



BOLETÍN AMG

N. 30/2018

• Revista Mexicana de Gastroenterología

•Gastrotrilología XV

•Gastronoticias

1. REVISTA MEXICANA DE GASTROENTEROLOGÍA:

En el número 3/2018 de nuestra revista se publica el “Consenso Mexicano para el Tratamiento de la Hepatitis C”. El objetivo de este documento es el de servir como guía en la práctica clínica con aplicabilidad en México y dar recomendaciones con énfasis en los nuevos antivirales de acción directa. Participaron expertos en esta enfermedad con especialidades en Gastroenterología, Infectología y Hepatología. A continuación, presentamos algunos de los enunciados de este consenso.

Tratamiento del virus de la hepatitis C genotipo 1

- Los esquemas basados en IFNpeg/RBV o IFNpeg/RBV/SMV se recomiendan en pacientes sin historia de tratamiento previo sin cirrosis o con cirrosis compensada y únicamente en caso de no tener acceso a esquemas libres de IFN con agentes antivirales directos (A1).
- En caso de no tener acceso a esquemas libres de IFN con agentes antivirales directos, los esquemas basados en IFNpeg/RBV o IFNpeg/RBV/SMV serían una alternativa terapéutica de acuerdo a las recomendaciones del Consenso Mexicano de Diagnóstico y Tratamiento de Hepatitis C publicado en 2015 (A1).
- Los pacientes infectados con el genotipo 1 sin cirrosis pueden ser tratados con una combinación de IFNpeg semanal, ribavirina diaria según el peso (1,000 o 1,200 mg en pacientes < 75 kg o ≥ 75 kg, respectivamente), y sofosbuvir diario (400 mg) durante 12 semanas (A1).

- Los pacientes infectados con VHC genotipo 1b se pueden tratar con una combinación de daclatasvir (60 mg al día) + asunaprevir (100 mg dos veces al día) durante 24 semanas (A1).
- Los pacientes con genotipo 1b sin tratamiento previo sin cirrosis o con cirrosis compensada sin las variantes asociadas a resistencia (RAVs) NS5A L31 e Y93 deberán recibir un esquema de 24 semanas (B2).
- Los pacientes con genotipo 1b con tratamiento previo con presencia de cirrosis o intolerantes a IFN (depresión, anemia, neutropenia y trombocitopenia) no se consideran buenos candidatos para este esquema (A2).
- En caso de presentar falla al tratamiento con este esquema existe riesgo de desarrollar variantes resistentes a terapia de rescate (C1).
- Los pacientes infectados con VHC genotipo 1 se pueden tratar con la combinación de dosis fija de grazoprevir (100 mg) y elbasvir (50 mg) en una tableta administrada una vez al día (A1).
- En pacientes con genotipo 1b con o sin tratamiento previo, sin cirrosis o con cirrosis compensada, el esquema es de 12 semanas (A1).
- En los pacientes con genotipo 1a con o sin tratamiento previo, sin cirrosis o con cirrosis compensada, en quienes no exista la posibilidad de determinar VAR NS5A, con ARN del VHC < 800,000 UI/ml, el esquema es de 12 semanas; con ARN del VHC ≥ 800,000 UI/ml el esquema es de 16 semanas + ribavirina (B1).
- En pacientes con genotipo 1a con o sin tratamiento previo, sin cirrosis o con cirrosis compensada, con VAR NS5A y ARN del VHC ≥ 800,000 UI/ml, el esquema es de 16 semanas + ribavirina (B1).
- Los pacientes infectados con el genotipo 1 del VHC pueden ser tratados con un régimen libre de INF con la combinación de dosis fija de ombitasvir (12.5 mg), paritaprevir (75 mg) y ritonavir (50 mg) en una sola tableta (un comprimido una vez al día con alimentos), y dasabuvir (250 mg) (un comprimido dos veces al día) (A1).
- Pacientes con genotipo 1b sin cirrosis o con cirrosis compensada deben recibir un esquema con ombitasvir, paritaprevir y ritonavir más dasabuvir por 12 semanas sin ribavirina (A1).
- Los pacientes con el genotipo 1a sin cirrosis deben recibir esta combinación diaria durante 12 semanas con ribavirina en función del peso (1,000 o 1,200 mg en pacientes < 75 kg o ≥ 75 kg, respectivamente) (A1).
- En los pacientes con el genotipo 1a con cirrosis compensada se recomienda esta combinación durante 24 semanas con ribavirina diaria basada en peso (1,000 o 1,200 mg en pacientes < 75 kg o ≥ 75 kg, respectivamente) (A1).
- En los pacientes genotipo 1a con o sin tratamiento previo con cirrosis compensada con presencia de tres predictores basales de respuesta: alfa-fetoproteína (AFP) < 20 ng/ml, plaquetas ≥ 90 × 10⁹/l, y albúmina ≥ 3.5 g/dl previos a tratamiento, pudiera acortarse el esquema a 12 semanas (A2).
- Los pacientes infectados con VHC genotipo 1 se pueden tratar con una combinación libre de IFN con sofosbuvir (400 mg) al día y daclatasvir (60 mg) al día (A1).
- En casos de infección por genotipo 1a y genotipo 1b con o sin tratamiento previo sin cirrosis el esquema es de 12 semanas (A1).
- En casos de infección por genotipo 1a y genotipo 1b con o sin tratamiento previo con cirrosis, el esquema es de 24 semanas con o sin ribavirina (B1).

- Los pacientes infectados con el genotipo 1 del VHC pueden ser tratados con la combinación de sofosbuvir (400 mg) y ledipasvir (90 mg) en un comprimido administrado una vez al día (A1).
- En los pacientes con genotipo 1a o 1 b sin cirrosis o con cirrosis compensada, sin tratamiento previo, se recomienda la combinación fija en un solo comprimido de sofosbuvir/ledipasvir al día sin ribavirina por 12 semanas (A1).
- En los pacientes con genotipo 1a o 1 b sin cirrosis, con tratamiento previo, se recomienda la combinación fija en un solo comprimido al día de sofosbuvir/ledipasvir sin ribavirina por 12 semanas (A1).
- En los pacientes con genotipo 1 a y 1 b con cirrosis compensada con tratamiento previo se recomienda la combinación fija en un solo comprimido al día de sofosbuvir/ ledipasvir con ribavirina por 12 semanas (A1) o durante 24 semanas sin RBV (B1).
- En pacientes con genotipo 1 a y 1 b sin tratamiento previo sin cirrosis con grado de fibrosis F0-F2 determinada por un estudio invasivo o no invasivo confiable, con ARN del VHC < 6,000,000 UI/ml (6.8 log), podría reducirse a 8 semanas la combinación fija de un solo comprimido diario de sofosbuvir/ledipasvir, sin ribavirina (B1).
- Los pacientes infectados con VHC genotipo 1 sin cirrosis pueden ser tratados con una combinación libre de IFN con sofosbuvir (400 mg/24 h) y simeprevir (150 mg/24 h), una tableta cada 24 h de cada uno durante 12 semanas (A1).
- Los pacientes con genotipo 1 a y 1 b con o sin tratamiento previo, sin cirrosis, con o sin polimorfismo Q80K deben recibir este esquema durante 12 semanas. (A1).
- Los pacientes con genotipo 1 a con o sin tratamiento previo, con presencia de cirrosis compensada sin Q80K, deben recibir el esquema por 24 semanas ^oæ ribavirina (B2).
- Los pacientes con genotipo 1 b con tratamiento previo con cirrosis compensada deben recibir este esquema por 24 semanas con o sin ribavirina (B2).
- Los pacientes infectados con el VHC genotipo 1 pueden ser tratados con una dosis fija de la combinación de sofosbuvir (400 mg) y velpatasvir (100 mg) en una tableta administrada una vez al día (A1).
- Los pacientes con infección por el genotipo 1a y 1 b con o sin tratamiento previo, con cirrosis compensada, se recomienda este esquema sin ribavirina por 12 semanas (A1).

REFERENCIA:

Aiza-Haddad I, Ballesteros-Amozurrutia A, Borjas-Almaguer OD, et al. Consenso Mexicano para el Tratamiento de la Hepatitis C. Rev Gastroenterol Mex 2018;83(3):275-324.

2. GASTROTRILOGÍA XV EN PACHUCA, HIDALGO

La Gastrotrilogía XV, que lleva por título: “Controversias en Gastroenterología”. Se llevará a cabo en la Ciudad de Pachuca, Hidalgo, los días 28 y 29 de septiembre de 2018.

El Dr. Miguel Morales Arámbula, gastroenterólogo de la ciudad de Guadalajara y secretario de actas de la AMG, nos hará una presentación acerca de “ESTREÑIMIENTO POR OPIOIDES Y EL SINDROME DE INTESTINO IRRITABLE NARCOTIZADO. ¿REALMENTE SON TRASTORNOS FUNCIONALES?”.

A continuación, mostramos algunos puntos importantes de su participación.

Los trastornos funcionales gastrointestinales (TFD), en los últimos años se han diagnosticado y clasificado utilizando los criterios de Roma. Estos criterios han cambiado con el tiempo conforme nuevos datos científicos aparecen. Los documentos (clasificación y criterios diagnósticos) de Roma IV se publicaron inicialmente en mayo de 2016 en un suplemento especial de la revista *Gastroenterology* y posteriormente en varios libros con información más extensa.

Se agregaron tres trastornos nuevos: 1) el síndrome de hiperémesis por cannabinoides, incluido en los trastornos gastroduodenales, 2) el estreñimiento inducido por opioides (EIO), incluido en los trastornos intestinales y 3) el síndrome de intestino narcotizado (SIN) o hiperalgesia gastrointestinal inducida por opioides, incluido en los trastornos de dolor gastrointestinal mediados centralmente. Estos trastornos no son propiamente funcionales, porque tienen un factor etiológico conocido, aunque si se pueden incluir en la nueva definición de los trastornos de la interacción cerebro intestino (TICI), porque también son trastornos caracterizados por una función alterada del SNC o del sistema nervioso entérico (SNE), porque sus presentaciones clínicas son muy similares a otros TFD, porque se tiene la necesidad de diferenciarlos de los anteriores y que los clínicos los reconozcan como entidades únicas.

Los opioides son potentes analgésicos y son altamente adictivos. La dependencia de opioides afecta cerca de 5 millones de personas en los Estados Unidos y se asocia a 17,000 muertes anualmente. Los norteamericanos constituyen 4.6% de la población mundial y consumen aproximadamente el 80% de los opioides producidos mundialmente y consumen cerca de dos terceras partes de todas las drogas ilegales a nivel mundial.

Los efectos gastrointestinales inducidos por opioides más comunes son estreñimiento, náusea, dolor abdominal, gas, íleo, contracciones de la vesícula biliar y reflujo gastroesofágico. En un estudio de 2,055 pacientes que recibían

opioides por dolor no producido por cáncer, 57% tuvieron estreñimiento, 13% náusea, 11% dolor abdominal y 10% incremento de gas intestinal.

EIO puede ser definido como un cambio de los hábitos intestinales y los patrones de defecación, cuando se inicia un tratamiento con opioides. Se caracteriza por una disminución en el número de evacuaciones, el desarrollo o empeoramiento de pujo, sensación de evacuación incompleta, o una percepción del paciente de molestia relacionada con la defecación.

El diagnóstico de EIO debe hacerse en base a una historia clínica, examen físico y algunas pruebas diagnósticas. Hay que descartar síntomas de alarma, antecedentes familiares de cáncer de colon o síndromes de poliposis.

El tratamiento inicial de EIO es similar al del estreñimiento funcional. El uso de laxantes como profilácticos o como manejo en pacientes que reciben opioides por dolor por cáncer es frecuente. Lubiprostona, un activador de canales de cloro, es un medicamento aprobado por la FDA para el tratamiento de EIO en adultos. Otras opciones de tratamiento incluyen el uso de antagonistas de receptores de opioides (naloxona o nalbufina). De acuerdo al consenso mexicano sobre estreñimiento crónico los antagonistas de receptor mu-opioide de acción periférica, (PAMORA) que bloquean solo los receptores en el tracto gastrointestinal pero no en el SNC y no producen síntomas de supresión, han mostrado ser eficaces para el tratamiento del EIO. Aunque no están disponibles en México aún.

El SIN se caracteriza por el desarrollo o incremento paradójico de dolor abdominal asociado con el uso continuo o el incremento de dosis de opioides.

El SIN puede aparecer en pacientes con TFD o en pacientes con enfermedades gastrointestinales crónicas (ej. pancreatitis crónica, enfermedad inflamatoria intestinal), con dolor por enfermedades malignas o no malignas, o aún en pacientes que reciben altas dosis de narcóticos en la recuperación de una cirugía. Estos pacientes tienen alivio o tienen una mejoría importante del dolor cuando los opioides se suspenden. Existen muchos mecanismos fisiopatológicos que pudieran explicar la hiperalgesia central por opioides, quizá el mecanismo mejor aceptado es el de la activación de células gliales en la cresta dorsal de la médula espinal, que regula las señales nociceptivas periféricas ascendentes.

Una buena relación médico-paciente a través de buenos métodos de comunicación es indispensable para el manejo de estos pacientes. El médico debe explicar al paciente las opciones de manejo incluyendo la necesidad de detoxificación de los opioides, lo cual no es fácil y requiere de confianza mutua y de que el paciente se comprometa a seguir el plan de manejo. Frecuentemente se utilizan antidepresivos tricíclicos, inhibidores de recaptura de serotonina o ansiolíticos de efecto central, durante y después de la desintoxicación. Los programas de desintoxicación intrahospitalarios han tenido mejores resultados que los programas con los pacientes en forma ambulatoria.

3. GASTRONOTICIAS.

Efectos del tratamiento a largo plazo con norfloxacina en pacientes con cirrosis hepática avanzada.

Este es un estudio prospectivo multicéntrico doble ciego que incluyó a 291 pacientes con cirrosis hepática Child-Pugh clase C, quienes no habían recibido quinolonas en el último mes. El 77% de los pacientes tenían cirrosis hepática por alcohol. El estudio se realizó en 18 centros hospitalarios en Francia de abril de 2010 a noviembre de 2014. Los pacientes se asignaron en forma aleatoria a dos grupos, los que recibieron 400mg de norfloxacina (n=144) o placebo (n=147), una vez al día por 6 meses. Los pacientes fueron evaluados cada mes por los primeros 6 meses y luego a los meses 9 y 12. El objetivo primario fue investigar mortalidad a 6 meses, estimado por el método de Kaplan-Meyer, investigando además la presencia de peritonitis bacteriana espontánea, trasplante hepático o pérdida durante el seguimiento. Ver más....

La mortalidad estimada a 6 meses fue de 14.8% en los pacientes que recibieron norfloxacina y de 19.7% para los pacientes que recibieron placebo (P=0.21). En el análisis de riesgo que tomaba en cuenta el trasplante hepático, la incidencia acumulativa de muerte a 6 meses fue significativamente más baja en el grupo que recibió norfloxacina que en el grupo de placebo (sub-distribución del cociente de riesgo [SHR]. 0.59; 95% IC, 0.35-0.99). El SHR para morir a 6 meses con norfloxacina vs. placebo fue 0.35 (95% IC, 0.13-0.93) en pacientes con concentraciones de proteínas en ascitis menores de 15 g/L y de 1.39 (95% IC, 0.42-4.57) en pacientes con concentraciones de proteínas en ascitis de 15 g/L o mayores.

La norfloxacina disminuyó en forma significativa la incidencia de infecciones por bacterias gram negativas sin incrementar las infecciones por *Clostridium difficile* o bacterias multi resistentes.

Los autores concluyen que, en este estudio aleatorio y controlado de pacientes con cirrosis avanzada, la norfloxacina no redujo la mortalidad a 6 meses por el método de Kaplan-Meyer. Sin embargo, la norfloxacina parece incrementar la sobrevida en pacientes con bajas concentraciones de proteínas en el líquido de ascitis.

BIBLIOGRAFÍA:

Moreau R, Elkrief L, Bureau C, et al. Effects of Longterm Norfloxacin Therapy in Patients with Advanced Cirrhosis. *Gastroenterology* (2018) doi: 10.1053/j.gastro.2018.08.026.