Julio C Bai, Carolina Ciacci, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Medicine* 2012; 10:1-13

2- Jonas F Ludvigsson, Daniel A Leffler, Julio C Bai, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013; 62:43-52

3- Daniel Leffler, Detlef Schuppan, Kumar Pallav, et al. Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease. *Gut* 2013; 62:996-1004

4- S. Husby, S. Koletzko, I.R. Korponay-Szabó, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *JPGN* 2012; 54:136-160

5- Peña AS, Rodrigo L. Enfermedad celiaca y sensibilidad al gluten no celiaca. Rodrigo L y Peña AS, editores. *Enfermedad celiaca y sensibilidad al gluten no celiaca*. Barcelona, España: OmniaScience, 2013: 25-43

6- Koskinen O, Villanen M, Korponay-Szabo I, et al. Oats do not induce systemic or mucosal autoantibody response in children with coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48:559-565

7- Julio C Bai, Michael Fried, Gino R. Corazza, et al. World gastroenterology organization global guidelines on celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47:121-125

8- Alberto Rubio-Tapia, Ivor D. Hill, Ciarán P. Kelly, et al. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 656-676

9- Parra-Blanco A, Agüero C, Cimmino D, et al. Papel de la endoscopia en la enfermedad celiaca y sus complicaciones. Avances en las técnicas de imagen y computarización. Rodrigo L y Peña AS, editores. *Enfermedad celiaca y sensibilidad al gluten no celiaca*. Barcelona, España: OmniaScience, 2013: 171-202.

10- Kate E. Evans, Davis S. Sanders. Celiac disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2012; 41 (3):639-650

11- Jonas F. Ludvigsson, Alberto Rubio-Tapia, Carol T.van Dyke, et al. Increasing Incidence of Celiac Disease in a North American Population. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:818-824

12- Catassi C, Kryszak D, Bhatti B, et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann Med* 2010; 42:530-538

13- Pérez Villavicencio A, Beirute Lucke C, Peña AS. Enfermedad Celiaca en China y Centroamérica. Rodrigo L y Peña AS, editores. *Enfermedad celiaca y sensibilidad al gluten no celiaca*. Barcelona, España: OmniaScience, 2013:61-74

14- Zone JJ. Skin manifestations of celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128 (4 Suppl):S87-91

15- Massari S, Liso M, De Santis L, et al. Occurrence of nonceliac gluten sensitivity in patients with allergic disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 155:389-9424. Wang AY, Ellen K, Berg CL et al. Fully covered self-expandable metallic stents in the management of complex biliary leaks: preliminary data – a case series. *Endoscopy* 2009; 41: 781-786

De día y de noche

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



Soluciones pensando en ti

TROMBOSIS PORTAL EN LA CIRROSIS HEPÁTICA

A. Giráldez-Gallego¹, C. Trigo-Salado¹, V. Nacarino-Mejías², A. Araujo-Míguez¹, A. Rincón-Gatica¹, J.M. Sousa-Martín¹, M.T. Ferrer-Ríos¹, J.M. Pascasio-Acevedo¹

¹Servicio de Aparato Digestivo. Sección de Hepatología.

²Servicio de Radiodiagnóstico. Sección de Radiología Vasculare e Intervencionista. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla.

Resumen

La cirrosis hepática constituye la causa subyacente de aproximadamente un tercio de los casos de trombosis portal. Su principal condicionante es la reducción de la velocidad del flujo en la vena porta por debajo de 15 cm/s, generalmente como secuela de la hipertensión portal. La frecuencia de la trombosis portal, sobre todo cuando la cirrosis está descompensada, está en torno a un 10%. Generalmente se trata de un diagnóstico incidental por ecografía en pacientes sometidos a cribado de hepatocarcinoma; la angiografía por TC o RM es imprescindible para determinar la extensión y cronicidad así como la respuesta al tratamiento, que está muy condicionada por el hecho de que el diagnóstico sea precoz. La historia natural de la trombosis portal en la cirrosis es aún muy desconocida y lo que sabemos de su pronóstico está lleno de contradicciones, en varios escenarios distintos, incluyendo su repercusión sobre la morbilidad peritrasplante y probablemente esto se daba a la heterogeneidad de la propia enfermedad. Las evidencias disponibles con respecto al tratamiento están basadas en series cortas y retrospectivas que plantean muchas dudas sobre su aplicabilidad en la práctica clínica. El tratamiento debe individualizarse, balanceando de forma sensata los objetivos y los riesgos de las distintas terapias. La anticoagulación es la opción inicial recomendada y consigue tasas de respuesta aceptables cuando se emplea heparina de bajo peso molecular durante periodos prolongados, lo que hace

necesaria una adecuada profilaxis de complicaciones hemorrágicas. En pacientes con plaquetopenia severa, en los no respondedores a la anticoagulación y en aquellos con manifestaciones severas de hipertensión portal, el TIPS es la opción idónea, siempre que sea posible. La extensión y la cronicidad de la trombosis son factores que determinan el éxito técnico en la inserción del TIPS. No obstante, en casos seleccionados y gracias a procedimientos muy laboriosos y complejos, se han llegado a comunicar tasas de éxito cercanas al 100%.

Palabras clave: Trombosis portal, cirrosis hepática, TIPS, anticoagulación.

Abstract

Liver cirrhosis is the underlying cause of about a third of cases of portal vein thrombosis. It mainly influences the flow rate in the portal vein by reducing it below 15 cm/s, usually as a consequence of portal hypertension. The frequency of portal vein thrombosis, especially when cirrhosis is decompensated, is around 10%. Portal vein thrombosis diagnosis is usually incidental on ultrasound when patients are screened for hepatocellular carcinoma; CT or MR angiography is essential to determine the extent and chronicity of the disease as well as its response to treatment, which is greatly influenced if it is diagnosed at an early stage. The natural history of portal vein thrombosis in cirrhosis is not very well known yet and what we know about its prognosis is full of contradictions in different scenarios, including its impact on the peritransplant morbidity, probably due to the heterogeneity of the disease itself. The available evidence regarding treatment is based on retrospective and small series of studies that raise many

CORRESPONDENCIA

Álvaro Giráldez Gallego
Servicio de Aparato Digestivo
Hospitales Universitarios Virgen del Rocío
Avda. Manuel Sirot, s/n, 41013, Sevilla.
Teléfono fijo: 955012041
giraldezg@hotmail.com

doubts about its applicability in clinical practice. Treatment must be individualized, weighing the aims and risks of different therapies. Anticoagulation is the initial recommended option and it achieves acceptable response rates when low molecular weight heparin is used for prolonged periods (requiring an adequate prevention of bleeding complications). In patients with severe thrombocytopenia, in nonresponders to anticoagulation and in those with severe manifestations of portal hypertension, TIPS is the best option, whenever possible. The extent and chronicity of thrombosis are factors that determine the technical success in the insertion of TIPS. However, thanks to complex procedures, some cases have achieved success rates close to 100 %.

Keywords: Portal vein thrombosis, liver cirrhosis, TIPS, anticoagulation.

Introducción

La gran mayoría de los casos de trombosis portal (TP) se relaciona con una enfermedad hepática subyacente o con tumores hepáticos o abdominales, primarios o metastásicos. Concretamente, la cirrosis hepática constituye la causa subyacente de entre un 22 y un 32 % de los casos de TP¹⁻³. Una situación distinta es la trombosis portal no cirrótica no tumoral (TPNCNT), que supone globalmente un tercio de los casos y la segunda causa más frecuente de TP⁴. En medio de estas dos circunstancias previas podríamos situar la hipertensión portal (HTP) no cirrótica, que se conoce que puede complicarse con una TP con bastante frecuencia, variable según las series: entre el 13 y el 46%^{5, 6}.

En el contexto de la enfermedad hepática crónica se conocen ciertas peculiaridades (relacionadas con su frecuencia, etiología, significado, pronóstico y, consecuentemente, con su manejo) que obligan a separar esta situación de los restantes escenarios en los que se puede desarrollar una TP. Estas características distintivas, tanto en su forma aguda como en la crónica, son las que desarrollaremos brevemente en esta revisión, con las limitaciones derivadas de la ausencia de estudios prospectivos que contesten a la mayor parte de las cuestiones que se plantean. A partir de ahora nos referiremos, pues, exclusivamente a la TP que se desarrolla en el contexto de una enfermedad hepática subyacente.

¿El desarrollo de la trombosis portal es un evento frecuente en la cirrosis?

Casi todos los estudios publicados que han intentado contestar a esta pregunta han evaluado prevalencia y ésta ha mostrado valores muy variables, dependiendo de las técnicas diagnósticas empleadas y de la inclusión o no de pacientes descompensados y/o con carcinoma hepatocelular (CHC). La prevalencia comunicada, pues, ha oscilado entre un 0,6%⁷, en una serie japonesa de 708 pacientes con cirrosis sometidos a angiografía; y hasta un 44%, en 72 pacientes con cirrosis y CHC sometidos a autopsias⁸.

En otras series de pacientes cirróticos sin CHC la detección de la TP se ha basado en la ecografía y la prevalencia ha oscilado entre el 8 y el 24,3%, dependiendo respectivamente de si se usaban técnicas adicionales (angio-TC, angio-RM y/o angiografía) confirmatorias⁹⁻¹¹ o no¹². Quizá la información que se derivó de estos estudios sea la más relevante desde el punto de vista práctico puesto que la secuencia diagnóstica empleada en la investigación de la TP en esas cohortes de pacientes fue similar a la utilizada habitualmente en la clínica. Estos mismos estudios mostraron diferencias ostensibles en la prevalencia entre población cirrótica compensada -tan baja como del 1%-¹⁰ y descompensada -en espera de trasplante hepático (TH), con o sin CHC-, donde se documentó hasta en el 8,4%¹¹.

Probablemente, la población cirrótica en espera de un TH sea la mejor estudiada en este sentido. Tres estudios¹³⁻¹⁵ de cohortes amplias (465, 323 y 864 pacientes) de candidatos a TH sin CHC fueron evaluadas fundamentalmente en cuanto a los hallazgos intraoperatorios de TP, con prevalencias comunicadas muy uniformes: 9, 8,7 y 9,6%, respectivamente. No obstante, con parecidos requisitos diagnósticos, en una cohorte de 3295 pacientes evaluados para TH¹⁶, no se confirmó la influencia del CHC, en dicho contexto, sobre la mayor prevalencia de TP: la proporción de trombosis fue sólo del 4,5%. Los criterios rigurosos de inclusión de pacientes con CHC en lista de TH tuvieron, evidentemente, influencia en este resultado.

Hay, por otra parte, numerosos estudios¹⁷⁻²¹, diseñados con otros propósitos, que comunicaron de forma paralela datos de prevalencia de TP en pacientes cirróticos sin CHC tanto dentro como fuera del escenario del TH. Algunos de estos estudios comunicaron igualmente datos de incidencia. Zocco et al²⁰ y Amitrano et al²² coincidieron plenamente al reportar una incidencia anual de 16% de TP en dos series cortas (73 y 61 pacientes, respectivamente) de cirróticos sin CHC evaluados exclusivamente mediante ecografía. En el estudio de Francoz et al¹¹, en cambio, la incidencia fue sustancialmente menor (7,4%), a pesar de incluir enfermos en lista de TH con o sin CHC; la explicación de este dato debe estar en el hecho de que se exigía confirmación de la TP mediante exploraciones radiológicas adicionales.

En conclusión, aunque con una amplia variabilidad, la prevalencia y la incidencia de la TP en la cirrosis hepática, sobre todo cuando está descompensada, son de aproximadamente un 10%. La frecuencia comunicada de TP en la cirrosis aumenta con el uso exclusivo de la ecografía y disminuye cuando se exige confirmación quirúrgica o radiológica adicional. La presencia del CHC influye de forma importante en presencia de TP pero no parece hacerlo dentro del contexto del TH, con los criterios de selección de candidatos habitualmente empleados. No obstante, no existe ninguna recomendación especial sobre la detección precoz de la TP en la cirrosis más allá de la derivada del despistaje de CHC.

¿Por qué y en quién se desarrolla la trombosis portal en la cirrosis?

Del manejo de la enfermedad tromboembólica venosa en otros territorios hemos ido aprendiendo los factores de

riesgo involucrados en la patogenia de la trombosis, de acuerdo con la triada de Virchow: lesión endotelial, estadio trombofílico (predominantes en la TPNCNT) y trastorno hemodinámico local (predominante en la cirrosis).

No deja de ser una paradoja que en una situación clásicamente considerada como de riesgo hemorrágico (como la cirrosis), por déficit de síntesis proteica de factores de la coagulación, se postule que pueda existir una situación subyacente de hipercoagulabilidad^{20, 23}. El estudio detallado de las alteraciones de la hemostasia, en sentido amplio, de los pacientes con cirrosis, sobrepasa el objetivo de esta revisión²⁴. No obstante y de forma muy somera, comentaremos que en la cirrosis se han documentado trastornos funcionales^{10, 19, 25} que conllevarían un aumento del riesgo trombótico (déficits de anticoagulantes naturales de síntesis hepática -como las proteínas C y/o S o la antitrombina III- o exceso de otras proteínas procoagulantes -como el factor VIII-). Por otra parte, en la TP de los pacientes con cirrosis se ha comunicado igualmente una frecuencia mayor de la esperada de mutaciones (del factor V Leiden, del gen G20210 de la protrombina o del gen TT677 de la metilentetrahidrofolato reductasa) que confieren de forma inherente un aumento del riesgo trombótico^{9, 21}. No obstante, no parece que estas situaciones de hipercoagulabilidad tengan un papel demasiado relevante en la mayor parte de los pacientes con cirrosis y TP²⁶. Si esto no fuese así cabría esperar un marcado aumento de eventos tromboembólicos en otros territorios y, sin embargo, en la literatura la información al respecto es cuando menos contradictoria: en algunos estudios la prevalencia de trombosis venosa profunda y/o tromboembolismo pulmonar fue menor²⁷, en otros igual²⁸ y en otros mayor^{29, 30} que en población hospitalizada equiparable y sin enfermedad hepática de base. El principal valor de la investigación exhaustiva de una situación trombofílica subyacente en la cirrosis en pacientes con TP es su capacidad de detectar a aquel pequeño grupo de enfermos en los que la anticoagulación será forzosamente necesaria de forma indefinida.

En estudios transversales se han identificado distintas situaciones^{11, 21, 22, 32, 33} que producen directa o indirectamente daño endotelial, y que se han asociado estadísticamente con una mayor probabilidad de tener o desarrollar TP, también en el contexto de la enfermedad hepática crónica (Figura 1): especialmente la presencia de shunts portosistémicos o de cirugía abdominal previa (sobre todo esplenectomía).

Finalmente, el principal factor de riesgo que ha demostrado de forma prospectiva relacionarse de manera evidente y uniforme con el riesgo de TP en pacientes con cirrosis es la disminución del flujo en la vena porta por debajo de 15 cm/s²⁰, ya sea como consecuencia de la HTP o del tratamiento de ésta con betabloqueantes no selectivos (BBNS). Por lo demás, los mecanismos finales por los que algunos de estos pacientes con cirrosis desarrollan TP (y otros no) siguen siendo aún meramente especulativos.

Otras circunstancias que se han mostrado asociación estadística en algunos estudios (encefalopatía, ascitis o peritonitis bacteriana espontánea, plaquetopenia y enfermedad hepática en general avanzada) deben valorarse siempre desde la disyuntiva de la causa-consecuencia³⁴.

En conclusión, aunque con una participación simultánea de varios factores de distinta índole, el principal factor de riesgo para TP en la cirrosis es la reducción de la velocidad del flujo portal (por debajo de 15 cm/s) producido de forma espontánea o farmacológica. La detección de situaciones de trombofilia subyacente puede tener implicaciones terapéuticas (fundamentalmente relacionadas con la duración del tratamiento anticoagulante). El conocimiento de distintas situaciones o entidades asociadas a la TP en la cirrosis ayuda a identificar a un subgrupo de pacientes con un riesgo adicional.



Figura 1

Esplenopografía directa a través de derivación portosistémica intrahepática transyugular (A) que muestra defecto de repleción por trombosis mural en la vena porta extrahepática (flecha negra) y material de embolización de varices gastroesofágicas (flecha blanca). El paciente había sido sometido dos meses antes a la derivación -con embolización simultánea- y en aquel momento presentaba totalmente permeable el eje esplenoportal, por lo que la asociación de la trombosis de novo con alguno de los anteriores procedimientos es inequívoca. Se colocó una prótesis Wallstent (B) cubriendo el trombo mural (flecha) resolviéndose así el problema. TY: transyugular.

¿Cómo diagnosticar y clasificar la trombosis portal en la cirrosis?

El descubrimiento incidental de una TP en cirróticos es un hecho frecuente en el contexto del despistaje rutinario de CHC y/o con el empleo cada vez más frecuente de estudios radiológicos con una magnífica fiabilidad diagnóstica para trastornos del eje esplénomésentéricoportal. En la enfermedad hepática crónica la trombosis suele afectar a la porta principal o a cualquiera de sus ramas pero cualquier componente de este eje se puede ver afectado, tanto de forma aislada como en combinación³⁵.

La ECO abdominal es la primera prueba a realizar; la permeabilidad de la vena porta se puede estudiar mejor con la adición de Doppler, constituyendo esta modalidad la de primera elección³⁶ como prueba índice. Los inconvenientes de la ECO-Doppler son su dependencia del operador³⁷ y su incapacidad, comúnmente, para explorar de forma completa todos y cada uno de los componentes del eje esplenoportal³⁸. La angiografía por TC o por RM aporta información adicional sobre la extensión de la trombosis y sobre la enfermedad hepática subyacente e informa acerca de la existencia de factores locales promotores de la trombosis. El angio-TC³⁹ es la técnica que mejor define el eje vascular mientras que la RM⁴⁰ es la técnica preferida para valorar alteraciones biliares. El angio-TC aporta, además información sobre la posible cronicidad⁴¹ y/o malignidad de la de la TP⁴².

Estas exploraciones adicionales permiten asimismo tener un punto de partida que ayude a determinar la necesidad del tratamiento (y la respuesta a éste) y los problemas técnicos que pudieran surgir ante un eventual TH. De esta manera, se han establecido una serie de definiciones clásicas para la TP relacionada con una enfermedad hepática subyacente (Figura 2). En este sentido, la TP se considera aguda o subaguda cuando no estaba presente en el estudio de imagen semestral previo (despistaje de hepatocarcinoma) y cuando no muestra datos radiológicos de cronicidad: calcificaciones, colaterales -portoportales o portosistémicas- o cavernomatosis. Cuando presenta datos radiológicos de cronicidad o cuando era ya conocida del estudio de imagen semestral previo se considera crónica (pudiendo

diferenciarse entre su forma estable o su forma con progresión en el tiempo). Al mismo tiempo, la recanalización o repermeabilización se considera completa cuando se consigue la permeabilidad del tronco principal de la vena porta y de al menos una de sus dos ramas así como de las venas esplénica y mesentérica superior; en cambio, se considera sólo parcial si el tamaño de la trombosis se reduce en al menos un 50% o cuando se consigue permeabilidad vascular pero sin llegar a cumplir los criterios de respuesta completa. Otras situaciones no contempladas en las definiciones previas deben considerarse como ausencia de respuesta. Es evidente, pues, que cualquier dato relacionado con la incidencia, prevalencia y pronóstico de la TP en la cirrosis, o con su tratamiento (o la respuesta a éste) puede verse artefactado por la minuciosidad con la que se realicen e interpreten las distintas pruebas de imagen.

¿Qué se conoce y qué se desconoce de la evolución natural y del pronóstico?

La verdadera capacidad de la TP para producir hemorragia varicosa o empeorar la función hepática⁴³ es aún objeto de debate. Se demostró, por ejemplo, en un estudio que la TP puede desaparecer espontáneamente hasta en un 45 % de los pacientes con cirrosis⁴⁴. De hecho, el conocimiento de la historia natural de la TP en la cirrosis es aún deficiente y, en ocasiones, la asociación entre la descompensación hepática y la TP es confusa, sin poder dilucidarse cuál es la causa y cuál la consecuencia³⁴. En la TP que acontece en el contexto de una cirrosis hepática¹⁰ no suele haber clínica de dolor abdominal (18%) y aún menos infarto intestinal, al contrario de lo que suele suceder en la TP aguda no cirrótica. Suele tratarse, pues, de un hallazgo incidental ecográfico detectado en pacientes estables (43%) o en el contexto de una descompensación, fundamentalmente hemorragia varicosa o relacionada con HTP (39%). Incluso en esta situación -tan ampliamente estudiada-, la trombosis se ha relacionado con fracaso del tratamiento inicial⁴⁵ pero no con el resangrado o la mortalidad en las primeras 6 semanas⁴⁶. En cambio, en otros estudios se describió que la existencia de una TP era un predictor independiente de mortalidad en pacientes con cirrosis en el momento de su evaluación e inclusión para un TH¹⁶.



Figura 2

Angiografía por TC mostrando: A) una trombosis portal completa y crónica (flecha blanca) con varices fúndicas (flechas negras) y esplenomegalia (x); y, B) una trombosis portal extrahepática parcial y aguda (flecha).

Sí es algo mejor conocido el efecto deletéreo de la TP sobre la morbilidad y mortalidad de los candidatos a TH, sobre todo si la vena mesentérica superior se ve involucrada^{32,33}. Precisamente es en el contexto del TH donde la historia natural de esta entidad ha sido más evaluada, habiéndose relacionado en algunos estudios retrospectivos (pero no en otros) la existencia de una TP completa^{11, 14} con un aumento de la mortalidad con respecto a la de los pacientes sin TP (o con TP parcial). Para ambas circunstancias (TP parcial o completa) se ha comunicado mayor morbilidad^{13, 15}-disfunción primaria del injerto, insuficiencia renal y retrombosis-, aunque la asociación es dudosa e interpretable puesto que la etiología de dichas complicaciones suele ser multifactorial. En consecuencia, el impacto de la TP sobre el TH y las complicaciones posteriores no está aún definido de forma exacta. Una vez más aparece el sesgo de selección propio de los pacientes que no fueron evaluados para TH por tener una TP extensa; los datos contradictorios sobre la mortalidad pueden relacionarse asimismo con el hecho de no haber identificado bien a los pacientes con TP parcial o completa y con el diseño retrospectivo de los estudios. Afortunadamente, gracias a los avances técnicos y los mejores cuidados perioperatorios, en la actualidad, la TP sólo se considera una contraindicación relativa para el TH⁴⁷.

¿Cuál es el mejor manejo de estos pacientes?

Para contestar a esta pregunta deberíamos centrarnos anteriormente en las siguientes premisas:

1) En cualquier situación el diagnóstico precoz es básico; se debe investigar la permeabilidad portal en los estudios semestrales ecográficos con lo que se podría reducir (pero no evitar) los casos de cavernoma.

2) Las evidencias disponibles con respecto al tratamiento están basadas en series de casos y la principal duda que se plantea en la práctica clínica es su aplicabilidad.

3) Los objetivos del tratamiento son conseguir la repermeabilización vascular o, al menos, evitar la progresión de la TP, en cantidad suficiente como para permitir el TH, en el caso de que sea necesario.

4) El tratamiento debe individualizarse: a veces es innecesario^{14, 44}, no es siempre posible y en muchas ocasiones puede ser muy perjudicial.

Anticoagulación

El primer estudio que evaluó la eficacia y seguridad de la anticoagulación en pacientes con cirrosis hepática y TP data del año 2005¹¹; en dicho estudio se trataron con heparina de bajo peso molecular (HBPM) seguida de anticoagulantes orales (ACO) 19 de un total de 251 pacientes; las tasas de respuesta completa y parcial fueron del 42 y 5%, respectivamente. En 2010, Amitrano et al.⁴⁸ trataron exclusivamente con HBPM a 28 de 39 pacientes con TP y cirrosis, con unas tasas de repermeabilización completa y parcial del 75 y 8%, respectivamente. Ese mismo año, Senzolo et al.⁴⁹ comunicaron en cambio tasas de respuesta completa sustancialmente menores (36%) en 33 de 56 pacientes de similares características y tratados igualmente con HBPM. En ninguno de estos tres estudios se produjo mortalidad asociada al uso de anticoagulación y las complicaciones reportadas fueron menores

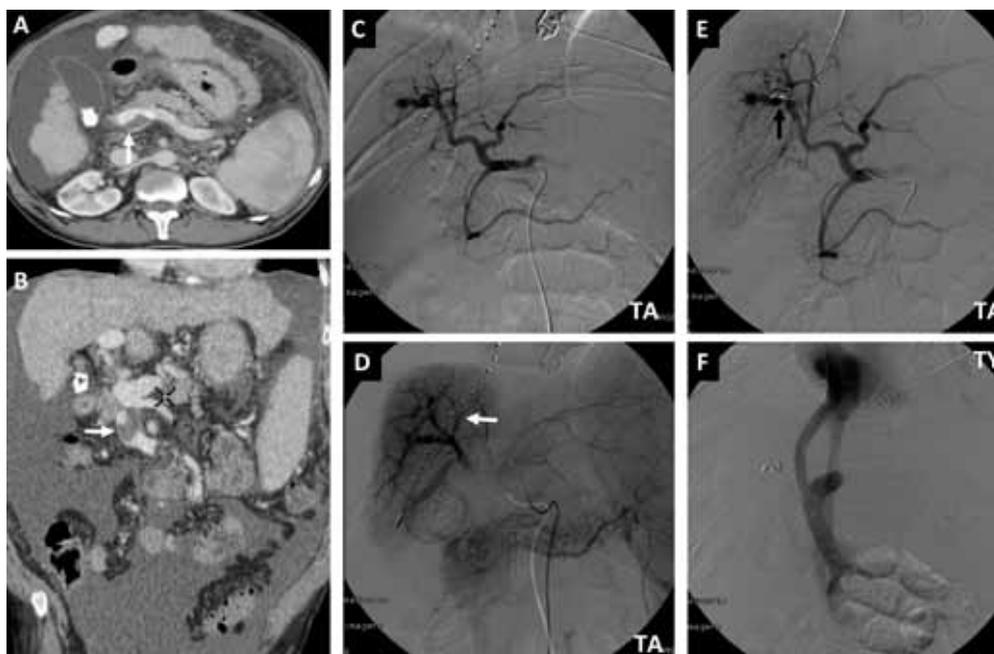


Figura 3

TC abdominal (A y B) que muestra trombosis portal extrahepática parcial (flechas). Arteriografía hepática (C, D y E) que permite ver vascularización portal en fase temprana (flecha blanca) secundaria a la existencia de fístula arterioportal que se trató posteriormente mediante coils (flecha negra). Finalmente se colocó un stent cubierto con buen resultado morfológico y funcional (F). TA: transarterial; TY: transyugular.

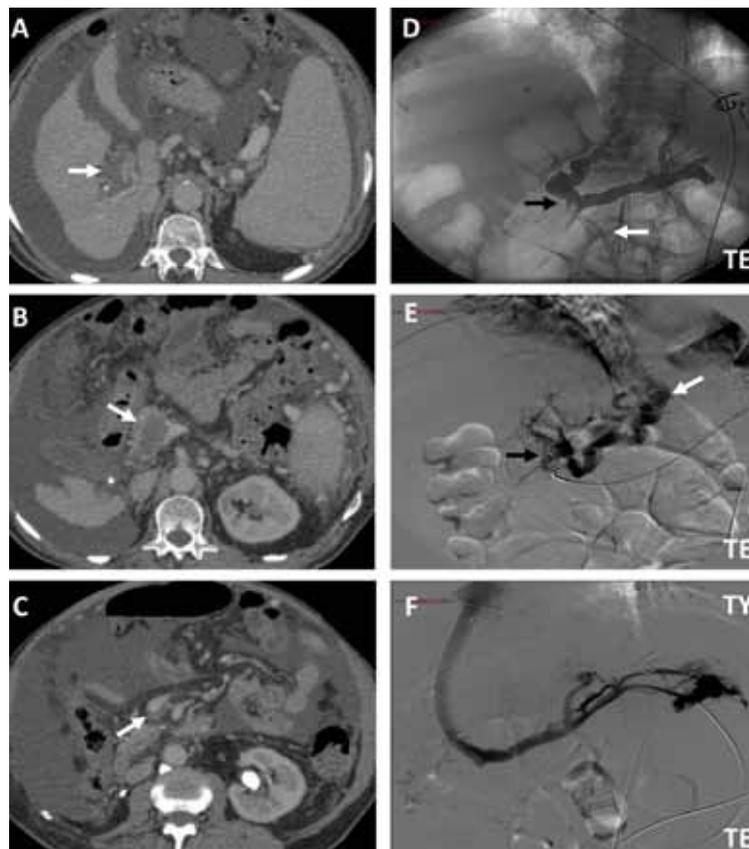


Figura 4

TC abdominal que muestra defecto de repleción (flecha) por trombosis completa de la vena porta intra y extrahepática (A) que se extiende hasta la vena mesentérica superior (B y C), siendo parcial a este nivel (flechas). Flebografía transesplénica (D) que muestra trombosis parcial de la vena mesentérica superior (flecha negra) y permeabilidad de la vena mesentérica inferior (flecha blanca). Se repermeabilizó la trombosis portal por vía transesplénica (E) visualizándose múltiples defectos de repleción (flecha negra) y varices esofágicas (flecha blanca). Derivación portosistémica intrahepática transyugular (F) con stent cubierto y prolongación mediante prótesis Wallstent con ausencia posterior de relleno de las varices. TE: transesplénica; TY: transyugular.

y extraordinariamente poco frecuentes. En un estudio español, en cambio, publicado en 2011⁵⁰, sobre 55 pacientes en los que se usó tanto HBPM como ACO, la tasa de respuesta completa fue del 45% y la de respuesta parcial del 15%, sin mortalidad asociada, pero con hasta 11 episodios hemorrágicos durante el tratamiento (6 de ellos condicionados por hemorragia por varices).

Una vez expuestos los datos globales de estos estudios hay varios asuntos que merecen una atención especial. En primer lugar, la tasa de respuesta completa, tan variable, tuvo que ver en parte con el tipo de trombosis que existiera basalmente pero también con el tiempo de tratamiento, siendo sustancialmente mayor cuando se alargaba éste hasta los 12 meses⁴⁸. Por otra parte, la instauración precoz del tratamiento se asoció a una mayor tasa de respuesta⁵⁰ mientras que la discontinuación del mismo se asoció a retrombosis en aproximadamente un tercio de los casos (27 y 38,5%, respectivamente) en los dos estudios en los que se evaluó este aspecto^{48, 50}. La conclusión inicial que se puede extraer, pues, es que la anticoagulación ha de plantearse en estos casos como un tratamiento a largo plazo (o hasta el TH) con el inconveniente de que las "incómodas" HBPM aparentaron ser no sólo más seguras sino también más eficaces que los antagonistas de la vitamina K. Aparte de la duración del tratamiento, estamos aún muy lejos de poder recomendar un tipo concreto de HBPM, una dosis óptima

y una manera adecuada de monitorizar la terapia⁵¹. En el estudio de Francoz et al.¹¹ se empleó nadroparina 5700 UI sc diarias mientras que en el de Amitrano et al.⁴⁸ enoxaparina 200 UI/Kg sc diarias. Todas estas dudas han generado múltiples comentarios y editoriales^{52, 53} en la literatura médica en tanto en cuanto que las recomendaciones generales al respecto del uso de anticoagulantes en la TP de la cirrosis se han basado casi exclusivamente en recomendaciones de expertos³¹.

Por otra parte, hay que considerar finalmente la mejor profilaxis de hemorragia (varicosa) y de otro tipo en este grupo de pacientes. El factor que se relacionó de forma estadísticamente significativa (p 0,018) con el riesgo de eventos hemorrágicos en el estudio de Delgado et al.⁵⁰ fue una cifra de plaquetas inferior a $50 \times 10^9/L$. De hecho, las fichas técnicas de las distintas modalidades de HBPM suelen contraindicar su empleo por debajo precisamente de esta cifra⁵¹. En ausencia de recomendaciones específicas, casi todos los autores recomiendan ceñirse de forma lo más rigurosa posible a las normas generales establecidas en las guías de práctica clínica⁵⁴ pero considerando siempre la contrapartida de que tanto los BBNS como las distintas modalidades de tratamiento endoscópico se han involucrado -por distintos mecanismos- en la génesis de la TP en cirróticos. En el estudio de Amitrano et al.⁴⁸, la modalidad de tratamiento endoscópico usada en los pacientes con

hemorragia varicosa aguda y TP fue la ligadura, postponiendo, hasta conseguir la erradicación variceal, el tratamiento anticoagulante, lo que supuso un retraso medio de unos 4 meses. Si esta estrategia secuencial es la más apropiada sigue siendo objeto de debate³¹ en vistas de la seguridad que aparenta tener la ligadura endoscópica en pacientes bajo tratamiento con HBPM, dado que la eficacia en la repermeabilización puede verse comprometida por el retraso en el inicio del tratamiento. En cualquier caso, parece sensato obtener la erradicación variceal tan pronto como sea posible. Finalmente, partiendo de la base del impacto negativo de la TP sobre la HTP de los pacientes cirróticos, se ha postulado que la repermeabilización obtenida mediante anticoagulación podría mejorar en sí mismo las manifestaciones clínicas de la HTP, de forma que ésta sería la mejor profilaxis posible. De hecho, la anticoagulación, a pesar de su pobre aplicabilidad y de los demás inconvenientes previamente comentados, sigue constituyendo el tratamiento de primera línea de los pacientes con cirrosis y TP³¹.

TIPS

La modificación de la hemodinámica local que se consigue en el sistema venoso portal con la colocación de derivaciones portosistémicas por vía transyugular (TIPS) hace esta modalidad de tratamiento muy atractiva en la TP en la cirrosis. En teoría, todos los inconvenientes, contraindicaciones y riesgos de la anticoagulación podrían eliminarse. No obstante, se trata de intervenciones complejas y laboriosas desde el punto de vista técnico (Figuras 3 y 4), en donde el porcentaje de complicaciones relacionadas con el procedimiento no es despreciable. Una vez más el principal problema que surge en este caso es el de la aplicabilidad; de hecho, clásicamente la TP se ha considerado una contraindicación para la inserción de un TIPS. En la práctica clínica, no obstante, varios estudios han mostrado que la colocación del TIPS es posible con una elevada tasa de éxito⁵⁵⁻⁵⁹ cuando se cumplen una serie de requisitos mínimos, que son ya conocidos desde el primer estudio al respecto, publicado en 2006⁵⁵: presencia de una rama portal patente y ausencia de cavernomatosis portal. En este estudio se incluyeron no sólo 13 pacientes cirróticos (donde la tasa de éxito fue del 76,9%) sino también 15 pacientes con TPNCNT. Las tasas de repermeabilización sólo se comunicaron en un estudio⁵⁶: completa en el 57% y parcial en el 30%; la mayor extensión de la trombosis, su carácter crónico y la presencia de varices esofágicas son factores que se relacionaron negativamente con el éxito en la repermeabilización. Estos hallazgos fueron más o menos similares a los observados previamente por Perarnau et al⁵⁷: su tasa de éxito fue del 79% en pacientes con TP completa (34 de los 128 pacientes de su serie) y del 99% en pacientes con TP parcial (94/128). En ocasiones, en estos estudios, se usaba tratamiento anticoagulante previo y/o posterior al TIPS buscando una mayor tasa de éxito técnico o bien la consolidación de la repermeabilización vascular obtenida.

Otra limitación de estos estudios es la relacionada con su diseño retrospectivo, que impide conocer exactamente cuántos pacientes ni siquiera fueron considerados para la colocación de un TIPS por no cumplir los requisitos mínimos en la evaluación radiológica previa. Por otra parte, la indicación del TIPS en estas series no fue casi nunca la TP en sí misma sino una situación

Tabla 1. Estudios publicados sobre la eficacia del TIPS en pacientes con trombosis portal TP y cirrosis.

Autor (referencia)	Año	n/N	Éxito técnico (%)	Mortalidad (%)
Senzolo (55)	2006	13/28	73	0
Van Ha (58)	2006	15/15	85	13
Perarnau (57)	2010	128/436	79	0,2
Han (59)	2011	57/57	75	1,7
Luca (56)	2011	70/70	100	0

global de HTP severa, en la que, además, existía una TP. Tan sólo 2 pacientes del estudio de Senzolo et al.⁵⁵ y 4 del de Luca et al.⁵⁶ fueron sometidos al TIPS exclusivamente por su TP.

Los resultados con respecto al éxito en la inserción, al número de pacientes incluidos y a la mortalidad relacionada con el procedimiento de los principales estudios disponibles -desgraciadamente series cortas- en la literatura médica se muestran en la [tabla 1](#).

BIBLIOGRAFÍA

- Janssen HL, Wijnhoud A, Haagsma EB, van Uum SH, van Nieuwkerk CM, Adang RP, et al. Extrahepaticportal vein thrombosis: aetiology and determinants of survival. *Gut*.2001;49:720-4.
- Ogren M, Bergqvist D, Björck M, Acosta S, Eriksson H, Sternby NH. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. *World J Gastroenterol*.2006;12:2115-9.
- Cohen J, Edelman RR, Chopra S. Portal vein thrombosis: a review. *Am J Med*.1992;92:173-82.
- García-Pagán JC, Hernández-Guerra M, Bosch J. Extrahepatic portal vein thrombosis. *Semin Liver Dis*. 2008;28:282-92.
- Hillaire S, Bonte E, Denninger MH, Casadevall N, Cadranel JF, Lebrec D, et al. Idiopathic non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension in the West: a re-evaluation in 28 patients. *Gut*. 2002;51:275-80.
- Schouten JN, Nevens F, Hansen B, Laleman W, van den Born M, Komuta M, et al. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension is associated with poor survival: results of a long-term cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:1424-33.
- Okuda K, Ohnishi K, Kimura K, Matsutani S, Sumida M, Goto N, et al. Incidence of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. An angiographic study in 708 patients. *Gastroenterology*.1985;89:279-86.
- Pirisi M, Avellini C, Fabris C, Scott C, Bardus P, Soardo G, et al. Portal vein thrombosis in hepatocellular carcinoma: age and sex distribution in an autopsy study. *J Cancer Res Clin Oncol*.1998;124:397-400.

9. Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA, Margaglione M, Iannaccone L, D'Andrea G, et al. Inherited coagulation disorders in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *Hepatology*. 2000;31:345-8.
10. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Margaglione M, Manguso F, Iannaccone L, et al. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol*. 2004;40:736-41.
11. Franco C, Belghiti J, Vilgrain V, Sommacale D, Paradis V, Condat B, et al. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. *Gut*. 2005;54:691-7.
12. Fimognari FL, De Santis A, Piccheri C, Moscatelli R, Gigliotti F, Vestri A, et al. Evaluation of D-dimer and factor VIII in cirrhotic patients with asymptomatic portal venous thrombosis. *J Lab Clin Med*. 2005;146:238-43.
13. Tao YF, Teng F, Wang ZX, Guo WY, Shi XM, Wang GH, et al. Liver transplant recipients with portal vein thrombosis: a single center retrospective study. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2009;8:34-9.
14. Lendoire J, Raffin G, Cejas N, Duek F, Barros Schelotto P, et al. Liver transplantation in adult patients with portal vein thrombosis: risk factors, management and outcome. *HPB (Oxford)*. 2007;9:352-6.
15. Gimeno FA, Calvo J, Loinaz C, Meneu JC, Pérez B, Gomez R, et al. Comparative analysis of the results of orthotopic liver transplantation in patients with and without portal vein thrombosis. *Transplant Proc*. 2005;37:3899-903.
16. Englesbe MJ, Kubus J, Muhammad W, Sonnenday CJ, Welling T, Punch JD, et al. Portal vein thrombosis and survival in patients with cirrhosis. *Liver Transpl*. 2010;16:83-90.
17. Pan C, Shi Y, Zhang JJ, Deng YL, Zheng H, Zhu ZJ, et al. Single-center experience of 253 portal vein thrombosis patients undergoing liver transplantation in China. *Transplant Proc*. 2009;41:3761-5.
18. Weber A, Krebs S, Lenhardt C, Wagenpfeil S, Schmid RM, Schulte-Frohlinde E. Correlation of routinely used coagulation parameters and presence of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res*. 2009;39:882-7.
19. Zhang D, Hao J, Yang N. Protein C and D-dimer are related to portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25:116-21.
20. Zocco MA, Di Stasio E, De Cristofaro R, Novi M, Ainora ME, Ponziani F, et al. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development. *J Hepatol*. 2009;51:682-9.
21. Mangia A, Villani MR, Cappucci G, Santoro R, Ricciardi R, Facciorusso D, et al. Causes of portal venous thrombosis in cirrhotic patients: the role of genetic and acquired factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17:745-51.
22. Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA, Margaglione M, Sacco M, Martino R, et al. Portal vein thrombosis after variceal endoscopic sclerotherapy in cirrhotic patients: role of genetic thrombophilia. *Endoscopy*. 2002;34:535-8.
23. Weber A, Krebs S, Lenhardt C, Wagenpfeil S, Schmid RM, Schulte-Frohlinde E. Correlation of routinely used coagulation parameters and presence of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res*. 2009;39:882-7.
24. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Dell'Era A, Clerici M, De Franchis R, et al. An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2009;137:2105-2111.
25. Martinelli I, Primignani M, Aghemo A, Reati R, Bucciarelli P, Fabris F, et al. High levels of factor VIII and risk of extra-hepatic portal vein obstruction. *J Hepatol*. 2009;50:916-22.
26. Tripodi A, Anstee QM, Sogaard KK, Primignani M, Valla DC. Hypercoagulability in cirrhosis: causes and consequences. *J Thromb Haemost*. 2011;9:1713-23.
27. Saleh T, Matta F, Alali F, Stein PD. Venous thromboembolism with chronic liver disease. *Am J Med*. 2011;124:64-8.
28. Huerta C, Johansson S, Wallander MA, García Rodríguez LA. Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in the United Kingdom. *Arch Intern Med*. 2007;167:935-43.
29. Gulley D, Teal E, Suvannasankha A, Chalasani N, Liangpunsakul S. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in cirrhosis patients. *Dig Dis Sci*. 2008;53:3012-7.
30. Dabbagh O, Oza A, Prakash S, Sunna R, Saetle TM. Coagulopathy does not protect against venous thromboembolism in hospitalized patients with chronic liver disease. *Chest*. 2010;137:1145-9.
31. Seijo S, García-Criado A, Darnell A, García-Pagán JC. Diagnosis and treatment of portal thrombosis in liver cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35:660-6.
32. Nonami T, Yokoyama I, Iwatsuki S, Starzl TE. The incidence of portal vein thrombosis at liver transplantation. *Hepatology*. 1992;16:1195-8.
33. Yerdel MA, Gunson B, Mirza D, Karayalçin K, Olliff S, Buckels J, et al. Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management, and outcome. *Transplantation*. 2000;69:1873-81.
34. Garcia-Pagan JC, Valla DC. Portal vein thrombosis: a predictable milestone in cirrhosis? *J Hepatol*. 2009;51:632-4.
35. DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G; American Association for the Study of Liver Diseases. Vascular disorders of the liver. *Hepatology*. 2009;49:1729-64.
36. Tessler FN, Gehring BJ, Gomes AS, Perrella RR, Ragavendra N, Busuttill RW, et al. Diagnosis of portal vein thrombosis: value of color Doppler imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 1991;157:293-6.
37. Sabbà C, Merkel C, Zoli M, Ferraioli G, Gaiani S, Sacerdoti D, et al. Interobserver and interequipment variability of echo-Doppler examination of the portal vein: effect of a cooperative training program. *Hepatology*. 1995;21:428-33.

38. Sacerdoti D, Gaiani S, Buonamico P, Merkel C, Zoli M, Bolondi L, et al. Interobserver and interequipment variability of hepatic, splenic, and renal arterial Doppler resistance indices in normal subjects and patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1997;27:986-92.
39. Lee HK, Park SJ, Yi BH, Yeon EK, Kim JH, Hong HS. Portal vein thrombosis: CT features. *Abdom Imaging.* 2008;33:72-9.
40. Shah TU, Semelka RC, Voultzinos V, Elias J Jr, Altun E, Pamuklar E, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging for preoperative detection of portal vein thrombosis in liver transplant candidates. *Liver Transpl.* 2006;12:1682-8.
41. Mathieu D, Vasile N, Grenier P. Portal thrombosis: dynamic CT features and course. *Radiology.* 1985;154:737-41.
42. Tublin ME, Dodd GD 3rd, Baron RL. Benign and malignant portal vein thrombosis: differentiation by CT characteristics. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;168:719-23.
43. Maruyama H, Okugawa H, Takahashi M, Yokosuka O. De novo portal vein thrombosis in virus-related cirrhosis: predictive factors and long-term outcomes. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:568-74.
44. Luca A, Caruso S, Milazzo M, Marrone G, Mamone G, Crinò F, et al. Natural course of extrahepatic nonmalignant partial portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Radiology.* 2012;265:124-32.
45. D'Amico G, De Franchis R; Cooperative Study Group. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology.* 2003;38:599-612.
46. Lee SW, Lee TY, Chang CS. Independent factors associated with recurrent bleeding in cirrhotic patients with esophageal variceal hemorrhage. *Dig Dis Sci.* 2009;54:1128-34.
47. Paskonis M, Jurgaitis J, Mehrabi A, Kashfi A, Fonouni H, Strupas K, et al. Surgical strategies for liver transplantation in the case of portal vein thrombosis—current role of cavoportal hemitransposition and renoportal anastomosis. *Clin Transplant* 2006;20:551-62.
48. Amitrano L, Guardascione MA, Menchise A, Martino R, Scaglione M, Giovine S, et al. Safety and efficacy of anticoagulation therapy with low molecular weight heparin for portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44:448-51.
49. Senzolo M. Algorithm form the management of portal vein thrombosis (PVT) in patients with cirrhosis: a prospective case-control study. *Hepatology.* 2010; 52 S1: 903A.
50. Delgado MG, Seijo S, Yepes I, Achécar L, Catalina MV, García-Criado A, et al. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:776-83.
51. Bechmann LP, Sichau M, Wichert M, Gerken G, Kröger K, Hilgard P. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cirrhosis. *Liver Int.* 2011;31:75-82.
52. Campbell S, Lachlan NJ. Anticoagulation for cirrhotic portal vein thrombosis: bold, brave, and possibly beneficial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:784-5.
53. Giannini EG, Savarino V. Which anticoagulant drug should be used to treat portal vein thrombosis in patients with chronic liver disease? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:103.
54. de Franchis R; Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol.* 2010;53:762-8.
55. Senzolo M, Tibbals J, Cholongitas E, Triantos CK, Burroughs AK, Patch D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with and without cavernous transformation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:767-75.
56. Luca A, Miraglia R, Caruso S, Milazzo M, Sapere C, Maruzzelli L, et al. Short- and long-term effects of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt on portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Gut.* 2011;60:846-52.
57. Perarnau JM, Baju A, D'alteroche L, Viguier J, Ayoub J. Feasibility and long-term evolution of TIPS in cirrhotic patients with portal thrombosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22:1093-8.
58. Van HaTG, Hodge J, Funaki B, Lorenz J, Rosenblum J, Straus C, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement in patients with cirrhosis and concomitant portal vein thrombosis. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2006;29:785-90.
59. Han G, Qi X, He C, Yin Z, Wang J, Xia J, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with symptomatic portal hypertension in liver cirrhosis. *J Hepatol.* 2011;54:78-88.

UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA ABDOMINAL EN LA ENFERMEDAD DE CROHN

S. Gómez-Senent, J. Poza-Cordón, M.D. Martín-Arranz, J.M. Suárez de Parga

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Resumen

El tratamiento de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) requiere una exploración con técnicas objetivas, tanto en el momento del diagnóstico como a lo largo de todo el curso de la enfermedad. El uso de la ecografía en pacientes con enfermedad de Crohn (EC) se ha utilizado tanto para su diagnóstico como para evaluar la extensión, el grado de actividad inflamatoria, así como la posible existencia de complicaciones. El hallazgo ecográfico más importante es el engrosamiento de la pared abdominal dando la típica imagen en diana.

Abstract

The treatment of patients with inflammatory bowel disease (IBD) requires an examination with objective techniques, both at diagnosis and during the entire course of the disease. Ultrasounds in patients with Crohn's disease (CD) have been used both for diagnosis, for assessing the extent of the disease, the degree of inflammatory activity and the possible existence of complications. The major ultrasound finding is the thickening of the abdominal wall showing the typical target shaped lesion.

CORRESPONDENCIA

Silvia Gómez Senent

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario La Paz.
Paseo de la Castellana 261. 28046 Madrid.

silviagsenent@gmail.com

Introducción

El intestino es un tubo hueco con cuatro capas concéntricas. Desde la luz al exterior se disponen las capas¹: 1) mucosa, que está formada por una cubierta epitelial, tejido conectivo laxo o lámina propia, y muscularis mucosa. 2) submucosa, 3) muscularis propia, con una capa circular interna y otra de fibras longitudinales, y 4) serosa o adventicia. Estas capas histológicas se corresponden con su aspecto ecográfico que se conoce como la marca intestinal y se pueden visualizar hasta cinco capas. Las capas ecográficas aparecen de forma alternativa: ecogénicas e hipoecoicas; la primera, tercera y quinta capas con ecogénicas y la segunda y cuarta hipoecoicas. Esta relación de capas histológicas con las capas de la ecografía es fácil de recordar a partir de la identificación de los componentes musculares de la pared intestinal (la muscularis mucosa y muscularis propia) que son capas hipoecoicas en la ecografía (tabla 1).

Tabla 1. Signos ecográficos en la EC.

Signos clásicos

- Engrosamiento de la pared del tubo digestivo.
- Infiltración grasa.
- Hiperemia
- Estenosis
- Linfadenopatía mesentérica
- Alteraciones de la mucosa.

Complicaciones

- Masa inflamatoria.
- Fístula.
- Obstrucción.
- Perforación.
- Apendicitis.

En la ecografía de rutina, la marca intestinal puede variar desde un "ojo de toro" en sección transversal, con una zona central ecogénica y un borde hipoecoico, hasta la representación completa de las cinco capas ecográficas. La pared intestinal normal es uniforme y elástica, con un promedio de grosor de 3 mm si está distendido y de 5 mm si no lo está.

Patología de la pared intestinal

La patología de pared intestinal determina que existan patrones ecográficos característicos. El más familiar, el patrón en diana (Figura 1), fue descrito por primera vez por Lutz y Petzoldt² en 1976 y posteriormente por Bluth y cols³, que lo describieron como un patrón de "pseudorriñón" (Figura 2), resaltando que representaban una lesión patológicamente importante en más del 90% de los pacientes con este patrón. En ambas descripciones el borde hipoecoico externo se correlaciona con la pared engrosada del intestino, mientras que el centro ecogénico se relaciona con la luz residual del intestino o ulceraciones mucosas. La diana y el pseudorriñón son los equivalentes anormales de la marca intestinal derivados de un intestino normal.

La identificación de un intestino engrosado en la ecografía puede relacionarse con distintas patologías. Las posibilidades diagnósticas se pueden deducir determinando: 1) extensión y

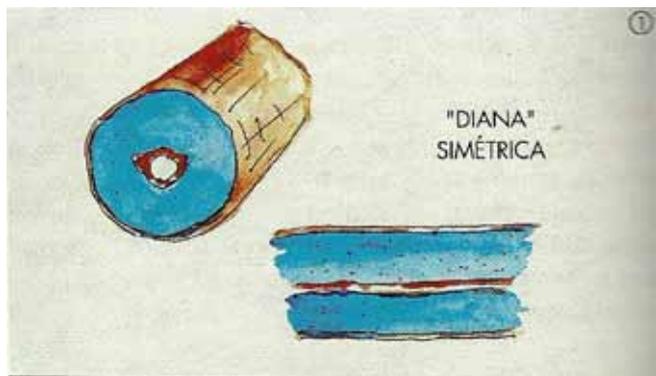


Figura 1 Patrón en diana. Modificado de Wilson S.

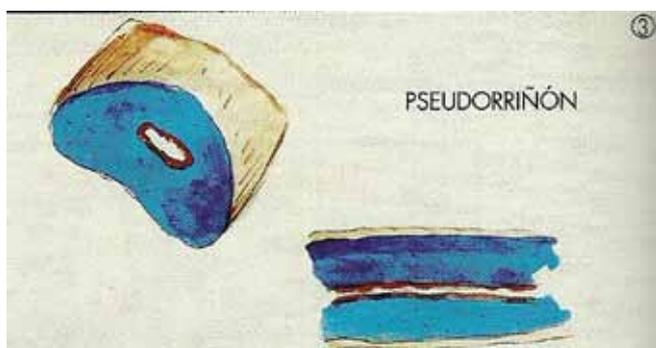


Figura 2 Patrón en pseudorriñón. Modificado de Wilson S.

ubicación de la patología, 2) conservación o destrucción de las capas de la pared, y 3) afectación concéntrica o excéntrica de la pared. EL carácter benigno lo favorece una afectación segmentaria extensa con engrosamiento concéntrico y con la conservación de las capas de la pared. La patología benigna clásica que muestra un engrosamiento de la pared intestinal es la EC. El carácter maligno será más probable en afectaciones de segmentos más cortos con enfermedad excéntrica y destrucción de las capas de la pared. La patología maligna más típica es el adenocarcinoma.

El uso de la ecografía en los pacientes con EC y colitis ulcerosa (CU) se ha utilizado tanto para su diagnóstico como para evaluar la extensión, el grado de actividad inflamatoria e intentar hacer un diagnóstico diferencial de ambas entidades.

La CU es una inflamación de la mucosa del colon que muestra mínimos cambios ecográficos, en cambio, la EC, es una enfermedad inflamatoria granulomatosa crónica transmural que afecta a todas las capas de la pared intestinal, caracterizada por múltiples episodios de exacerbación y remisión. La localización más frecuente es el ileon terminal (20%), el colon (30%) y la región ileocecal (50%).

La ecografía supone una técnica no invasiva para la caracterización de los cambios parietales y extraparietales del intestino siendo, en manos expertas, de gran sensibilidad como investigación primaria en pacientes con EC sintomática. La ecografía se considera una buena técnica inicial en la sospecha de EC (sensibilidad de 88-95%, especificidad 98-100%). El estudio basal determina la extensión y actividad de la enfermedad evaluando los signos clásicos de la EC: engrosamiento de la pared del tubo digestivo, infiltración grasa, hiperemia, linfadenopatía mesentérica, estenosis y alteraciones de la mucosa. La ecografía también predice las complicaciones: masas inflamatorias (flemón o absceso), fístulas, obstrucción, perforación y apendicitis. Además la ecografía detecta las recidivas postoperatorias e identifica a los pacientes que precisan técnicas más invasivas. La exposición de radiación es importante en la población joven con la EC, por este motivo la ecografía debe ser una técnica de rutina en pacientes con esta patología (tabla 1).

Signos clásicos

1. Engrosamiento de la pared del tubo digestivo: en un metaanálisis sobre la precisión de la ecografía para detectar la EC, Fraquelli y cols⁴ mostraron una sensibilidad del 88% y una especificidad del 93%, cuando el umbral para el engrosamiento de la pared intestinal se estableció en 3 mm, y del 75% y 97%, respectivamente, para un umbral mayor de 4 mm (Figuras 3 y 4). Por tanto, el signo en el que nos basamos para decir que un segmento intestinal está afectado en la EC es un engrosamiento de la pared de más de 3 mm, con luz conservada o colapsada, con disminución o ausencia del peristaltismo. En una revisión sistemática reciente⁵, la sensibilidad global por paciente de la ecografía en el diagnóstico de la EC fue del 85% (IC del 95% 83-87%. La especificidad global por paciente basada en los estudios en los que se observó era del 98% (IC del 95% 95-99%). Cuando el engrosamiento de la pared es entre 5-15 mm, se considera moderado, acompañándose de rigidez del asa afectada.



Figura 3

Imagen en diana del ileon terminal.



Figura 6

Infiltración grasa, que se observa como un área hiperecoica.



Figura 4

Engrosamiento del ileon terminal en un corte transversal.

La ecogenicidad de la pared varía en función del grado de infiltración inflamatoria y fibrosis. Es habitual la estratificación con las capas del intestino conservadas. Es posible un aspecto en diana o de pseudorriñón en la enfermedad aguda o enfermedad fibrótica de larga evolución cuando las capas de la pared intestinal se van perdiendo. La enfermedad de larga evolución, y con frecuencia terminal, puede mostrar también sutiles cambios en el engrosamiento de la pared con depósito de grasa en la submucosa, que muestra una ecogenicidad aumentada (Figura 5).



Figura 5

Hiperecogenicidad de la submucosa en una paciente con enfermedad de Crohn de larga evolución.

El intestino afectado de forma activa parece rígido y fijo, con disminución o ausencia de peristaltismo. La angulación suele estar presente y destacan también las imágenes de saculación del borde antimesentérico. De acuerdo con la literatura, el engrosamiento de la pared intestinal se detecta ecográficamente en un 22-89% de los casos. Esta variación refleja diferencias de la técnica ecográfica, del equipo de ultrasonidos y de la experiencia del explorador.

2. Infiltración grasa: la infiltración transmural⁶ de la EC causa edema y fibrosis en el mesenterio adyacente. Son características las improntas digitiformes de la grasa mesentérica. Por ecografía, la creeping grasa aparece como un “efecto masa” hiperecoico y uniforme (Figura 6). La infiltración grasa es la causa más frecuente de separación del asa intestinal y se detecta en los estudios gastrointestinales con contraste. También es la alteración más llamativa y evidente en la ecografía de pacientes con procesos inflamatorios perientéricos, por ello, la detección de infiltración grasa debe llevar a una evaluación minuciosa del intestino regional.

3. Linfadenopatías: cuando la EC está en fase activa pueden aparecer ganglios hipertrofiados. Los ganglios se muestran como masas hipoecoicas focales, redondeadas, rodeando al intestino en la localización que corresponde a la fijación mesentérica. Los ganglios mayores de 3 cm de diámetro, sugieren una complicación maligna de la EC.

4. Hiperemia: la evaluación del flujo sanguíneo es útil para monitorizar la actividad inflamatoria y la respuesta al tratamiento. Estudios histológicos han demostrado que un cambio histológico precoz en pacientes con EC activa es la presencia de neovascularización en la pared intestinal (Figura 7). El Doppler color permite ver la neovascularización, que comentábamos anteriormente, tanto en la pared del asa afecta como en el flujo de los vasos intestinales principales (AMS y AMI). Sin embargo, según los estudios histológicos mencionados previamente, también hay una proliferación de microvasos en la pared intestinal de los segmentos inflamados, en concreto en la lámina propia y en la submucosa, Con el Doppler color sólo valoramos la presencia de vasos macroscópicos, mientras que con la utilización de los contrastes se segunda generación también se puede valorar la microvascularización. Van Oostayen y cols.⁷ mostraron que las mediciones del flujo sanguíneo en la arteria mesentérica superior se correlacionaba con la actividad de la enfermedad: los valores

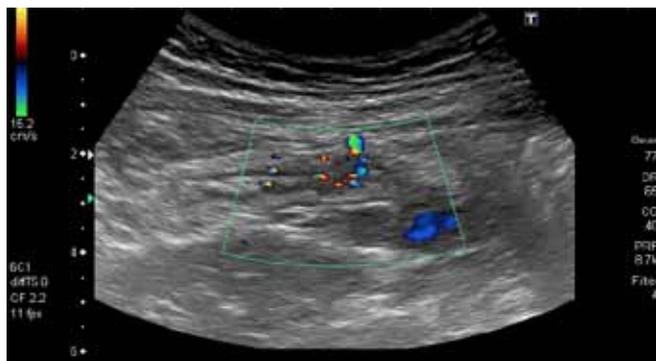


Figura 7

Captación Doppler, en un paciente con un brote de EC.



Figura 8

Estenosis de ileon distal con dilatación previa.

de flujo eran significativamente más elevados en 15 pacientes con enfermedad activa respecto a 14 pacientes sin enfermedad activa ($p < 0,05$). Más recientemente Serra y cols.⁸ demostraron que la ecografía con contraste (CEUS), realizada con un medio de contraste de burbuja de segunda generación, era una técnica más sensible y reproducible que el Doppler. El CEUS permite tanto evaluaciones cualitativas como cuantitativas de la hiperemia de la pared intestinal al observar el patrón de realce.

5. Estenosis: las estenosis se relacionan con el estrechamiento del intestino. Las superficies luminales de los segmentos afectados casi siempre se muestran con una posición fija y constante, con la luz en forma de área central con una ecogenicidad lineal dentro del asa intestinal engrosada (Figura 8).

6. Alteraciones mucosas: resulta difícil evaluar por ecografía fisuras y pequeñas úlceras lineales, que se presentan como líneas ecogénicas.

Complicaciones

La utilidad más contrastada de la ecografía en la literatura es la detección de complicaciones que ocurren en aproximadamente el 50-70% de los pacientes en algún momento de la enfermedad. Un hallazgo característico es la presencia de extensión transmural de la enfermedad, ocurriendo en un tercio de los pacientes.

1. Masas inflamatorias: un flemón se manifiesta como una masa hipocogénica de bordes irregulares, donde no es posible identificar la pared intestinal por licuefacción. Por el contrario, un absceso aparece como una colección líquida con pared engrosada y con imágenes ecogénicas en su interior. Las masas inflamatorias se localizan a nivel mesentérico o alrededor de los distintos segmentos del intestino. Para la detección de abscesos la ecografía tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 92%.

2. Formación de fístulas: esta típica complicación de la EC se produce casi siempre en el extremo proximal de un segmento engrosado y estenosado del intestino. Aunque es difícil evaluar las ulceraciones de la mucosa con la ecografía, las fisuras profundas del intestino se muestran como áreas ecogénicamente lineales que penetran en profundidad y sobrepasan el borde de la luz intestinal.

Con la formación de la fístula, se pueden apreciar bandas de ecogenicidad variable en los segmentos de intestino anormal hacia la piel, vejiga, vagina u otras asas intestinales. Si existe gas o movimiento en la fístula durante el estudio ecográfico, la fístula se mostrará habitualmente brillante o ecogénica. Por el contrario, si el recorrido de la fístula está vacío o parcialmente cerrado, la fístula se mostrará negra o hipocogica.

3. Obstrucción: es una de las indicaciones más frecuentes de cirugía en pacientes con EC. La fibrosis producida, la estenosis, la angulación o la fijación de asas intestinales puede provocar obstrucción intestinal, que puede ser diagnosticada ecográficamente como asas intestinales dilatadas y con aumento de su peristaltismo en sentido proximal a la obstrucción. Para la detección de estenosis la ecografía tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 91%.

4. Perforación: aunque la perforación intestinal libre es rara en la EC, es una complicación letal. Sí que es más frecuente una perforación localizada con masas flemonosas.

5. Apendicitis: la afectación apendicular de la EC se sitúa en torno a un 20% de pacientes sometidos a cirugía por ileocolitis granulomatosa. Pero la apendicitis también puede ser la manifestación inicial de una EC. Sólo un 10% de pacientes con una apendicitis de Crohn desarrollarán posteriormente una ileocolitis en los siguientes 2 a 8 años. La imagen ecográfica de la apendicitis asociada EC es indistinguible de la apendicitis simple. Sugiere EC la inflamación concomitante del meso del íleon terminal y del ciego.

Utilidad del doppler color y ecografía contrastada en la EC

1. Evaluación de la actividad inflamatoria

a) Los vasos macroscópicos en la pared intestinal inflamada pueden evaluarse mediante el Doppler color. En el estudio de Spalinger et al⁹ realizado en 95 pacientes se observaron diferencias significativas entre los pacientes en fase aguda y fase quiescente en el grado de vascularización. Considerando como

activos los pacientes que ecográficamente tenían color moderado o intenso se obtuvo una sensibilidad muy alta (98%) y una moderada especificidad (69%) para detectar a los pacientes con enfermedad activa en el CDAI. En el estudio de Ripollés et al^{10,12}, la hiperemia es un hallazgo frecuente en pacientes con CDAI elevado (sensibilidad >93%), pero muchos pacientes asintomáticos también tienen hiperemia (poca especificidad-alrededor del 45%). Esto se puede deber a que las escalas de actividad se basan sobre todo en los síntomas del paciente, que no reflejan necesariamente lo mismo que las alteraciones ecográficas o los hallazgos endoscópicos o histológicos.

Existe más consenso en cuanto a la relación entre grado de hiperemia en Doppler color y actividad endoscópica o histológica. Por otra parte, se ha demostrado una correlación estadísticamente significativa entre el grado de flujo Doppler color y el grado de realce de la pared intestinal con resonancia magnética, ya que ambos parámetros evalúan la vascularización de la pared.

b) La actividad inflamatoria se puede valorar también con ecografía Doppler de la arteria mesentérica superior (AMS) y la arteria mesentérica inferior (AMI), midiendo la velocidad o el flujo, basándose en que la neovascularización de la pared inflamada produce un aumento del flujo de las arterias y venas mesentéricas.

Existen estudios que han encontrado relación significativa entre actividad inflamatoria medida con el CDAI y los parámetros Doppler de la AMS o de la AMI. En estos estudios, en los casos con enfermedad activa se observó tanto un incremento de la velocidad como del flujo, así como una disminución del índice de resistencia por aumento del flujo diastólico. Otros estudios, sin embargo, no han encontrado correlación con la actividad clínica. La ecografía Doppler de los vasos mesentéricos es una exploración larga, difícil técnicamente, con una tasa de fracasos del 30-40%^{13, 14}.

En varios estudios se ha observado mayor correlación entre el CDAI y el realce del asa tras inyección de contraste que con el grado de hiperemia medida con Doppler color. En un trabajo reciente se observó que el patrón de realce de la pared del asa tras la inyección de contraste ecográfico permitía discriminar entre pacientes activos o inactivos según el CDAI. Considerando como activos los pacientes con realce abundante, observado como realce completo de la pared o realce de las capas internas (mucosa y submucosa), se obtuvo una sensibilidad y especificidad del 81% y 63% respectivamente para distinguir enfermedad activa de inactiva⁹.

Las medidas cuantitativas del grado de realce de la pared intestinal mediante análisis de curvas brillo-tiempo son más objetivas (Figuras 9 y 10). Estas medidas se correlacionan significativamente con la actividad inflamatoria endoscópica. En un estudio de Ripollés et al¹⁵, con 61 pacientes a los que se les había realizado endoscopia, la media del realce parietal de los pacientes con actividad endoscópica moderada o severa fue significativamente mayor que la media de los pacientes con actividad leve o ausente. Utilizando un valor de corte de incremento porcentual de realce del 46% se obtuvo una sensibilidad del 96% y una especificidad del 73% para detectar actividad endoscópica moderada o severa.

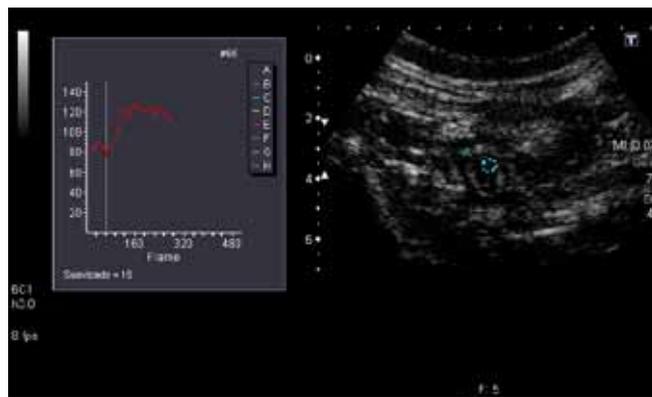


Figura 9

Visualización de un asa intestinal engrosada previo a la introducción del contraste.

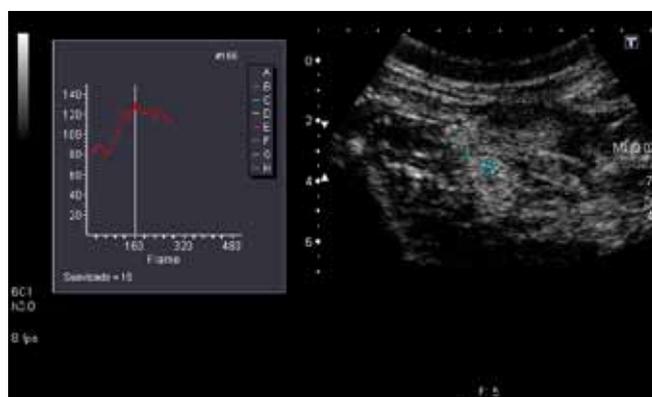


Figura 10

Captación del contraste del asa intestinal afecta.

2. Monitorización del tratamiento

La principal aplicación clínica de la cuantificación de la actividad inflamatoria en la EC es monitorizar la respuesta al tratamiento, lo cual ayuda a dirigir la estrategia terapéutica. Se ha publicado que después de un tratamiento médico efectivo, la ecografía muestra reducción tanto en el grosor como en el grado de vascularización. Por tanto esto podría ser útil para monitorizar el tratamiento. Los cambios ecográficos son mucho más lentos que los cambios en el CDAI. Según Ripollés et al¹², con tratamientos convencionales estos cambios tienen moderada correlación con los cambios clínicos o analíticos, ya que objetivó en un estudio con 28 pacientes, que aunque el grado de vascularización se redujo significativamente después del tratamiento, no se encontró correlación con la reducción del CDAI. Pero donde fue más útil el Doppler color fue en el seguimiento de los pacientes, en el que se observó hiperemia persistente en el 76% de los pacientes que tuvieron recaídas o necesitaron cirugía durante el siguiente año, frente la 18% con buena evolución. Por tanto, la hiperemia persistente en la pared del asa afectada podría identificar pacientes con remisión incompleta desde el punto de vista histopatológico,

con predisposición a recidivas a corto o medio plazo. Estos resultados podrían tener implicaciones en el tratamiento, ya que seleccionaríamos a pacientes con riesgo alto de recidiva, que podrían beneficiarse de tratamientos más agresivos o más prolongados.

La introducción de los anti TNF en el tratamiento de la EC ha aumentado la tasa de respuesta clínica, con disminución del número de ingresos y de intervenciones quirúrgicas comparado con las terapias convencionales. A pesar de la efectividad de los anti TNF, se ha observado una elevada frecuencia de recidivas precoces tras suspender el tratamiento al alcanzar la remisión. Esto se debe a persistencia de actividad inflamatoria en algunos casos con buena respuesta clínica.

3. Valoración de estenosis

Ante una obstrucción es importante diferenciar entre estenosis inflamatoria o por fibrosis, ya que la primera responde al tratamiento médico y la segunda necesita cirugía. Cuando se trata de una estenosis inflamatoria, se observa hipervascularización, mientras que cuando son fibróticas son hipovasculares.

4. Diferenciación absceso-flemon

El Doppler nos ayuda a diferenciar flemones y abscesos, ya que los primeros muestran vascularización en su interior y los abscesos sólo en la periferia. La ecografía con contraste distingue ambas entidades, ya que los flemones, como masas inflamatorias, realzan mientras que los abscesos son avasculares.

Guía de consenso sobre técnicas de diagnóstico por imagen para la EC

En el 2013 salió publicada una guía de consenso^{16, 17} sobre las técnicas de diagnóstico por imagen para la evaluación de la enfermedad inflamatoria intestinal, siendo los puntos más importantes en lo que se refiere a la ecografía abdominal los siguientes:

- La ecografía es una técnica de diagnóstico por imagen bien tolerada y sin radiación, sobre todo para el íleon terminal y el colon. La presencia de gas en el intestino y un hábito corporal grande dificultan el examen.

- La ecografía permite detectar signos de enfermedad de Crohn, con una exactitud diagnóstica alta .

- La ecografía puede emplearse para evaluar la actividad de la enfermedad en la enfermedad de Crohn ileal terminal.

- Tiene una alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de las estenosis que afectan al intestino delgado.

- Esta técnica puede ser muy exacta en la evaluación de complicaciones penetrantes.

- La ecografía es una prueba adyuvante a la endoscopia para el diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal colónica.

AGRADECIMIENTOS: Al Dr Ripollés por enseñarnos gran parte de lo que sabemos sobre la ecografía en esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1.- Wilson S. Tracto gastrointestinal. En: Rumack C, Charboneau J.W, Wilson S, Levine D. Diagnóstico por ecografía. Philadelphia, PA, USA: Mosby,2013,233-283.

2.- Lutz Ht, Petzold R. Ultrasonic patterns of space occupying lesions of the stomach and the intestine. *Ultrasound Med Biol.*1976;2:129-132.

3.- Bluth EL, Merritt CR, Sullivan MA. Ultrasonic evaluation of the stomach, small bowel, and colon. *Radiology* 1979;133:677-680.

4.- Fraquelli M, Colli A, Casaza G, Paggi S, Colucci A, Massironi S et al. Role of US in detection of Crohn disease: meta-analysis. *Radiology* 2005;236:95-101.

5.- Parente F, Greco S, Molteni M, Anderloni A, Maconi G, Bianchi Porro G. Modern imaging of Crohn's disease using bowel ultrasound. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:452-61.

6.- Sarrazin J, Wilson SR. Manifestations of Crohn disease at ultrasound. *Radiographics* 1996;16:499-520.

7.- Van Oostayen JA, Wasse MN,, van Hogeand RA,. Doppler sonography evaluation of superior of mesenteric artery flow to assess Crohn's disease activity: correlation with clinical evaluation, Crohn's disease activity index, and alpha- antitrypsin clearance in feces. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:429-433.

8.- Serra C, Menozzi G, Labate AM. Ultrasound assesmet of vascularization of the thickened terminal ilium Wall in Crohn's disease patients using a low-mechanical index real-time scanning technique with a second- generation ultrasound contrast agent. *EUR J Radiol* 2007;62:114-121.

9.- Spalinger J, Patriquin H, Miron MC, Marx G, Herzog D, Dubois J, et al. Doppler US in patients with Crohn disease: vessel density in the diseased bowel reflects disease activity. *Radiology* 2000;217:787-791.

10.- Esteban JM, Maldonado L, Sanchiz V, Minguez M, Benages A. Activity of Crohn's disease assessed by colour Doppler ultrasound analysis of the affected loops. *Eur Radiol* 2001;11:1423-1428.

11.- Concepción L, Ripollés T, Morote V, de la Cueva L, Paredes JM, Barrachina M. Inflammatory bowel disease: color Doppler US in the evaluation of activity and extensión of disease. In: European Congress of Radiology ECR. *Eur Radiol* 1999;9:S390.

12.- Ripollés T, Martínez MJ, Barrachina M. Crohn's disease and color doppler sonography: response to treatment and its relationship with long-term prognosis. *J Clin Ultrasound* 2008; 36:267-272.

13.- van Oostayen JA, Wasser MN, van Hogezaand RA, Griffioen G, de Roos A. Activity of Crohn's disease assessed by measurement of superior mesenteric flow with Doppler US. *Radiology* 1994;193:551-554.

14.- Mirk P, Palazzoni G, Gimondo P. Doppler sonography of hemodynamic changes of the inferior mesenteric artery in inflammatory bowel disease: preliminary data. *ARJ* 1999;173:381-387.

15.- Ripollés T, Martínez-Pérez MJ, Paredes JM, Blanc E, Flors L, Delgado F. Crohn's disease: correlation of findings at contrast-enhanced US with severity at endoscopic. *Radiology* 2009;253:241-248.

16.- Panes J, Bouzas R, Chaparro M, García-Sánchez V, Gisbert JP, Martínez de Guereñu B, et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34:125-145.

17.- Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker S.A, Baumgart D.C, Danese S, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: Joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *Journal of Crohn's and Colitis* 2013;7:556-585.

LINFANGIOMA QUÍSTICO DE PÁNCREAS. UN RETO DIAGNÓSTICO.

A. García-Robles, I. del Castillo-Codes, F. Morales-Alcázar, E. Baeyens-Cabrera

Complejo Hospitalario de Jaén.

Resumen

El linfangioma quístico retroperitoneal es una entidad muy infrecuente, siendo la mayoría asintomáticos. Cuando presentan síntomas, las manifestaciones clínicas más frecuentes son el dolor abdominal y la obstrucción intestinal por compresión de asas intestinales. El tratamiento consiste en la extirpación completa de la lesión. Presentamos el caso de un linfangioma quístico retroperitoneal dependiente de la cabeza de páncreas, que fue extirpado quirúrgicamente sin complicaciones.

Palabras clave: Linfangioma quístico retroperitoneal, lesiones quísticas retroperitoneales.

Abstract

Cystic retroperitoneal lymphangioma is an uncommon pathology, being most cases asymptomatic. When symptomatic, abdominal pain and bowel obstruction due to compression of bowel loops are the most frequent clinical manifestations. Treatment involves the complete removal of the lesion. We present a case of a retroperitoneal cystic lymphangioma dependent of the pancreatic head, which was surgically removed without complications.

CORRESPONDENCIA

Adelina García Robles
C/ La Malahá, 9-5º A
18006 Granada

adelingrobles@hotmail.com

Keywords: Retroperitoneal cystic lymphangioma, retroperitoneal cystic lesions.

Introducción

El linfangioma quístico retroperitoneal es una entidad muy poco frecuente, con sintomatología inespecífica, cuyo diagnóstico se realiza de forma incidental o cuando ocurren complicaciones como hemorragia interna, infección o compresión de estructuras adyacentes^{1,2}. El diagnóstico preoperatorio es muy difícil, confirmándose casi siempre tras la extirpación quirúrgica de la lesión. Presentamos el caso de un linfangioma quístico retroperitoneal de origen pancreático y su manejo diagnóstico-terapéutico.

Caso clínico

Varón de 27 años que es derivado a nuestra Unidad por cuadro de dolor abdominal inespecífico localizado en epigastrio y vómitos de repetición. El paciente refería que estos síntomas los presentaba desde hacía varios meses, aunque los vómitos se habían intensificado las últimas 2 semanas.

En la exploración inicial, el paciente presentaba muy buen estado general, con constantes mantenidas. Abdomen blando, depresible, doloroso a la palpación en hemiabdomen superior, sin signos de irritación peritoneal, sin palparse masas ni megalias.

Pruebas Complementarias:

Análítica: Hemograma, estudio de coagulación y Bioquímica general dentro de la normalidad, incluyendo parámetros de función renal, electrolitos, enzimas hepáticas, pancreáticas, bilirrubina. Hormonas tiroideas (T4 y TSH): normales. Marcadores tumorales: Alfa-feto-proteína (AFP), Ca-125, Ca-15.3 y Ca-19.9: dentro de la normalidad. Carcinoembrionario (CEA): 6 ng/ml (valores normales: hasta 5 ng/ml).

Ecografía Abdominal: Lesión ocupante de espacio (LOE) hipocogénica intraabdominal localizada en flanco derecho, con múltiples septos.

Ante los hallazgos ecográficos, se completa estudio con Tomografía Axial Computarizada (**TAC**) (**Figura 1**) y Resonancia Magnética (**RMN**) abdominal (**Figuras 2 y 3**): Masa quística en hemiabdomen superior derecho, de 10x9 x13 cm, con formaciones lineales en su interior (septos), que pierde plano graso de separación con lóbulo hepático derecho (LHD), vesícula biliar, vena cava inferior (VCI) y borde anterior renal. Afecta a espacio pararenal anterior derecho y engloba segunda porción dudodenal.

En el diagnóstico diferencial radiológico se planteaban las siguientes opciones: linfangioma quístico, mesotelioma quístico o pseudomixoma retroperitoneal.

Tratamiento: Se plantea intervención quirúrgica programada con los siguientes hallazgos: tumoración quística retroperitoneal con líquido lechoso, que depende de la cara posterior de la cabeza de páncreas, abraza tercera porción duodenal con dudosa infiltración del borde antimesentérico de la misma, por lo que se extirpa parte de éste.

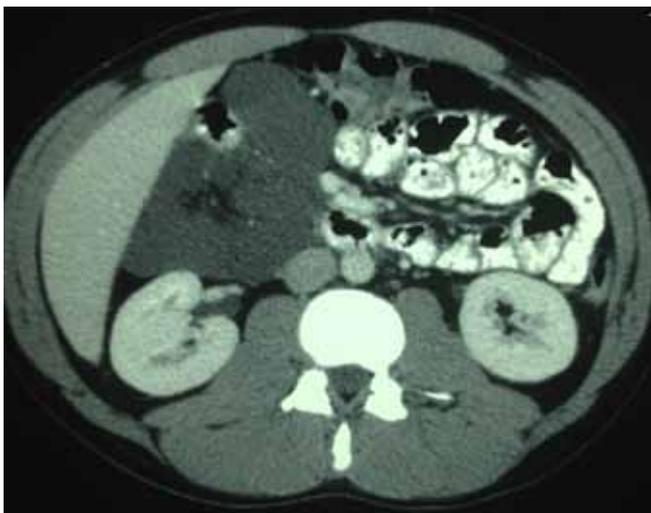


Figura 1 ~~~~~

TAC Abdominal: Masa quística en hemiabdomen superior derecho, de 10x9 x13 cm, con septos en su interior, que pierde plano graso de separación con lóbulo hepático derecho (LHD), vesícula biliar, vena cava inferior (VCI) y borde anterior renal.

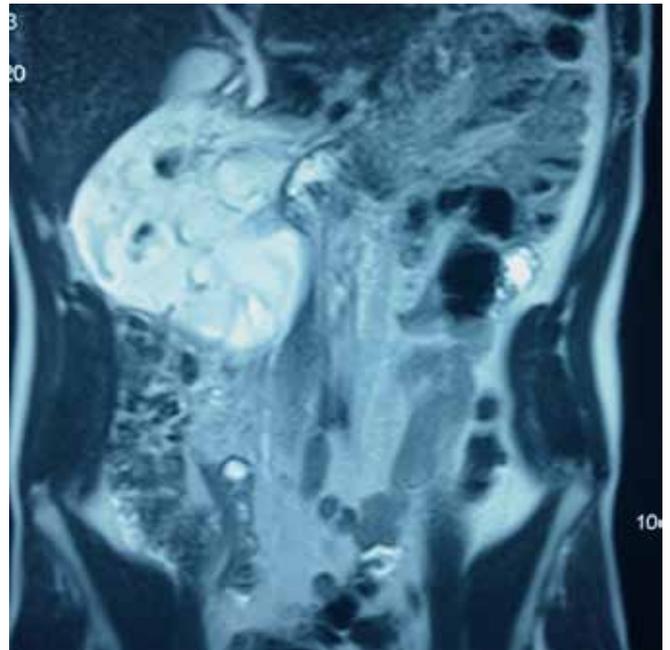


Figura 2 ~~~~~

RMN Abdominal. Corte coronal de la masa quística retroperitoneal.

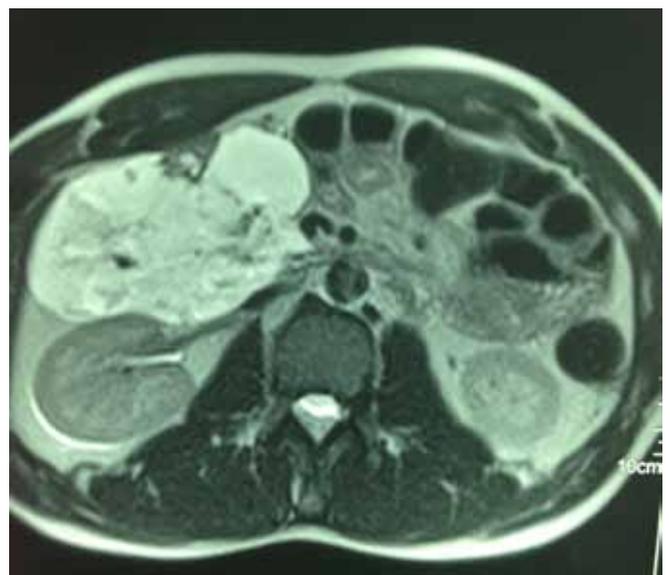


Figura 3 ~~~~~

RMN Abdominal. Corte axial.

Diagnóstico Anatómo-patológico: Macroscópico: Fragmento fibroadiposo de 5.5 cm. Tras seccionarlo, múltiples cavidades de aspecto quístico, multilocular y con un contenido blanquecino lechoso. Microscópico: La masa quística estaba compuesta de espacios quísticos alineados por endotelio y separados por estroma fibroso con abundantes linfocitos. El diagnóstico anatómo-patológico de la pieza es compatible con linfangioma quístico pancreático.

Discusión

El linfangioma es una neoplasia benigna cuyo origen asienta en el sistema linfático. Son frecuentes en pacientes pediátricos, localizados sobretudo en partes blandas de cuello y axila². Los linfangiomas abdominales son raros, representando menos de 1% del total de linfangiomas, siendo la localización más frecuente el mesenterio y el retroperitoneo. El linfangioma quístico de páncreas es un tipo extremadamente raro, con menos de 60 casos publicados. Se trata de masas multiquísticas, rodeados por una fina cápsula fibrosa. Aunque pueden parecer como masas retroperitoneales, se cree que muchas de estas neoplasias proceden del páncreas³.

El linfangioma pancreático se puede presentar en cualquier grupo de edad, siendo más frecuentes en mujeres y de localización en páncreas distal^{4, 5}. El tamaño tumoral puede alcanzar hasta 25 cm (media de 12 cm)^{6, 7}. El fluido del quiste es de aspecto serosanguinolento o quiloso. Histológicamente, las lesiones se componen de espacios quísticos dilatados, separados por finos septos, formados éstos a su vez de células musculares lisas y agregados de linfocitos e histiocitos. Los espacios quísticos están alineados por células endoteliales y contienen líquido rico en eosinófilos y proteínas^{3, 7, 8}.

Los pacientes permanecen en su mayoría asintomáticos y el tumor se descubre casualmente. Si produce síntomas, suelen ser inespecíficos y se desarrollan a lo largo de meses antes del diagnóstico. El dolor epigástrico es la forma más frecuente de presentación, aunque también se puede presentar como una masa palpable en epigastrio o en cuadrante superior izquierdo, náuseas o vómitos^{5, 8}, como ocurrió en nuestro paciente.

El TAC suele mostrar una masa quística homogénea en el páncreas o adyacente a éste. Tras la administración de contraste se pueden observar los múltiples finos tabiques. Si el tamaño es considerable se visualiza efecto masa que produce el linfangioma sobre órganos vecinos, como estómago, bazo, riñón e hígado. En nuestro caso, la masa ejercía este efecto sobre el lóbulo hepático derecho, vesícula biliar, vena cava inferior y riñón derecho, llegando a englobar segunda porción duodenal. La ecografía suele mostrar una masa multitabizada, de contenido líquido, anecoica o hipoeicoica en la región pancreática, aunque también se han descrito masas hipereicoicas^{9, 10}. Al igual que en el caso clínico que nos ocupa, las imágenes obtenidas por RMN suelen confirmar los hallazgos de la ecografía y el TAC, sin que suela proporcionar información adicional. Los espacios quísticos aparecen hipointensos en T1 e hiperintensos en T2¹⁰.

El tratamiento quirúrgico se indica para establecer el diagnóstico tras un exámen histológico de la pieza reseçada, y suele ser resección curativa, aunque una incompleta resección podría conllevar recurrencias^{4, 7}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hauser H, Mischinger HJ, Beham A, Berger A, Cerwenka H, Razmara J, et al. Cystic retroperitoneal lymphangiomas in adults. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23: 322-326.
2. Luo CC, Huang CS, Chao HC, Chu SM, Hsueh C. Intraabdominal cystic lymphangiomas in infancy and childhood. *Chang Gung Med J* 2004; 27 (7): 509-514.
3. Sakorafas GH, Smyrniotis V, Reid-Lombardo KM, Sarr MG. Primary pancreatic cystic neoplasms of the pancreas revisited. Part IV: Rare cystic neoplasms. *Surgical Oncology* 2012; 21: 153-163.
4. Colovic RB, Grubor NM, Micev MT, et al. Cystic lymphangioma of the pancreas. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6873-6875.
5. Gui K, Bigler SA, Subramony C. Lymphangioma of the pancreas with "ovarian-like" mesenchymal stroma: a case report with emphasis on histogenesis. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 1513-1516.
6. Adsay NV. Cystic lesions of the pancreas. *Mod Pathol* 2007; 20: S71-93.
7. Paal E, Thompsons LD, Heffess CS. A clinicopathologic and immunohistochemical study of ten pancreatic lymphangiomas and a review of the literature. *Cancer* 1998; 82: 2150-2158.
8. Igarashi S, Maruo Y, Ito T, Ohsawa K, Serizawa A, Yabe M, et al. Huge cystic lymphangioma of the páncreas: report of a case. *Surg Today* 2001; 31: 743-746.
9. Hayashi J, Yamashita Y, Kakegawa T, et al. A case of cystic lymphangioma of the pancreas. *J Gastroenterol* 1994; 29: 372-376.
10. Koenig TR, Loyer EM, Whitman GJ, et al. Cystic lymphangioma of the pancreas. *Am J Roentgenol* 2001; 177: 1090.

NEUMOPERITONEO, NEUMORETROPERITONEO, NEUMOMEDIASTINO Y ENFISEMA SUBCUTÁNEO MASIVO TRAS COLONOSCOPIA

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

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

Resumen

La perforación de colon es una potencial complicación de la colonoscopia, siendo más frecuente que se localice a nivel de sigma. Su manejo depende de la existencia o no de peritonismo y estabilidad hemodinámica. Presentamos el caso de una paciente a la que se le realiza una colonoscopia diagnóstica, detectando durante la misma una pequeña perforación a nivel de sigma, sobre la que se colocan clips hemostáticos. Tras la misma, se detectaron neumoperitoneo, neumoretroperitoneo, neumomediastino y enfisema subcutáneo masivo. Finalmente la paciente pudo ser manejada de forma conservadora dado que no presentaba datos de irritación peritoneal ni deterioro clínico, y gracias a la existencia de una buena preparación del colon y a la colocación precoz de clips hemostáticos para sellar la perforación.

Palabras clave: Perforación iatrogénica de colon, colonoscopia, neumoperitoneo, neumoretroperitoneo, enfisema subcutáneo.

Abstract

Colon perforation is a potential complication of colonoscopy, most frequently located at the sigmoid colon.

CORRESPONDENCIA

Virgilio Martos Ruiz
Hospital Universitario Virgen de las Nieves
Servicio de Aparato Digestivo
Av de las Fuerzas Armadas, 2, 18014 Granada

vmartosr@hotmail.com

Its management depends on the presence of peritonitis and hemodynamic stability. We report the case of a patient who underwent a diagnostic colonoscopy, detecting a small perforation at the sigmoid colon proceeding to close it with hemostatic clips. After colonoscopy, pneumoperitoneum, pneumoretroperitoneum, pneumomediastinum and massive subcutaneous emphysema were also found. Eventually, the patient could be managed conservatively as she did not show signs of peritoneal irritation or clinical deterioration, and thanks as well to a good colon preparation and the early placement of hemostatic clips to seal the perforation.

Keywords: Iatrogenic perforation of the colon, colonoscopy, pneumoperitoneum, pneumoretroperitoneum, subcutaneous emphysema.

Introducción

La colonoscopia es una técnica cada vez más usada no sólo con fines diagnósticos, sino terapéuticos, como es el caso de la polipectomía endoscópica. La colonoscopia se considera un procedimiento seguro. Sin embargo, las complicaciones en forma de sangrado y perforación pueden ocurrir, siendo esta última una complicación a veces letal, sobre todo en casos de diagnóstico tardío. Los principales factores de riesgo para la perforación iatrogénica durante colonoscopia son la edad, el sexo femenino y la realización de terapéutica endoscópica.

Las perforaciones de colon se catalogan en intra y extraperitoneales. Generalmente la perforación intraperitoneal es más frecuente (producida por el paso de aire a la cavidad peritoneal -neumoperitoneo-). Por el contrario, la perforación extraperitoneal

(o retroperitoneal), que se manifiesta con neumotórax, neumomediastino, neumopericardio y enfisema subcutáneo, es rara^{1, 2}.

Presentamos el caso de una perforación de colon intra y extraperitoneal, con neumoperitoneo, neumoretroperitoneo, neumomediastino y enfisema subcutáneo masivo, resueltos de forma conservadora.

Caso clínico

Paciente mujer de 80 años que acude a realizarse endoscopia digestiva baja diagnóstica bajo la indicación "estudio de anemia". Iniciamos la exploración evidenciando buena preparación colónica; al intentar sobrepasar curvatura pronunciada en sigma, observamos pequeño desgarro de pared colónica a 30 cm de margen anal que impresiona de perforación. Colocamos clips en la zona, quedando sellada la mencionada perforación (Figura 1).

A continuación la paciente desarrolla intenso dolor abdominal y torácico y es remitida a urgencias; a la exploración física destaca crepitación subcutánea a nivel abdominal, torácico, así como en raíz de miembros superiores e inferiores; presentaba taquipnea, estaba bien hidratada y perfundida, afebril y estable hemodinámicamente; el abdomen era globuloso, blando, poco depresible, discretamente doloroso a la palpación difusa, sin signos de irritación peritoneal.

En primer lugar pensamos en la posibilidad de que se tratase de síndrome coronario agudo, pues la paciente tenía antecedentes personales de cardiopatía isquémica. El hemograma y bioquímica eran prácticamente normales, salvo LDH 560 UI/ml, 81 % de polimorfonucleares (con recuento leucocitario total normal). PCR 0.1 mg/dL. En la radiografía simple de abdomen (Figura 2) se apreciaba disección de la silueta de órganos intrabdominales (riñones, bazo, hígado).



Figura 1 Clip hemostático colocado en la zona de perforación.



Figura 2 Radiografía simple de abdomen que muestra silueta de órganos intrabdominales tras disección por el gas retroperitoneal.



Figura 3 Corte axial de TAC a nivel de muslos, mostrando disección de las 4 cabezas del músculo cuádriceps.

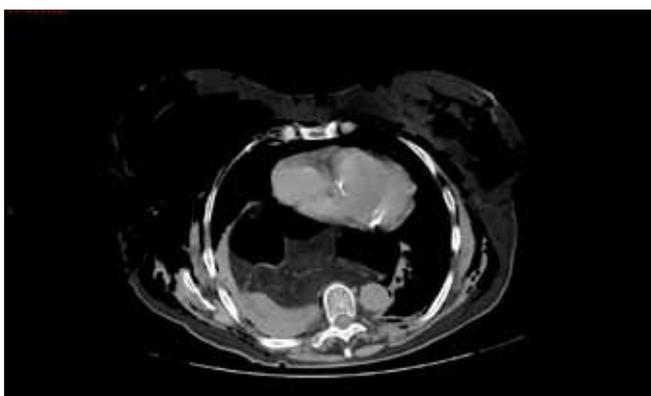


Figura 4 Corte axial de TAC a nivel de tórax mostrando neumomediastino, neumotórax y enfisema subcutáneo.

Se realiza TAC tóraco-abdominal que revela la existencia de enfisema subcutáneo que se extiende a partes blandas cervicales, torácicas y abdominales, incluyendo raíz de ambos muslos (Figura 3); asimismo, existe gran neumomediastino, neumotórax izquierdo (Figura 4), neumoperitoneo y neumoretroperitoneo (Figura 5), favorecidos por la existencia de enorme hernia hiatal.

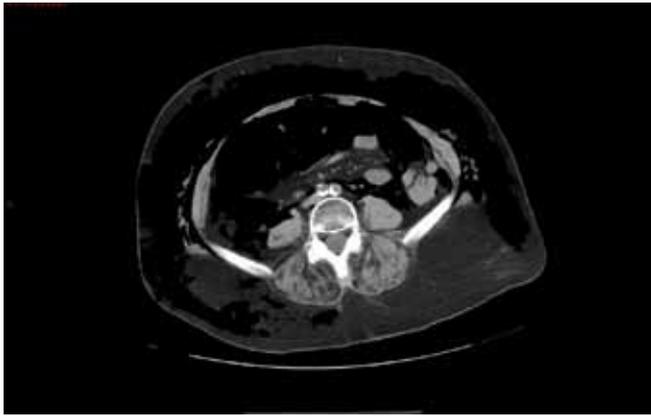


Figura 5

Corte axial de TAC a nivel de abdomen, mostrando neumoperitoneo y neumoretroperitoneo, también enfisema subcutáneo.

La paciente es valorada por Cirugía General y se opta por actitud conservadora con antibioterapia intravenosa, analgesia y sueroterapia, dado que no existían datos de irritación peritoneal. Durante su ingreso, la paciente evoluciona de forma favorable, disminuyendo la magnitud del enfisema subcutáneo, neumoperitoneo y neumotórax en TAC de control al alta, no precisando en ningún momento intervención quirúrgica.

Discusión

Las complicaciones de la colonoscopia incluyen perforación, sangrado o síndrome postpolipectomía. La perforación es la complicación más común, estimándose su incidencia en un 0.4-1.9% de las colonoscopias realizadas¹. Dichas complicaciones se producen normalmente tras colonoscopias terapéuticas, siendo la localización más frecuente de la perforación el sigma²³. Existen tres mecanismos fundamentales por los que se produce la perforación: perforación neumática, perforación mecánica y perforación asociada con terapéutica endoscópica⁴. En nuestro caso, la perforación se produjo por trauma mecánico.

La perforación de colon puede ser intraperitoneal, extraperitoneal, o ambas; la presencia de neumoretroperitoneo, enfisema subcutáneo y neumomediastino sugiere la presencia de perforación extraperitoneal^{1, 5}. En este caso el TAC comprobó la existencia de neumoperitoneo y neumoretroperitoneo, lo cual nos hizo pensar en la existencia de una perforación mixta intra-extraperitoneal, lo cual es extraordinariamente poco frecuente, habiéndose encontrado sólo 11 casos en una revisión del año 2006⁶. En cuanto a la vía de extensión del gas, el compartimento de tejidos blandos del cuello, abdomen y tórax está compuesto por el tejido subcutáneo, el prevertebral, así como el espacio visceral y prevascular, comunicados entre sí, por lo que una fuga de gas a uno de ellos se extenderá fácilmente a los demás. El aire difundirá a través de planos fasciales, grandes vasos y a través del hiato diafragmático, ocupando el mediastino y esparciéndose al cuello^{5, 7}. Por su parte, el neumotórax podría explicarse por el paso de aire a través de fenestraciones diafragmáticas⁸.

Cuando existe una buena preparación colónica como en esta paciente, se reduce de forma significativa el riesgo de presentar peritonitis o sepsis, pudiendo realizarse tratamiento conservador (colocación de clips, antibioterapia intravenosa) si no existe dolor abdominal, peritonismo o inestabilidad clínica^{1, 6}. Dado que ni las pruebas de laboratorio ni la situación de la paciente sugerían datos de peritonismo, y, ante la estabilidad clínica de la paciente, se decidió tratamiento conservador, con el que la paciente evolucionó de manera favorable, pudiendo ser dada de alta pocos días después.

En resumen, nuestro caso representa un ejemplo de manejo conservador exitoso tras perforación colónica iatrogénica, facilitado por la buena preparación colónica y por la colocación precoz de clips tras la perforación.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Park NS, Choi JH, Lee DH, Kim YJ, Kim ES, Jung SW et al. Pneumoretroperitoneum, pneumomediastinum, pneumopericardium, and subcutaneous emphysema after colonoscopic examination. *Gut Liver*. 2007; 1(1):79-81.
- 2.- Anderson ML, Pasha TM, Leighton JA. Endoscopic perforation of the colon: lesson from 10-year study. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95(12):3418-22.
- 3.- Bakker J, van Kersen F, Bellaar Spruyt J. Pneumopericardium and pneumomediastinum after polypectomy. *Endoscopy*. 1991; 23(1):46-47.
- 4.- British Society of Gastroenterology Guidelines. Epstein O. Guidelines on complications of gastrointestinal endoscopy: Complications of colonoscopy, 2006. En: www.bsg.org.uk.
- 5.- Maunder RJ, Pierson DJ, Hudson LD. Subcutaneous and mediastinal emphysema. Pathophysiology, diagnosis and management. *Arch Intern Med*. 1984; 144(7):1447-53.
- 6.- Cirt N, de Lajarte-Thirouard AS, Olivie D, Pagenault M and Bretagne JF. Subcutaneous emphysema, pneumomediastinum, pneumoperitoneum and retroperitoneum following a colonoscopy with mucosectomy. *Gastroenterol Clin Biol*. 2006; 30(5):779-82.
- 7.- Ignjatović M, Jović J. Tension pneumothorax, pneumoretroperitoneum, and subcutaneous emphysema after colonoscopic polypectomy: a case report and review of the literature. *Langenbecks Arch Surg*. 2009; 394(1):185-9.
- 8.- Zeno BR, Sahn SA. Colonoscopy-associated pneumothorax: a case of tension pneumothorax and review of the literature. *Am J Med Sci*. 2006; 332(3):153-5.

HEPATOTOXICIDAD INDUCIDA POR ESTANOZOLOL

J. Gómez-Rubio¹, A.B. Bárcena-Atalaya², J. Ampuero-Herrojo³, E. Suárez³, M. Romero-Gómez³

¹Servicio de Medicina Interna. ²Servicio de Urgencias. ³Servicio de Enfermedades Digestivas. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

Resumen

La hepatotoxicidad es una de las formas más frecuentes de toxicidad por fármacos. Es un problema de salud creciente e infradiagnosticado en el que están involucrados más de 800 fármacos¹. Existen dos grandes tipos de hepatotoxicidad: tóxica directa e idiosincrática. Las lesiones hepáticas causadas por fármacos, en ausencia de evidencias histológicas, han sido definidas por consenso como de tipo hepatocelular, colestásica y mixta. El diagnóstico de hepatotoxicidad es difícil de establecer, para ello han sido elaboradas escalas clínicas de valoración de causalidad, siendo las más utilizada la escala Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)². Presentamos un caso de hepatotoxicidad inducida por estanozolol en un varón joven.

Palabras clave: Hepatotoxicidad, estanozolol, colestasis.

Abstract

Hepatotoxicity is one of the most common forms of drug toxicity. It is a growing and underdiagnosed health problem in which more than 800 drugs are involved¹. There are two main types of hepatotoxicity: direct and idiosyncratic. In the absence of histological evidence, the types of drug-induced liver injuries

have been classified by consensus as hepatocellular, cholestatic and mixed. The diagnosis of hepatotoxicity is difficult to establish; in order to be able to do it, clinical scales have been developed for assessing causality, being the most used the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) scale². This study presents the case of stanozolol-induced hepatotoxicity in a young man.

Keywords: Hepatotoxicity, stanozolol, cholestasis.

Cuerpo

El uso de esteroides anabolizantes sin prescripción facultativa y a dosis supraterapéuticas es frecuente entre culturistas y deportistas de alto rendimiento con el fin de incrementar la masa muscular³. Estos fármacos tienen efectos adversos cuando son administrados a dosis altas, siendo los más comunes: supresión de la secreción endógena de testosterona, ginecomastia, eritrocitosis, alteraciones psicológicas, muerte súbita, aterosclerosis, virilización, hepatotoxicidad, cierre prematuro de epífisis, retraso del crecimiento e infecciones⁴. A continuación, presentamos un caso documentado de hepatotoxicidad inducida por estanozolol.

Varón de 37 años, trabajador de la construcción, fumador de 35 cigarrillos al día y bebedor de 6 g/día de alcohol desde hace años. Negaba uso de drogas por vía parenteral. Intervenido en la infancia de extrofia vesical, motivo por el que era portador de bolsa colectora permanente. Acudió a urgencias por ictericia de 24-48 horas de evolución, prurito generalizado, náuseas y coluria sin acolia. Negaba dolor abdominal y fiebre. Acudía con frecuencia a un gimnasio y había consumido sin prescripción facultativa estanozolol

CORRESPONDENCIA

Jose Gomez Rubio
C/ Lope de Vega, nº 110,
Dos Hermanas (Sevilla)
Teléfono fijo: 955082245

jogoru1@hotmail.com

50 mg/ml, una inyección intramuscular lunes, miércoles y viernes durante las tres semanas previas al ingreso hospitalario.

En la exploración física presentaba marcada ictericia de piel y mucosas sin estigmas de hepatopatía crónica. No se palparon adenopatías a ningún nivel. La auscultación cardiorrespiratoria fue normal. El abdomen era depresible, sin masas ni megalias, no doloroso a la palpación con cicatriz de laparotomía media con bolsa colectora en cuadrante abdominal inferior con orina de aspecto colúrico. El hemograma y coagulación fueron normales. La bioquímica mostraba: bilirrubina total 19.16 mg/dL, bilirrubina directa 15.85 mg/dL, bilirrubina indirecta 3,32 mg/dL, AST 51 U/L, ALT 58 U/L, FA 152 U/L, HDL 3 mg/dL, triglicéridos 162 mg/dL, con glucemia, amilasa, PCR, función renal e iones normales. La serología para virus hepatotropos (VHA, VHB, VHC, CMV, VEB) y los marcadores de autoinmunidad (AMA, ANA, SMA, antiLKM) fueron negativos. Presentaba niveles séricos normales de ceruloplasmina, ferritina y alfa 1-antitripsina. La radiografía simple de abdomen y ecografía abdominal no mostraban hallazgos patológicos. Por tanto, existía una secuencia temporal evidente entre el inicio del consumo de estanozolol y la aparición de la clínica, con reversibilidad de la misma tras la suspensión del fármaco. Tras aplicar la escala CIOMS, se obtuvo una puntuación de 9, lo que estima una probabilidad muy alta de hepatotoxicidad por estanozolol. Ante la alta sospecha, se suspendió dicha medicación y se recomendó abstinencia absoluta de alcohol. Se solicitó bioquímica hepática de control al mes con bilirrubina total 5,66 mg/dL, bilirrubina directa 4,42 mg/dL, bilirrubina indirecta 1,24 mg/dL, AST 51 U/L, ALT 63 U/L, FA 162 U/L y a los 3 meses con bilirrubina total de 0.6 mg/dL, bilirrubina directa de 0.4 mg/dL, bilirrubina indirecta de 0.2 mg/dL, AST 36 U/L, ALT 28 UI/L y FA de 98 U/L, con evolución clínica satisfactoria.

Hasta la fecha, se han comunicado muy pocos casos de hepatotoxicidad atribuida a estanozolol. La forma de presentación clínica es variable, siendo la más frecuente la hepatitis colestásica. Actúa como tóxico directo (dosis dependiente y predecible) por estrés oxidativo de los hepatocitos⁵. La gravedad del cuadro está en relación con la dosis administrada y la presencia de factores de riesgo concomitantes (uso de otros fármacos, edad, consumo de alcohol). Existen casos descritos de fallo hepático fulminante, y fracaso renal secundario a colestasis intensa, con recuperación completa tras suspensión del fármaco. Las indicaciones terapéuticas del estanozolol actualmente son escasas, pero aún se sigue usando en casos de angioedema hereditario, enfermedad de Behçet y anemia aplásica. En estos pacientes, se ha podido comprobar que el uso de estanozolol a dosis terapéuticas durante años rara vez provocó alteración de la bioquímica hepática, con escasas alteraciones histológicas en los casos en los que se realizó biopsia⁶.

En conclusión, deberíamos conocer la asociación entre toxicidad hepática y consumo de esteroides anabolizantes y las formas de presentación de la misma ya que podría explicar el cuadro de ictericia marcada que presentó el paciente semanas después del consumo ilícito del fármaco. No obstante, en la mayoría de casos el cuadro clínico es leve y no son necesarios cambios en la actitud terapéutica, salvo supresión del fármaco y de otros agentes tóxicos hepáticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zapater P. Diagnóstico de las lesiones hepáticas inducidas por fármacos. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26(supl 2): 2-6.
2. Danan G, Bénichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method base on the conclusiones of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993;46:1323-30.
3. Martínez B, Velasco MJ, Pozo A, Benlloch S, Berenguer J. Cholestatic injury by stanozolol intake. *Rev Esp Enferm Dig.* 2006 Mar;98(3):219-20.
4. Stimac D, Milic S, Dobrila R, Kovac D, Ristic S. Androgenic/anabolic steroid-induced toxic hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 350-2.
5. Evelyn RS, Triger DR, Milnes JP, Low-Beer T, Williams R. Severe cholestasis associated with stanozolol. *BMJ* 1987; 294: 612-3.
6. Cicardi M, Bergmaschini L, Tucci A, et al. Morphological evaluation of the liver in hereditary angioedema patients on long term treatment with androgen derivatives. *J Allergy Clin Immunol* 1983;72:294-8.

LOCALIZACIÓN INFRECUENTE DE LA ENFERMEDAD DE CROHN

M.J. Rodríguez-Sicilia¹, C. Zafra-Jiménez², B. Benítez-Rodríguez³, J. De Teresa-Galván¹

¹Hospital Universitario Virgen De Las Nieves. Granada.

²Hospital Infanta Margarita. Córdoba.

³Hospital Juan Ramon Jimenez. Huelva.

Resumen

La enfermedad de Crohn (EC) metastásica es la manifestación cutánea específica de la EC menos frecuente. Engloba lesiones cutáneas y subcutáneas con infiltración granulomatosa no caseificante en zonas anatómicamente distantes de áreas de EC gastrointestinal. Presenta una gran variabilidad clínica de las lesiones. Suele presentarse en pacientes ya diagnosticados de EC, pero se han descrito casos en los que puede preceder ó ser simultánea a la afectación digestiva. No parece existir una relación entre la actividad de la enfermedad intestinal y la aparición de las lesiones cutáneas. No existe tratamiento específico de la EC metastásica y la respuesta es difícil de predecir. Presentamos el caso de un paciente con enfermedad de Crohn ileocecal y perianal diagnosticada 5 años antes que es ingresado por un brote grave de su EC que requiere tratamiento con Infliximab y, en la fase de resolución de dicho brote, presenta lesiones cutáneas con biopsia sugestiva de enfermedad de Crohn metastásica.

Palabras clave: enfermedad de Crohn, lesiones cutáneas, granulomas sarcoideos no caseificantes.

CORRESPONDENCIA

Maria José Rodríguez Sicilia
Avenida De Las Fuerzas Armadas, 2
C. P. 18004. Granada.

mjrodriguezsicilia@gmail.com

Abstract

Metastatic Crohn's disease (CD) is the specific cutaneous manifestation of the rarest form of CD. It includes cutaneous and subcutaneous lesions with noncaseating granulomatous infiltration in areas anatomically remote from the areas where the gastrointestinal CD is located. This disease has lesions with a high clinical variability. It usually occurs in patients already diagnosed with CD, but there are cases in which it may precede or be simultaneous with gastrointestinal involvement. There is no apparent relationship between the activity of the bowel disease and the appearance of skin lesions. There is no specific treatment for metastatic CD and it is difficult to predict the response. We report the case of a patient with ileocecal and perianal Crohn's disease diagnosed five years before being hospitalized for a serious outbreak of CD that requires treatment with Infliximab. In the resolution phase of the outbreak the patient had skin lesions whose biopsy suggested metastatic Crohn's disease.

Keywords: Crohn's disease, skin lesions, noncaseating sarcoid granulomas.

Introducción

La enfermedad de Crohn (EC) metastásica cutánea fue descrita por primera vez en 1965 por Parks y cols¹. Engloba lesiones cutáneas y subcutáneas con infiltración granulomatosa no caseificante en zonas anatómicamente distantes de áreas de

EC gastrointestinal. Es la forma menos frecuente de manifestación cutánea específica de la EC, con menos de 100 casos descritos en la literatura².

Caso clínico

Varón de 19 años, no fumador, con Enfermedad de Crohn con afectación ileocecal y perianal diagnosticada 5 años antes A1L3B1p de la Clasificación de Montreal, que realiza tratamiento de mantenimiento con Azatioprina a dosis de 100mg/24h. Acude a Urgencias por cuadro de dolor abdominal a nivel de hipogastrio y fosa ilíaca derecha, aumento del ritmo intestinal con 15 deposiciones al día, algunas nocturnas, de consistencia líquida, acompañadas de sangre y moco. En la exploración presenta mal estado general, con sensación de enfermedad, palidez cutáneo-mucosa, se encuentra bien hidratado y perfundido. Temperatura: 37,5 °C, Tensión arterial: 110/60 mmHg, Frecuencia cardíaca: 96 lpm. El abdomen es blando, depresible, doloroso a la palpación en hipogastrio y fosa ilíaca derecha, con ruidos hidroaéreos conservados, sin masas ni megalias palpables y sin signos de peritonismo. Se realizan las siguientes pruebas complementarias: Analítica: Hb 6 g/dL, linfocitos 3700/mm, albúmina 3,3g/dL, PCR 18,9 mg/dL. Rx simple de abdomen: gases y heces de distribución normal. El paciente se ingresa con sospecha de brote de su Enfermedad de Crohn.

Durante su estancia hospitalaria se realiza colonoscopia sin poder realizar ileoscopia por edema de la válvula ileocecal, que muestra úlceras profundas rodeadas de mucosa de aspecto normal que dan aspecto en empedrado, afectando a colon derecho y transversal, compatible con brote grave de Enfermedad de Crohn, se toman biopsias para estudio histológico: ligera inflamación crónica con algún absceso críptico, sin cambios específicos para CMV. Se instauró tratamiento con metilprednisolona intravenosa a dosis de 1mg/kg/día y nutrición parenteral periférica. Se realizó TAC abdominal para detectar la presencia de colecciones y/o abscesos y valorar afectación de intestino delgado detectando únicamente engrosamiento concéntrico de la pared de ileon terminal y ciego. Tras 7 días de tratamiento con metilprednisolona el paciente presenta un episodio de rectorragia severa con repercusión hemodinámica por lo que se inicia tratamiento con infusión intravenosa de infliximab con una dosis inicial de 5mg/kg. Cuatro días después, presenta empeoramiento del estado general con distensión abdominal y ausencia de deposiciones y ventoseo, ante la sospecha de un cuadro obstructivo se realiza un TAC abdomen urgente apreciando edema de pared de ileon terminal con obstrucción a este nivel y dilatación retrógrada de asas de intestino delgado por lo que se decide administrar una segunda dosis de infliximab (5mg/kg) iv con resolución del cuadro. Posteriormente el paciente presenta un cuadro febril, con crecimiento en el hemocultivo de *Candida albicans*; con el diagnóstico de candidiasis sistémica se inicia tratamiento con fluconazol iv a dosis inicial de 400mg/24h el primer día y posteriormente 200mg/24h iv, con buena respuesta. Días después desarrolla dos nódulos en antebrazo izquierdo de 10mms de diámetro mayor, duros, móviles y dolorosos, cubiertos de piel eritematosa y, en hombro izquierdo presenta una placa de unos 3cms de diámetro, de consistencia cartilaginosa cubierta de piel de aspecto normal. Se realiza una Ecografía doppler de una de las lesiones: rodeando vena radial, lesión hipoecogénica

de 32mm con márgenes mal definidos, y afectación de tejido celular subcutáneo y músculo deltoides. Se realiza PAAF de la lesión con un frotis sugestivo de absceso. Los cultivos del material obtenido fueron negativos. Ante estos hallazgos, se consultó con el Servicio de Cirugía General para realizar una biopsia abierta de la lesión, que mostró intensa inflamación crónica con granulomas no caseificantes, células gigantes tipo Langhans y cuerpo extraño, linfocitos y ocasionales eosinófilos, compatible con EC metastásica. El enfermo presentó buena evolución clínica, con desaparición progresiva de lesiones cutáneas y actualmente continúa con tratamiento de mantenimiento con infliximab.

Discusión

La EC metastásica presenta una gran variabilidad clínica de las lesiones: úlceras, pápulas, placas ó nódulos eritematosos ó pupúricos. Se localiza principalmente en extremidades inferiores, seguidas en frecuencia por vulva, pene, tronco y cara, aunque también existe predisposición en áreas intertiginosas y flexurales³.

Histológicamente se caracterizan por la formación de granulomas sarcoideos no caseificantes en dermis (pudiendo alcanzar hipodermis). En ocasiones se observan células gigantes multinucleadas tipo Langhans y focos de necrosis. Los granulomas suelen ser perivasculares y pueden asociarse a vasculitis.

La EC metastásica suele manifestarse en pacientes ya diagnosticados de EC (colónica ó ileocolónica), pero se han descrito casos en los que esta presentación puede preceder ó ser simultánea a la afectación digestiva^{4, 5}. No parece existir una relación entre la actividad de la enfermedad intestinal y la aparición de las lesiones cutáneas, pero se han descrito casos de EC metastásica coincidiendo con brotes de agudización de la enfermedad digestiva y otros casos que han respondido al tratamiento de la enfermedad subyacente⁶. En nuestro paciente, la enfermedad cutánea apareció cuando el brote de enfermedad estaba en fase de resolución y a pesar de tratamiento inmunosupresor.

No existe tratamiento específico de la EC metastásica y su respuesta es difícil de predecir. Se han utilizado corticoides (sistémicos, tópicos e intralesionales), Azatioprina, 6-mercaptopurina, Sulfasalazina, dapsona y metronidazol entre otros; este último se ha mostrado muy efectivo incluso a bajas dosis⁷. En casos aislados y especialmente con mala respuesta a estos tratamientos, se han utilizado otras modalidades terapéuticas como desbridamiento quirúrgico u oxígeno hiperbárico.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Parks AG, Morson BC, Pegum JS. Crohn's disease with cutaneous involvement. *Proc R Soc Med* 1965; 58: 241-241.
- 2- Chen W, Blume-Peytavi U, Goerdts S et al. Metastatic Crohn's disease of the face. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 896-898.

3- Zaballos Diego P, Ara Martín E, Salsench Serrano E, et al. Manifestaciones cutáneas de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Medicina General 2002; 42: 188-197.

4- González Gómez JM, Sierra Salinas C, Alonso Usabiaga I, et al. Enfermedad de crohn Metastásica. An Pediatr (Barc) 2001; 55: 165-168.

5- Schrod B, Callen J. Metastatic Crohns disease presenting as chronic perivulvar and perirectal ulcerations in adolescent patient. Pediatrics 1999; 103: 500-503.

6- Soria C, Aguado M, Muñoz E, et al. Enfermedad de Crohn cutánea metastásica. Med Clin Esp 1990; 186: 464.

7- Cockburn AG, Krolikowski J, Balogh K et al. Crohn's disease of penile and scrotal skin. Urology 1980; 15: 596-598.

HIDATIDOSIS PERITONEAL MASIVA

Y. Núñez-Delgado, J.M. Becerra-Almazán, A. García-Galera

ASPE Hospital de Poniente

Resumen

Hidatidosis y equinococosis son términos que se aplican indistintamente para denominar a los procesos parasitarios causados por las formas adultas y larvares de tenias pertenecientes al género *Echinococcus*. Se trata de una ciclozoonosis de distribución mundial.

En el año 2010 en España, siete CC.AA notificaron casos de hidatidosis, se declararon un total de 146 casos. El número de casos de hidatidosis no sufrió grandes cambios con respecto al 2009 aunque existe una tendencia descendente desde el 2006¹.

Palabras clave: Hidatidosis.

Abstract

Hidatidosis and echinococcosis are the terms applied to denote parasitic processes caused by adult and larval forms of tapeworms of the genus *Echinococcus*. This cyclozoonosis is considered to be present worldwide.

CORRESPONDENCIA

Yolanda Nuñez Delgado
yolandadelgado69@hotmail.com

In 2010, seven autonomous regions in Spain reported seven cases of hydatid disease, the total cases reported being 146. The number of cases of hydatid disease was essentially stable compared to 2009 although there is a downward trend since 2006¹.

Keywords: Hydatid disease.

Caso clínico

Presentamos el caso de un varón de 27 años, natural de Marruecos, sin antecedentes personales de interés, que consultó en el servicio de urgencias por dolor abdominal y fiebre de 2 días de evolución. En la exploración el abdomen se encontraba distendido de forma generalizada y resultaba doloroso de la palpación difusa. En los datos de laboratorio destacaba una leucocitosis de 12.500 con 83% de neutrófilos. Se realizó ecografía abdominal y TC abdominopélvico con contraste intravenoso lo cuales mostraron la presencia de múltiples lesiones quísticas septadas, que ocupan la práctica totalidad del abdomen típicas de hidatidosis (Figura 1).

Discusión

Las tenias del género *echinococcus* tienen un ciclo biológico indirecto, con intervención de un huésped definitivo

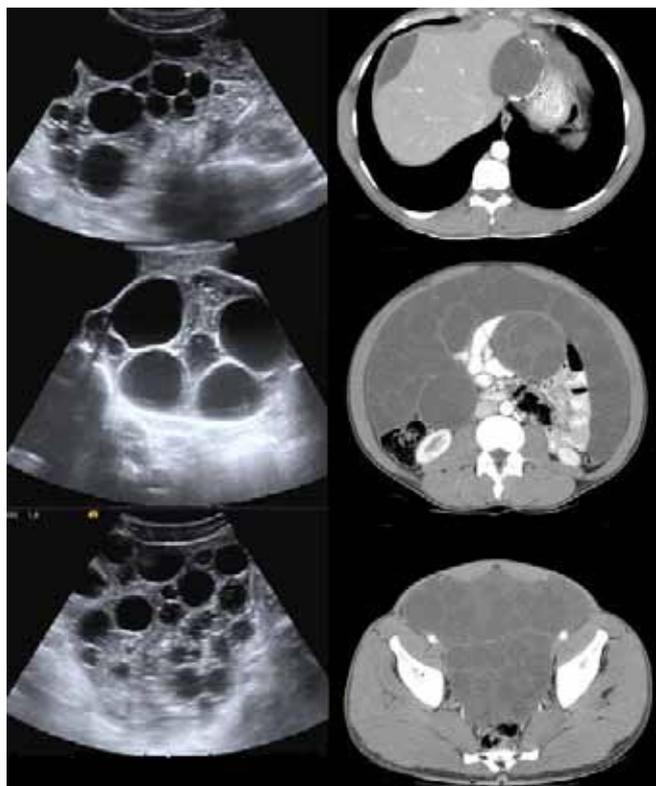


Figura 1

Ecografía abdominal y TC abdominopélvico con contraste oral e intravenoso: Múltiples lesiones quísticas multiloculadas/septadas, de morfología redondeada, algunas de ellas incluidas en otras lesiones de mayor tamaño con morfología "en panal", la mayor de ellas localizada en mesenterio, de aprox. 90x80mm. Dichas lesiones ocupan la práctica totalidad del abdomen a nivel perihepático, subhepático, mesentérico, en flancos, en retroperitoneo izquierdo, pelvis y ambas regiones inguinales, provocando efecto de masa sobre estructuras abdominales deformando el contorno hepático y colapsando las asas intestinales. Hígado de morfología alterada secundario al efecto de masa referido, apreciando una lesión en región de ligamento gastrohepático que impronta el LHI similar a las descritas, con calcificación periférica. Conclusión: Lesiones multiloculadas típicas de hidatidosis activa (clasificación tipo 2 de la OMS mayoritariamente, alguna tipo 3) y una inactiva (tipo 5) con extensa afectación fundamentalmente peritoneal.

(perro doméstico y cánidos silvestres), y un huésped intermediario, (mamíferos herbívoros, especialmente ganado ovino).

El hombre constituye un huésped intermediario accidental.

Una vez que el parásito consigue atravesar la pared intestinal se distribuye bien por el sistema linfático o el sistema venoso portal pudiendo afectar al hígado hasta en el 75% de los casos, al pulmón en el 15% y otras localizaciones en el 10%².

La hidatidosis peritoneal se presenta en el 13% de los casos de enfermedad abdominal, casi siempre secundaria a enfermedad hidatídica hepática, aunque se han descrito casos de afectación primaria. Suele ocurrir secundaria a cirugía hepática, de forma espontánea o por microrroturas asintomáticas de quistes hepáticos³.

Se debe sospechar hidatidosis en toda persona sintomática o no con presencia de masa quística (única o múltiple) localizada en el abdomen o tórax, o en otra localización y asociado con antecedentes epidemiológicos (lugar de origen, contacto con perros, existencia de otros familiares con hidatidosis).

El cuadro clínico es muy variable y dependerá fundamentalmente del órgano afectado y la velocidad de crecimiento. En el hígado, por sus características estructurales, la resistencia del tejido circundante es mayor, lo que determina que en muchos casos el crecimiento sea lento o casi nulo durante años, por lo que un alto porcentaje de personas permanecen asintomáticas durante toda su vida. En cambio el pulmón al presentar características elásticas, ofrece escasa resistencia al crecimiento del quiste, lo que determina un aumento de tamaño relativamente rápido con la consiguiente aparición de síntomas clínicos en un alto porcentaje de los casos.

Cuando los quistes se rompen, en forma espontánea o secundaria a un traumatismo o cirugía, pueden provocar la siembra y formación de nuevos quistes (hidatidosis secundaria múltiple), también pueden infectarse o provocar reacciones anafilácticas.

Si bien la mayoría de las infecciones se adquieren durante la niñez, el lento crecimiento quístico genera que la mayoría de los pacientes no presenten síntomas durante mucho tiempo y, en ocasiones, la enfermedad se descubra accidentalmente al realizar un estudio de imágenes por otro motivo. En los niños, la presencia de una lesión quística hepática, pulmonar o en otra localización debe hacer sospechar la posibilidad de hidatidosis.

El diagnóstico de la hidatidosis se basa en datos epidemiológicos, manifestaciones clínicas, y fundamentalmente métodos complementarios por imágenes. Las pruebas serológicas pueden ayudar al diagnóstico.

Se considera caso confirmado: todo caso sospechoso con la confirmación diagnóstica por imágenes (ecografía, radiografía, y/o tomografía axial computarizada) y/o diagnóstico serológico mediante ELISA, WB o HAI, o por visualización directa por microscopía de protoescolices o ganchos del cestode, restos de membranas y/o estudio histopatológico de la pieza extraída por cirugía.

La ecografía es el método que más ha aportado al diagnóstico de la hidatidosis abdominal por su bajo costo y accesibilidad. Es útil en el diagnóstico de la hidatidosis humana, tanto en pacientes sintomáticos como asintomáticos. La sensibilidad y especificidad de la ecografía para la detección de portadores de quistes hidatídicos de localización hepática se han estimado en 100% y 96 a 97% respectivamente.

La ecografía también permite establecer el estadio del quiste en base a alteraciones estructurales que caracterizan a los distintos momentos evolutivos del mismo y que son la base de las clasificaciones propuestas; así mismo se utiliza para el seguimiento evolutivo de las personas tratadas y para guiar la punción durante el método de PAIR (Punción, aspiración, inyección y reaspiración).

La clasificación ecográfica clásica es la propuesta por Gharbi. La OMS ha propuesto una nueva clasificación con algunas variaciones con respecto a la propuesta por Gharbi.

Clasificación de Gharbi

Tipo I: Univesicular, con membrana visible (hiperecogénica) y contenido líquido homogéneo (anecogénico). Con o sin signo del nevado. Son quistes vitales. Debe realizarse diagnóstico diferencial con quistes simples.

Tipo II: Univesicular con desprendimiento de membrana y contenido líquido homogéneo. Expresan sufrimiento parasitario. Usualmente fértiles. Debe realizarse diagnóstico diferencial con el cistoadenoma hepático.

Tipo III: Multivesicular, con imagen típica en panal de abeja o rueda de carro. usualmente fértil; tiende a complicarse (en general se abren a la vía biliar). Debe realizarse diagnóstico diferencial con la enfermedad poliquística.

Tipo IV: Heterogéneo, predominantemente sólido, con o sin calcificaciones parciales. Raramente vitales. En regresión. Debe realizarse diagnóstico diferencial con lesiones sólidas hepáticas (primarias o secundarias).

Tipo V: Lesión sólida, hiperecogénica con sombra acústica posterior. Son los quistes calcificados y son inactivos. Debe realizarse diagnóstico diferencial con hemangiomas.

Clasificación de la OMS

CL: Quiste de características inespecíficas. Unilocular, pared no visible y contenido líquido homogéneo anecogénico. Indistinguible del quiste simple. Se lo considera como un quiste hidatídico de muy temprano diagnóstico y es fértil.

CE1: (corresponde al tipo I de Gharbi)

CE2: (corresponde al tipo III de Gharbi)

CE3: (corresponde al tipo II de Gharbi)

CE4: (corresponde al tipo IV de Gharbi)

CE5: (corresponde al tipo V de Gharbi)

La cirugía fue durante muchos años el único tratamiento en la hidatidosis. Los nuevos conocimientos sobre el *Echinococcus granulosus*, el diagnóstico temprano y la detección de casos asintomáticos mediante encuestas ecográficas cambió el enfoque terapéutico. La introducción del tratamiento médico con albendazol en pacientes asintomáticos, es el cambio más importante en los últimos años.

La cirugía continúa siendo el tratamiento de elección en los quistes hidatídicos pulmonares, y los quistes hidatídicos sintomáticos hepáticos y de otras localizaciones (complicados o no). La cirugía mínimamente invasiva ha mejorado la recuperación postquirúrgica con técnicas como la laparoscopia, toracoscopia o

el PAIR (punción, aspiración, inyección y reaspiración) aunque en casos seleccionados y en centros con experiencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual. Año 2010. Instituto de Salud Carlos III. Website del Instituto de Salud Carlos III. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fdvigilanciasalertas/fd-enfermedades/RENAVE INFORME ANUAL 2010.pdf>.
2. Pedrosa I, Saiz A, Arrazola J, Ferreirós J, Pedrosa CS. Hydatid disease: radiologic and pathologic features and complications. *Radiographics*. 2000;20:795---817.
3. Banegas Illescas ME, Torres Sousa MY. Hallazgos en Tomografía Computarizada de la hidatidosis peritoneal complicada con una fístula quistocólica. *Radiología*. 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rx.2012.04.003>.

EVOLUCIÓN Y DIAGNÓSTICO ATÍPICO DE LA APENDICITIS AGUDA

M. Eisman-Hidalgo¹, Y. Núñez-Delgado²

¹Hospital de Alta Resolución de Loja, Granada.

²Hospital de Poniente, El Ejido, Almería.

Resumen

El dolor abdominal es uno de los motivos de consulta más frecuentes en los servicios de urgencias¹ y la apendicitis aguda es la urgencia quirúrgica abdominal más frecuente en nuestro medio². El diagnóstico de ésta entidad sigue siendo eminentemente clínico^{1, 2}, si bien las graves consecuencias en la demora de su diagnóstico³ y el avance tecnológico, ha supuesto que las pruebas de imagen tengan un papel fundamental en la práctica clínica diaria. Describimos el caso de una apendicitis aguda con presentación y evolución atípica, la cual pasó desapercibida en el servicio de urgencias, evolucionando hacia un plastrón apendicular que no fue detectado hasta seis meses después.

Palabras clave: Apendicitis aguda atípica, plastrón apendicular, causas de dolor en fosa iliaca derecha.

Abstract

Abdominal pain is one of the most frequent reasons for emergency service consultations¹. and acute appendicitis is the

most common emergency abdominal surgery in our area². The diagnosis of this entity remains being primarily clinical^{1, 2}, although the serious consequences caused by the delay in its diagnosis³ and technological advances have made imaging tests to play a key role in daily clinical practice. We report the case of acute appendicitis with atypical presentation and evolution, which went unnoticed in the emergency service, evolving into an appendicular mass that was not detected until six months later.

Keywords: Atypical acute appendicitis, appendicular mass, causes of pain in the right iliac fossa.

Caso clínico

Paciente de 36 años que acude para la realización de ecografía abdominal de manera programada, solicitada por su médico de Atención Primaria, para el estudio de dolor recurrente en hemiabdomen derecho de meses de evolución, asociado ocasionalmente a diarrea. La paciente refería que había comenzado con dolor periumbilical junto a diarrea y fiebre de hasta 38,5º, por lo que acudió al Servicio de Urgencias, donde tras realizarle una analítica en la que solo llamaba la atención la presencia de una PCR elevada (139,89mg/L), fue diagnosticada de gastroenteritis aguda, y tratada con antibioterapia (ciprofloxacino) y analgesia a demanda.

CORRESPONDENCIA

Macarena Eisman Hidalgo
C/Fray Luis de León 2, 6ºE, esc izquierda
18004 Granada

macarenaeisman@hotmail.com



Figura 1

A y B. Imagen axial y longitudinal del apéndice vermiforme (flecha blanca) con engrosamiento parietal y líquido libre adyacente. C. Imagen ecográfica de los cambios inflamatorios periapendiculares (estrella roja). D. Imagen TC con contraste IV, donde se identifica el íleon terminal (flecha roja) situado por delante del apéndice.

El estudio ecográfico de fosa iliaca derecha (FID) mostró una estructura tubular no compresible que se originaba en el borde medial del ciego y terminaba en dedo de guante, la cual presentaba un aumento de su calibre (11mm) en la mitad distal, con engrosamiento e hipocogenicidad parietal y aumento de la señal doppler color. Rodeándolo se apreciaban importantes cambios inflamatorios del tejido graso adyacente así como algunas adenopatías de aspecto inflamatorio de hasta 28x4mm, y mínima cantidad de líquido libre coleccionado (13mm) (Figura 1).

La identificación del íleon terminal fue dificultosa debido a los cambios inflamatorios antes descritos, si bien se concluyó que no presentaba alteraciones.

Se completó con TC abdominopélvico con contraste oral y contraste intravenoso, el cual confirmó los hallazgos visualizados por ecografía.

Con el diagnóstico de apendicitis aguda evolucionada con plastrón inflamatorio fue derivado al servicio de Urgencias para valoración y tratamiento quirúrgico.

La paciente en el momento del ingreso no presentaba dolor abdominal espontáneo ni fiebre, y en la exploración física solamente se apreciaba leve dolor a la palpación profunda de la fosa iliaca derecha (FID), sin signos de irritación peritoneal. La analítica mostró una discreta elevación de la PCR (14,08mg/L), si bien no existía leucocitosis ni neutrofilia. Fue sometida a laparotomía exploradora evidenciándose plastrón periapendicular. El informe de Anatomía Patológica (AP) informó de apendicitis aguda que afectaba al tercio distal con cambios inflamatorios de los tejidos adyacentes.

Tras la intervención, la paciente evolucionó satisfactoriamente, desapareciendo la sintomatología.

Discusión

Si bien existen multitud de procesos que pueden confundirse con una apendicitis aguda y ocasionar un diagnóstico inicial erróneo^{1, 2}, es muy infrecuente que el proceso quede enmascarado durante tanto tiempo como ocurrió en nuestro caso, en el cual la formación de un plastrón periapendicular aisló el proceso, seguramente debido a la edad de la paciente, y al uso de antibióticos¹ cuando se inició el cuadro.

La persistencia de los síntomas durante meses, junto a la ausencia de signos típicos de apendicitis como la irritación peritoneal, la fiebre y la leucocitosis, dificultó el diagnóstico clínico.

Desde un punto de vista ecográfico, el diagnóstico de una apendicitis aguda suele ser sencillo¹ (con una sensibilidad entre un 75-90% y una especificidad entre el 86-100%) siendo además muy útil en el diagnóstico diferencial detectando otras causas de dolor en FID (principalmente la patología anexial)^{1, 2}.

En ocasiones la visualización ecográfica del íleon terminal normal puede llegar a ser difícil, debido a la interposición de gas intestinal o cuando existen marcados cambios inflamatorios periapendiculares. En estos casos puede ser de utilidad la realización de un TC para poder realizar el diagnóstico diferencial con la enfermedad inflamatoria intestinal complicada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Paulson E, Kalady M, Pappas T. Suspected Appendicitis. *N Engl J Med*; 2003, 348;3.
2. Crusellas A, Comas J, Vidal O, Benarroch G. Manejo y tratamiento de la apendicitis aguda. *JANO*; 2008, 1682:15-22.
3. Von Titte SN, McCabe CJ, Ottinger LW. Delayed appendectomy for appendicitis: causes and consequences. *Am J Emerg Med*.1996;14:620-2.

QUISTE HIDATÍDICO ESPLÉNICO: HALLAZGO CASUAL EN RADIOGRAFÍA ABDOMEN CONVENCIONAL Y ECOGRAFÍA ABDOMINAL.

R. Miguel Gálvez-Fernandez, I. Del Castillo-Codes, M. Tercero-Lozano, R. Martinez-Garcia,
E. Baeyens-Cabrera

Complejo Hospitalario Jaen

Resumen

La hidatidosis es un problema de salud pública importante en zonas endémicas como América del Sur, Oriente Medio y el Mediterráneo Oriental, algunos países del África subsahariana y China. La prevalencia a nivel mundial se estima del 2 % al 6 % aunque está subestimada por los escasos estudios llevados a cabo en las áreas endémicas¹. Esta patología es producida por el *Echinococcus*, sobre todo sus especies *E. granulosus* y *E. multilocularis*. Los humanos son un huésped definitivo incidental al contagiarse por el consumo de carnes infectadas por las oncosferas de esta tenia². En nuestro medio hoy en día suelen manifestarse en forma de quiste calcificado asentado principalmente en el hígado y pulmón, aunque también pueden asentar en otras vísceras. Suele hallarse de manera casual al realizar un estudio por otro motivo, como es el caso que presentamos a continuación.

Palabras clave: Hidatidosis hepática y esplénica, *echinococcus*.

Abstract

Hydatid disease is a major public health problem in endemic areas such as South America, the Middle East, the Eastern Mediterranean region, some sub-Saharan African countries and China. Its prevalence worldwide is estimated to be between 2% to 6%, although it is underestimated by the few studies conducted in endemic areas¹. This pathology is caused by the genus *Echinococcus*, especially by its species *E. granulosus* and *E. multilocularis*. Humans are the incidental dead-end hosts infected when they eat meat infected by the oncospheres of this tapeworm². Nowadays in our area, this disease normally manifests as a calcified cyst mainly settling in the liver and lungs, but it can also settle in other organs. It is usually discovered accidentally when performing an examination for another reason, such as the one presented here.

Keywords: Hepatic and splenic hydatid disease, *echinococcus*.

Caso clínico

Presentamos el caso de un varón de 88 años que acude a urgencias por un cuadro de un mes de evolución consistente en dolor abdominal difuso, más localizado en hipocondrio derecho acompañado de astenia, anorexia, vómitos bilioalimentarios, ictericia mucocutánea, coluria y tiritona. A nivel exploratorio

CORRESPONDENCIA

Roque Miguel Gálvez Fernández
Avenida Cervantes, numero 6, portal 2, 1º B,
Alora (Malaga) 29500

roque_galfer5@hotmail.com



Figura 1

A nivel del cuadrante superior izquierdo abdominal se visualiza lesión redondeada, calcificada, de unos 5 cm sugerente de quiste hidatídico.



Figura 2

A nivel de polo inferior esplénico se visualiza lesión quística redondeada con paredes calcificadas sugerentes de quiste hidatídico esplénico.

destaca la ictericia mucocutánea y el dolor abdominal localizado en hipocondrio derecho en un abdomen con múltiples cicatrices laparótomicas. En las exploraciones complementarias destaca una anemia normocítica con una hemoglobina 10 g/dl (valor referencia 12-16 g/dl) y hematocrito de 31% (valor referencia 36-48 %) y un volumen corpuscular medio (VCM) de 88 fl (valor referencia 80-99 fl), un aumento de las transaminasas con una GOT de 152 UI/l (valor referencia 10-55 UI/l), una GPT de 165 UI/l (valor referencia 10-52 UI/l), una GGT de 425 UI/l (valor referencia 18-65 UI/l), así como una bilirrubina total de 4,5 mg/dl (valor referencia 0-1 mg/dl) y una proteína C reactiva (PCR) de 181 mg/l (valor referencia 0-5 mg/l). Además se le realiza una Radiografía convencional de abdomen donde se observan algunas asas centinelas de intestino delgado, pero sobre todo destaca una imagen redondeada, calcificada, de unos 5-6 cms localizada en hipocondrio izquierdo en teórica zona del bazo que puede corresponder con quiste hidatídico (Figura 1).

Posteriormente se solicitó con carácter urgente una ecografía abdominal donde se objetiva una marcada dilatación de las vías biliares intra y extrahepática con un colédoco de 18 mms con un stop brusco en su porción intrapancreática. Además se visualiza una esplenomegalia con una imagen de aspecto quístico en el polo inferior, de pared calcificada que deja sombra acústica posterior, de unos 5 cm, en probable relación con quiste hidatídico calcificado (Figura 2).

El paciente continuó su estudio en planta mediante la realización de una ColangiRMN y una colangiopancreatografía retrograda endoscópica (CPRE) diagnosticándose de Colangitis aguda, ictericia obstructiva 2ª a ampuloma y quiste hidatídico esplénico, derivándose tras la colocación de prótesis en vía biliar, a la Unidad de Cuidados Paliativos.

Discusión

La Hidatidosis es una patología causada por la infección en la etapa de metacestodo del *Echinococcus tenia*, que pertenece a la familia Taeniidae. Hoy día se conocen hasta 4 especies de *Echinococcus* que pueden producir una infección en los seres humanos, siendo el *E. granulosus* y el *E. multilocularis* las más comunes, pudiendo producir una hidatidosis quística hepática y una hidatidosis alveolar, respectivamente. Las otras dos especies, el *E. vogeli* y el *E. oligarthrus*, causan una equinococosis poliquistica, pero sólo se han asociado raramente con humanos^{1,2}.

El *Echinococcus* que más frecuentemente provoca infecciones humanas en nuestro medio es el *E. granulosus*. La fase inicial de la infección primaria es siempre asintomática y puede cursar de esta manera hasta 50 años y posteriormente dar sintomatología, aunque lo más frecuente es que permanezcan asintomáticos, siendo diagnosticados por casualidad al ser estudiados los sujetos por otra causa. No obstante la presentación clínica de la infección por estos va a depender del lugar de asentamiento de los quistes y del tamaño de estos. Los pacientes con quistes pequeños y / o calcificados pueden permanecer asintomáticos por tiempo indefinido. Sin embargo, los síntomas debidos al efecto de masa dentro de los órganos, la obstrucción de vasos sanguíneos o linfáticos, o complicaciones como la ruptura o las infecciones bacterianas

secundarias pueden aparecer en cualquier momento. Los quistes aumentan típicamente de diámetro a una velocidad de uno a cinco centímetros por año, sin embargo, las tasas de crecimiento del quiste y cursos de tiempo son muy variables³. El quiste hidatídico se puede encontrar en casi cualquier sitio del cuerpo, ya sea desde la inoculación primaria o secundaria a través de propagación. El hígado se ve afectado en aproximadamente dos tercios de los pacientes, los pulmones en aproximadamente el 25 por ciento, y otros órganos incluyendo el cerebro, los músculos, los riñones, los huesos, corazón, páncreas y bazo en una pequeña proporción de los pacientes⁴. Los métodos diagnósticos para la identificación de estos quistes van a ser principalmente la ecografía de abdomen, la Tomografía Axial Computerizada (TAC) de abdomen y la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) abdominal. La ecografía abdominal tiene una sensibilidad del 90-95 % para el diagnóstico de estos y existen 2 clasificaciones empleadas, la de la Organización Mundial de la Salud en 2003 que los clasifica en 6 subtipos, y la clásica clasificación de Gharbi que los clasifica en 5 subtipos, de manera que nuestro caso sería un quiste CE-5 para la primera de ellas y subtipo V para la segunda^{5, 6}. Además existen técnicas serológicas que identifican anticuerpos contra el *Echinococcus* y además el propio antígeno, siendo las primeras más sensibles que las segundas⁷. El tratamiento de esta entidad puede ir desde la observación y control evolutivo periódico de los quistes hasta una cirugía abierta, pasando por el tratamiento antibiótico con Albendazol o Mebendazol o una terapia percutánea. Esto va a depender de la localización de los quistes, el tamaño y la sintomatología de los enfermos⁸.

8. Brunetti E, Kern P, Vuitton DA, Writing Panel for the WHO-IWGE. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Trop* 2010; 114:1.

BIBLIOGRAFÍA

1. Romig T, Dinkel A, Mackenstedt U. The present situation of echinococcosis in Europe. *Parasitol Int* 2006; 55 Suppl:187.
2. Eckert J, Holstein B, Heath D, Liu FJ. Prevention of echinococcosis in humans and safety precautions. In: WHO/OIE Manual on Echinococcosis in Humans and Animals, Eckert J, Gemmel MA, Meslin FX, Pawlowski Z. (Eds), Office International des Epizooties, Paris 2001. p.96.
3. Frider B, Larrieu E, Odriozola M. Long-term outcome of asymptomatic liver hydatidosis. *J Hepatol* 1999; 30:228.
4. Dziri C, Haouet K, Fingerhut A, Zaouche A. Management of cystic echinococcosis complications and dissemination: where is the evidence? *World J Surg* 2009; 33:1266.
5. WHO Informal Working Group. International classification of ultrasound images in cystic echinococcosis for application in clinical and field epidemiological settings. *Acta Trop* 2003; 85:253.
6. Gharbi HA, Hassine W, Brauner MW, Dupuch K. Ultrasound examination of the hydatid liver. *Radiology* 1981; 139:459.
7. Riganò R, Ioppolo S, Ortona E, Margutti P, Profumo E, Ali MD, et al. Long-term serological evaluation of patients with cystic echinococcosis treated with benzimidazole carbamates. *Clin Exp Immunol* 2002; 129:485.

LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES: UNA CAUSA POCO FRECUENTE DE HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA.

G. Ontanilla-Clavijo, Á. Pizarro-Moreno, J.M. Alcívar-Vásquez, J.L. Márquez-Galán

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Palabras clave: Hemorragia Digestiva Alta Linfoma no Hodgkin Neoplasia Gástrica.

Cuerpo

La hemorragia digestiva alta (HDA) de origen no varicoso es una patología muy frecuente dentro de nuestro campo, con una incidencia anual de hospitalización de entre 50-150/100000 hab. Su causa más frecuente es la úlcera de origen péptico. Otras causas menos frecuentes son esofagitis y tumores gastrointestinales, representando un 1%. Dentro de este grupo el tumor gástrico más frecuente es el adenocarcinoma, siendo muy baja la incidencia de linfomas a este nivel. A continuación presentamos un caso clínico de HDA cuyo interés estriba en la clínica y aspecto inespecífico de la lesión que presentaba el paciente dado el diagnóstico final.

Se trata de un varón de 40 años sin antecedentes personales de interés salvo consumo de AINEs los días previos a su ingreso. Consultó en urgencias por episodio de hematemesis de sangre roja, sin repercusión hemodinámica. En la analítica a su ingreso destacaba una cifra de 11300 leucocitos/mm³, una hemoglobina (Hb) de 13'1 gr/dL, 240000 plaquetas/mcL; unas cifras de creatinina e iones normales y una urea de 83 mg/dL. Se realizó una endoscopia oral urgente con hallazgo tan sólo de un abundante lago hemático que impidió localizar la lesión causal. A las 24 horas de su ingreso se repitió la endoscopia identificando una úlcera de unos 15 mm en curvadura mayor de cuerpo gástrico distal de aspecto péptico, con bordes lisos y fondo fibrinado que se clasificó como Forrest III. Se tomaron biopsias de los bordes de la lesión y el paciente, dada su buena evolución clínica, fue dado de alta a las 48 horas del ingreso. En cuanto a los parámetros analíticos al alta la urea ya se había normalizado y la Hb había caído hasta 11'7 gr/dL. El juicio clínico al alta fue de HDA causada por ulcus péptico por toma de AINEs.

Cuando se recibió la Anatomía patológica, la histología de la úlcera revelaba la presencia de un linfoma B difuso de células grandes asociado a infección por *Helicobacter pylori*. La ecoendoscopia mostró invasión muscular por el linfoma en cuerpo gástrico y la presencia de una adenopatía regional. El estudio de extensión, mostró afectación linfomatosa mesentérica, periaórtica, periureteral bilateral e hilio renal izquierdo y muy extensa en pelvis, especialmente en torno a vesículas seminales, vejiga y músculos elevadores del ano. Afectaba también al omento y pericólonica,

CORRESPONDENCIA

Guillermo Ontanilla Clavijo
Calle Camilo José Cela, nº 4, Bloque 1, 1º A.
Sevilla

seren00@hotmail.com

inguinal bilateral y de la cadena diafragmática anterior derecha. Se estadió como Linfoma gástrico B difuso de células grandes estadio IV-A. Los marcadores tumorales testados (CEA, C.A. 15.3, C.A. 19.9) fueron normales. Se realizó tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori* y se remitió a consultas de Oncología donde el paciente recibió un esquema de QT (CHOP x 8 ciclos) y posteriormente Rituximab (7 días cada 4 semanas cada 6 meses) con buena evolución. A los 8 años del diagnóstico el paciente continúa en remisión clínica y revisión mediante TAC y endoscopia oral cada 2 años.

Comentario

Los linfomas no Hodgkin primarios del tracto digestivo tienen una escasa incidencia, 0.8 a 1.2 nuevos casos/100000/año¹. La localización gástrica es la más frecuente en los países desarrollados (60%), aunque en Oriente Medio suele ser más frecuente en intestino delgado. Estos suponen el 5% de las neoplasias gástricas². A nivel gástrico se diferencian claramente dos tipos como los más frecuentes: el linfoma tipo MALT marginal de células B (40%)³ y, el que padecía nuestro paciente, linfoma B difuso de células grandes (50%). En cuanto a su etiopatogenia los primeros, de bajo grado, suelen asociarse a la infección por *H. pylori*. Este microorganismo induce una proliferación del tejido linfoide a nivel gástrico, normalmente ausente, que en ocasiones deriva en la producción de clones aberrantes que acaban produciendo esta patología. Se han reconocido 3 proteínas bacterianas que parecen ser necesarias para el curso de la enfermedad: CagA, VacA, F1dA^{4,6}. En el segundo caso, tumores de alto grado, no se conoce bien su etiopatogenia. En algunos se demuestra una infiltración en algunas zonas del mismo por células de bajo grado, lo que podría hacer pensar en una evolución de bajo a alto grado a lo largo del tiempo. En este caso la hipótesis de *H. pylori* como agente causal sería plausible. En otros, no obstante, no existe este componente mixto por lo que hacen falta más estudios que determinen su origen.

Clínicamente estos tumores suelen cursar de forma asintomática, por lo que, al diagnóstico es frecuente su presentación en un estadio avanzado. Los síntomas más habituales son dispepsia, epigastralgia, datos inespecíficos que no hacen pensar en esta entidad. Nuestro paciente presentó un episodio autolimitado de hematemesis, que dados los antecedentes de consumo de AINEs y el aspecto endoscópico benigno de la úlcera nos hizo pensar en una lesión secundaria a estos. Las complicaciones hemorrágicas son más frecuentes en los linfomas de alto grado que en los linfomas de bajo grado. Asimismo los linfomas de alto grado suelen presentar lesiones exofíticas múltiples y ulceradas con más claro aspecto maligno en la exploración endoscópica⁷.

Este caso sirve para recordar la importancia de la toma de biopsias precoces de rutina en las lesiones gástricas, independientemente de su aspecto, ya que la imagen endoscópica es en muchos casos inespecífica. Es preciso tomar una actitud activa en el despistaje de posibles lesiones neoplásicas, con especial atención en pacientes con síntomas de alarma como pérdida de peso, dispepsia de reciente aparición mayores de 55 años, vómitos persistentes o presencia de síntomas B (fiebre, sudoración nocturna).

BIBLIOGRAFÍA

1. Ducreux M, Boutron MC, Piard F, et al: A 15-year series of gastrointestinal non-Hodgkin's lymphomas: A population-based study. *Br J Cancer* 1998; 77:511-14.
2. Ferrucci PF, Zucca E: Primary gastric lymphoma pathogenesis and treatment: What has changed over the past 10 years?. *Br J Haematol* 2007; 136:521-38.
3. Koch P, del Valle F, Berdel WE, et al: Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: I. Anatomic and histologic distribution, clinical features, and survival data of 371 patients registered in the German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol* 2001; 19:3861-73.
4. Tombola F, Morbiato L, Del Giudice G, et al. The *Helicobacter pylori* VacA toxin is a urea permease that promotes urea diffusion across epithelia. *J Clin Invest* 2001;108:929-937
5. van der Hulst RW, van der Ende A, Dekker FW, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastritis in relation to cagA: a prospective 1-year follow-up study. *Gastroenterology* 1997;113:25-30
6. Chang CS, Chen LT, Yang JC, et al. Isolation of *Helicobacter pylori* protein, F1dA, associated with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach. *Gastroenterology* 1999;117(1):82-88.
7. Zullo A, Hassan C, Andriani A, Cristofari F, Cardinale V, Spinelli GP, Tomao S, Morini S. Primary Low-grade and High-grade Gastric MALT-lymphoma Presentation. *J Clin Gastroenterol*. 2010 May-Jun;44(5):340-4.