



ADEFOVIR EN LA REACTIVACIÓN DE LA HEPATITIS B INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA EN UN PACIENTE ANTI-HBC POSITIVO

Sr. Director: La reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) es una grave complicación que afecta al 20-50% de los portadores del HBsAg que reciben quimioterapia antineoplásica. Pensamos que es menos conocido que la reactivación también puede aparecer en pacientes anti-HBc positivos. Presentamos un caso con buena respuesta a adefovir como terapia de rescate de la lamivudina.

Paciente de 66 años de edad, diagnosticada de linfoma de Hodgkin en febrero de 2006, en estadio II-A supradiaphragmático, con masa Bulky mediastínica. Se instauró poliquimioterapia según el esquema ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dexametasona). Tras el segundo ciclo había quedado en remisión completa. La serología del VHB previa al inicio de la quimioterapia era la siguiente: HBsAg negativo, anti-HBs 0, anti-HBc positivo y bioquímica hepática normal. Unos días después de la administración del sexto ciclo de quimioterapia, la paciente desarrolló un cuadro de astenia, coluria, acolia e ictericia. Su medicación habitual era gabapentina, metamizol, eritropoyetina y megestrol. En la exploración física se apreciaba una ictericia franca de la piel y las mucosas, sin estigmas cutáneos de hepatopatía crónica, y un abdomen sin hepatosplenomegalia. En la analítica se detectaron los siguientes parámetros: hemoglobina 10,2 g/dl, leucocitos 3.500/dl, plaquetas 97.000/dl, bilirrubina total 11,2 mg/dl (directa 8 mg/dl), GOT 853 U/l, GPT 935 U/l, GGT 336 U/l, fosfatasa alcalina 216 U/l, proteínas totales 3,8 g/dl, albúmina 3 g/dl, tiempo de protrombina 16,5 s (índice de Quick del 58%). Serología para la hepatitis B: HBsAg positivo, anti-HBc positivo, anti-HBc IgM negativo, HBe g positivo. Antivirus delta, anti-VHC, antivirus de la inmunodeficiencia humana (VIH), anticítomegalovirus IgM y antivirus de Epstein-Barr IgM negativos; ADN del virus B (Real-time-PCR) 27.600.000 U/ml. Los autoanticuerpos resultaron negativos. La ecografía mostró un hígado de tamaño y ecoestructura normales, y una vesícula con barro biliar; la vía biliar era normal, sin adenopatías mesentéricas ni retroperitoneales. Ante la evidencia de una reactivación de la hepatitis B, se inició terapia con lamivudina 100 mg/día. En los días siguientes se incrementó progresivamente la ictericia (hasta 19,4 mg/dl) y la citólisis, con un aumento de la GOT (1.787 U/l) y la GPT (1.156 U/l), por lo que se decidió añadir a la lamivudina adefovir 10 mg/día. A los 7 días de la terapia combinada se obtuvo una respuesta bioquímica, con la reducción paulatina de la bilirrubina y las transaminasas, y virológica, con una reducción del ADN del VHB a 6.461 U/ml, por lo que la paciente fue dada de alta, pero falleció a los pocos meses tras presentar una reactivación del virus, desarrollando un cuadro de encefalopatía espongiiforme.

La reactivación de la infección por el VHB puede observarse en los portadores del virus que reciben tratamiento quimioterápico o inmunosupresor. En la mayoría de los casos aparece en los portadores del HBsAg con neoplasias hematológicas, principalmente linfomas, tratadas con fármacos quimioterápicos, en particular si reciben corticoides¹. Hay otras situaciones clínicas en las que puede aparecer una inmunosupresión que facilite la reactivación del VHB: neoplasias en general, trasplantes de órganos, quimioembolización transarterial del carcinoma hepatocelular y otras situaciones clínicas más recientes, como los tratamientos biológicos (infliximab, rituximab) o la infección por el VIH². Con menor frecuencia, la reactivación puede aparecer en pacientes HBsAg negativo; en estos casos se produce una reducción drástica de los valores de anti-Hbs y se positiviza de nuevo el HBsAg (serorreversión). El mecanismo de la reactivación se desconoce, pero se ha postulado que ocurre en dos tiempos: durante el primero se observa un grado de inmunosupresión muy importante, que conlleva la replicación del virus y la infección de nuevos hepatocitos; posteriormente, tras la supresión de los fármacos inmunosupresores, se produce una restauración del sistema inmunitario, que conlleva una rápida destrucción de los hepatocitos infectados por linfocitos T, produciéndose una necrosis masiva. Serológicamente, este proceso conlleva un aumento de los valores de ADN-VHB, que suelen preceder en 2-3 semanas al aumento de las

enzimas de citólisis. El tratamiento con lamivudina en dosis de 100 mg/día ha demostrado ser eficaz, seguro y bien tolerado en el tratamiento de la reactivación; en la mayoría de los pacientes se produce una potente inhibición de la replicación viral, lo que implica una disminución del ADN hasta valores indetectables en un tiempo que oscila entre 3 y 80 días³⁻⁵. Se ha recomendado mantener la monoterapia con lamivudina al menos 10 días antes de considerar que no hay respuesta³. En los pacientes no respondedores o que presentan una resistencia a la lamivudina se ha ensayado con éxito el tratamiento con adefovir divipoxil (10 mg/día)⁶.

Por último, cabe destacar la eficacia del uso profiláctico de lamivudina, demostrada en varios estudios, uno de ellos controlado⁷, en portadores del VHB que van a recibir quimioterapia. El tratamiento profiláctico debería administrarse 10 días antes del inicio del tratamiento y mantenerse al menos 6 meses después de finalizar¹. En los pacientes HBsAg negativo, pero antiHBs y/o anti-HBc positivo, sometidos a tratamiento quimioterápico o inmunosupresor se debe hacer un seguimiento de las transaminasas y el ADN-VHB. Actualmente, no disponemos de información suficiente para recomendar una profilaxis sistemática en estos individuos⁸. En caso de reactivación, deben recibir terapia antiviral.

INMACULADA CASTELLÓ MIRALLES,
ADOLFO DEL VAL ANTONANA,

MARGARITA MUÑOZ VICENTE y EDUARDO MORENO-OSSET
Servicio de Medicina Digestiva. Hospital Universitario Dr. Peset.
Universitat de València. España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lok ASF, Liang RHS, Chiu EKW, Wong K, Chang T, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy: report of a prospective study. *Gastroenterology*. 1991;100:182-8.
2. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology*. 2006;43:209-30.
3. Tsubota A, Arase Y, Sayito S, Kobayashi M, Suzuki Y, Suzuki F, et al. Lamivudine therapy for spontaneously occurring severe acute exacerbation in chronic hepatitis B virus infection: a preliminary study. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:557-62.
4. Marín E, Rendón P, De Diego L, Soria MJ, Martínez MC, Martín L. Papel de la lamivudina en la reactivación de la infección por el virus B en pacientes inmunodeprimidos. *Rev Esp Enf Dig*. 2003;95:799-803.
5. Schmilovitz-Weiss H, Ben-Ari Z, Sikuler E, Zuckerman E, Sbeit W, Ackerman Z, et al. Lamivudine treatment for acute severe hepatitis B: a pilot study. *Liver Int*. 2004;24:547-51.
6. Fouillard L, Serfaty L, Gozlan J. Adefovir therapy for lamivudine escape and hepatitis B virus reactivation after reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37:625-6.
7. Lau GC, He ML, Fong DY, Cheng HC, Au WY, Lai LS, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology*. 2003;125:1742-9.
8. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B, AASLD practice guidelines. *Hepatology*. 2007;45:507-39.



TRATAMIENTO DE LA ESPLENOMEGALIA DOLOROSA CON EMBOLIZACIÓN PARCIAL ESPLÉNICA

Sr. Director: La embolización esplénica se ha utilizado como una alternativa eficaz a la cirugía en el tratamiento del hiperesplenismo^{1,2}. En

escasas ocasiones también se ha utilizado como tratamiento del dolor crónico secundario a una esplenomegalia^{1,3}. Comentamos a continuación el caso de un paciente con esplenomegalia dolorosa que fue tratado con éxito mediante este procedimiento.

Paciente de 42 años de edad, que acude a la consulta de aparato digestivo en diciembre de 2005 por presentar un dolor en el hipocondrio izquierdo y en la fosa lumbar izquierda. Presenta una hepatopatía crónica por el virus de la hepatitis C (VHC1a) con hipertensión portal, y fue ingresado en 2003 por una ascitis. Había presentado un hábito etílico de más de 80 g etanol/día, y había sido adicto a drogas por vía inhalatoria, en tratamiento con metadona y espironolactona 100 mg/día. La ecografía abdominal puso de manifiesto una esplenomegalia de 18,8 cm, sin líquido libre, y la eco-Doppler un flujo portal hepatopeto, con modulación normal. El paciente presentaba además una hepatopatía crónica. En la tomografía computarizada abdominal se apreciaba una esplenomegalia de 18 cm, que desplazaba el riñón medial y anteriormente, un bazo accesorio de 2 cm, un hígado con hepatomegalia y signos de hepatopatía crónica. En la resonancia magnética abdominal se constató una hepatopatía con signos de hipertensión portal, una esplenomegalia de 19,2 cm que improntaba y desplazaba medialmente el riñón izquierdo, colelitiasis y dilatación de la vena porta de 1,7 cm. Gastroscopia: varices esofágicas 1/4. Estudio hemodinámico: gradiente de 20 mmHg. Analítica: AST 89, ALT 67, GGT 93, bilirrubina 1,7, albúmina 3,9, tiempo de protrombina 62%, razón normalizada internacional de 1,5, plaquetas 44.000, leucocitos 4.100, hemoglobina (Hb) 14 g/dl.

En una sesión de hepatología efectuada en el Hospital Donostia se decidió realizar una embolización parcial esplénica, que se llevó a cabo con 2 coils de 3 mm, colocados selectivamente en 2 ramas del polo inferior esplénico, y un coil de 4 mm en una rama del polo superior, en un primer tratamiento, en el que se embolizó un 30-40% del bazo (en mayo de 2006). Al persistir el dolor, se realizó una segunda embolización, utilizando microcoils en ramas de la división inferior de la arteria esplénica, del 50-60% del bazo (en octubre de 2006). Actualmente, el paciente refiere alguna molestia en la zona lumbar, pero ha desaparecido completamente el dolor que motivó su consulta. La ecografía abdominal realizada en febrero de 2007 puso de manifiesto una esplenomegalia de 14,13 cm, con focos hiperecóticos en su polo caudal por embolización. Analítica: AST 96, ALT 62, GGT 84, albúmina 3,7, leucocitos 6.300, Hb 14,1, plaquetas 86.000, bilirrubina 0,81. Genotipo del VHC: 272.000 U/ml.

La embolización parcial esplénica se ha utilizado en el tratamiento del hiperesplenismo grave en las hepatopatías crónicas virales, con el fin de poder llevar a cabo un tratamiento con interferón y un tratamiento percutáneo de los tumores hepáticos¹⁻³. Su utilización para paliar el dolor que en ocasiones provoca la esplenomegalia es más rara^{1,3}, si bien se ha demostrado eficaz en los pocos casos publicados en la literatura médica. Las complicaciones mayores más frecuentes de esta técnica son la trombosis portal, el absceso y el hematoma esplénico. Para obviarlas, se recomienda una cuidadosa elección de los pacientes susceptibles y tratar de no embolizar más del 50%¹. Las complicaciones menores, como el dolor abdominal, la fiebre, etc., aparecen con mayor frecuencia. En nuestro caso, la evolución clínica del paciente fue satisfactoria. En la actualidad, se encuentra prácticamente asintomático y se está valorando la posibilidad de pautar un tratamiento antiviral.

ÁFRICA GONZÁLEZ^a, EVA ZAPATA^b,
AGUSTÍN CASTIELLA^b
Y RAMÓN ORCOLAGA^c

^aMedicina Familiar y Comunitaria. Hospital Mendar. Mendar (Gipuzkoa). España. ^bServicio de Aparato Digestivo. Hospital Mendar. Mendar (Gipuzkoa). España. ^cServicio de Radiología Intervencionista. Hospital Donostia. Donostia (Gipuzkoa). España.

BIBLIOGRAFÍA

1. N'Kontchou G, Seror O, Bourcier V, Mohand D, Ajavon Y, Cas-tera L, et al. Partial splenic embolization in patients with cirrosis: efficacy, tolerante and long-term outcome in 32 patients. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005;17:179-84.
2. Foruny JR, Bárcena R, Blázquez J, Moreno A, Gil L, Plaza G, et al. Tratamiento del hiperesplenismo del cirrótico mediante embolización parcial del bazo. Rev Esp Enferm Dig. 2004;96 Supl: 21-137.

3. Grassi CJ, Boxt LM, Bettmann MA. Partial splenic embolization for painful splenomegaly. Cardiovasc Intervent Radiol. 1987;10: 291-4.



SARCOMA DE KAPOSI GÁSTRICO: ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Sr. Director: El sarcoma de Kaposi es un tumor vascular de bajo grado asociado a la infección por el herpes virus humano 8. Hay 4 formas epidemiológicas. El manejo de la forma relacionada con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que cursa con inmunodepresión, requiere tratamiento antirretroviral. Esta terapia conlleva una recuperación del sistema inmunitario, que puede desencadenar efectos paradójicos englobados en lo que se ha llamado síndrome de reconstitución inmunitario (SRI), cuya incidencia alcanza el 30%. Se puede manifestar como aparición de infecciones oportunistas previamente latentes, agravamiento de enfermedades ya diagnosticadas o manifestaciones clínicas distintas o poco habituales de algunas enfermedades. Los pacientes con una enfermedad más avanzada y una grave depleción de los CD4 son los que mayor riesgo presentan de experimentar este proceso. No se ha llegado a un consenso que defina el perfil clínico del SRI, pero requiere la presencia de 3 condiciones: a) relación temporal con inicio del tratamiento antirretroviral (normalmente aparece en las primeras 12-16 semanas, aunque varía según la infección latente); b) cifras bajas de linfocitos CD4 en el momento del diagnóstico, y c) buena respuesta al tratamiento. En la práctica clínica, se encuentra normalmente asociado con la infección por micobacterias (*Micobacterium avium* complex y *M. tuberculosis*) y por herpes virus (citomegalovirus, herpes zoster). También se ha descrito en relación con otras muchas infecciones (toxoplasmosis, virus de las hepatitis B y C (VHC), lepra, leishmaniasis, criptococo, *B. henselae*, etc.). Hay muy pocos casos descritos asociados a tumores como el sarcoma de Kaposi. El manejo de estos pacientes conlleva el empleo de la terapia antirretroviral (TARGA), que disminuye la carga viral, asociada a inhibidores de la proliferación celular, que ayudan a controlar tanto el proceso tumoral como a atenuar la respuesta inmunitaria, y con ello el SRI asociado. A continuación presentamos el caso de un paciente con sarcoma de Kaposi gástrico que, tras un tratamiento antirretroviral, presentó un agravamiento de las lesiones evidenciadas endoscópicamente. En este caso la asociación de TARGA y quimioterapia hubiera ayudado tanto a controlar el propio proceso tumoral como a atenuar la respuesta inmunitaria, y con ello el SRI.

Varón de 29 años, sin antecedentes patológicos de interés, que ingresa por presentar una epigastralgia y un síndrome consuntivo. En la exploración física se palpaban adenopatías laterocervicales bilaterales, una de ellas dura, de 2 cm de diámetro. En la analítica destacaban los siguientes parámetros: hemoglobina 10,7 g/dl, volumen corpuscular medio 81 fl, leucocitos 3.980 (N 1.400, L 1.570), velocidad de sedimentación globular 61 mm/h, hierro 23, ferritina 1.285, albúmina 2,8, GOT 23, GPT 20, amilasa 72. Se realizó una gastroscopia, donde se observó en el paladar duro una mucosa violácea y en la cara posterior de la faringe, varias lesiones excrecentes nodulares. Respetando las cardias y la región subcardial proximal, se observó una mucosa del fundus y el cuerpo gástrico alto y medio en empedrado, con áreas mamelonadas, pliegues gástricos engrosados, congestivos, y una disminución de la distensibilidad; en la toma de biopsias (fig. 1) el aspecto era duro y friable. El resultado de la anatomía patológica fue de sarcoma de Kaposi. Se solicitó una serología viral, donde destacaban los siguientes parámetros: anti-VIH positivo con carga viral de 874.578 copias/ml, anti-VHC negativo, IgG anti-EBNA positivo, HBsAg y anticore total negativos. En la radiografía de tórax no se detectaron alteraciones, pero en la tomografía computarizada se observaron adenopatías bilaterales cervicales y supraclaviculares y un quiste hepático de 1,8 cm. La punción-aspiración con aguja fina del ganglio linfático fue indicativa de sarcoma de Kaposi. Con el diagnóstico de Kaposi faríngeo, gástrico y ganglionar y de infección por el VIH en estadio C3, se remitió al paciente a la consulta de enfermedades infecciosas, donde se inició un tratamiento antirretroviral. Un mes después se repitió la gastroscopia de control, observándose en la mucosa de todo el cuerpo gástrico grandes lesiones excrecentes, ulceradas y muy

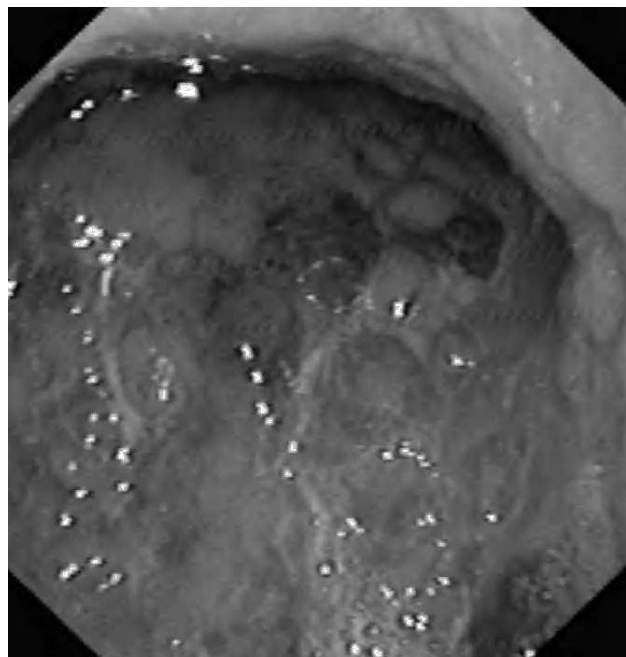


Fig. 1. Sarcoma de Kaposi antes del tratamiento antirretroviral.

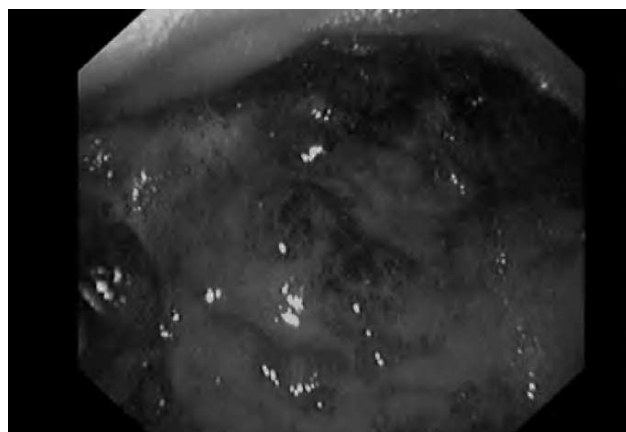


Fig. 2. Sarcoma de Kaposi después del tratamiento antirretroviral.

friables al roce (fig. 2). El paciente entró rápidamente en shock séptico, lo que limitó las medidas terapéuticas. A las 2 semanas el paciente entró en fallo multiorgánico y falleció.

LUISA ADÁN MERINO, SILVIA GÓMEZ SENENT,
RAFAEL DEL REY SANZ, GEMMA CARRIÓN ALONSO
Y JOSÉ MARÍA SEGURA CABRAL
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario La Paz.
Madrid. España.

ve evaluation using an endoscopic method of disease quantification. *Am J Gastroenterol* 1990;85:959-62.

4. Bower M, Nelson M, Young AM. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*. 2005;23:5224-27.



PACIENTE CON HEPATITIS AUTOINMUNITARIA Y PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA TRAS UN TRATAMIENTO CON MINOCICLINA

Sr. Director: La minociclina es un derivado de la tetraciclina utilizado para el tratamiento del acné vulgar¹ y en ciertas enfermedades de transmisión sexual². Entre los múltiples efectos secundarios descritos destacan la artritis, el síndrome sistémico tipo lupus y el daño hepático, que puede estar provocado por dos mecanismos: hipersensibilidad y hepatitis autoinmunitaria (HAI)^{3,4}. Por otra parte, la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) es una complicación reconocida de la hepatitis viral, aunque la asociación entre PTI y HAI es rara⁵.

Mujer de 15 años de edad, que consulta por presentar un cuadro clínico de astenia, leve anorexia, ictericia conjuntival, coluria y acolia. Como único antecedente personal cabe destacar el tratamiento con minociclina para el acné durante un mes, un mes antes del inicio de la clínica.

Análítica: GOT 1.132, GPT 1.232, bilirrubina (BRB) 4,4, fosfatasa alcalina 555, serologías virales para el virus de Epstein-Barr y citomegalovirus negativas, alfa-1 antitripsina (normal), ANA (1/1.200), anti-Ro positivo, antimúsculo liso y anti-LKM negativo HLA-DR3. Biopsia hepática transyugular (por trombopenia grave): hepatitis crónica con clara actividad necrosante y fibrosis, compatible con HAI. Se inicia tratamiento esteroideo (1 mg/kg/ día) con evolución clínica y analítica satisfactoria (GOT 152, GPT 298, GGT 46, BRB 1,7), pero se produce un descenso progresivo de los valores plaquetarios —al séptimo día tras el inicio del tratamiento éstos eran de 26.000 plaquetas (8.800 leucocitos; hemoglobina de 10,4 g/dl)— y una epistaxis anterior. A pesar de aumentar la dosis de corticoides a 1,5 mg/ kg/día, el recuento plaquetario descendió hasta 14.300. Se realizó un estudio isotópico de las plaquetas y se puso de manifiesto un acortamiento de la supervivencia plaquetaria y un dudoso secuestro esplénico; anticuerpos anticardiolipina 60 (rango, 0-6). Se comienza con tratamiento con inmunoglobulinas (Ig) por vía intravenosa, con lo que se consiguieron valores plaquetarios de 145.000; se dio de alta a la paciente con el diagnóstico de HAI inducida por minociclina y trombopenia grave por PTI.

El daño hepático producido por la minociclina en este caso ha sido en forma de HAI (serológica y morfológicamente similar a la HAI espontánea), que se caracteriza por un aumento de autoanticuerpos sin eosinofilia, y es más frecuente en mujeres jóvenes¹. Es importante intentar conseguir una dosis mínima eficaz de los esteroides y los inmunosupresores, dado el carácter crónico y de difícil control de la enfermedad. Aunque la HAI puede evolucionar a una cirrosis, un hepatocarcinoma con probable necesidad de trasplante hepático o un fracaso hepático fulminante⁶, y a pesar del elevado coste de la minociclina comparado con otros tratamientos para el acné, hoy en día su prescripción sigue siendo, inexplicablemente, muy común en la práctica general. Para ello, puede ser útil el seguimiento periódico de la función hepática en los pacientes que van a ser tratados con dichos fármacos⁷.

LEIRE EGIGUREN^a, LEIRE MINONDO^a, EVA ZAPATA^b
y AGUSTÍN CASTIELLA^b

^aMedicina Familiar y Comunitaria. Hospital de Mendaro. Mendaro (Gipuzkoa). España. ^bUnidad de Aparato Digestivo. Hospital de Mendaro. Mendaro (Gipuzkoa). España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Friedman SL, Wright TL, Altman DF. Gastrointestinal KS in patients with the acquired immune deficiency syndrome: endoscopic and autopsy findings. *Gastroenterology*. 1985;89:102-6.
2. Pulido F, Cepeda C, Costa A. Síndromes de reconstitución inmune, infección por VIH 2001. Barcelona: Doyma; 2002. p. 53-74.
3. Laine L, Amerian J, Rarick M. The response of symptomatic gastrointestinal Kaposi's sarcoma to chemotherapy: a prospecti-

BIBLIOGRAFÍA

1. Abe M, Furukawa S, Takayama S, Michitaka K, Minami H, Yamamoto K, et al. Drug induced hepatitis with autoimmune features during minocycline therapy. *Intern Med*. 2003;42:48-52.
2. Bernier C, Dreno B. Minocycline. *Ann Dermatol Venerol*. 2001;128:627-37.

3. Grasset L, Guy C, Ollagnier M. Cyclines and acne: pay attention to adverse drug reactions. A recent literature review. *Rev Med Intern.* 2003;24:305-16.
4. Selimoglu MA, Ertekin V. Autoimmune hepatitis triggered by Brucella infection or doxycycline or both. *Int J Clin Pract.* 2003; 57:639-41.
5. Santos ES, Arosemena LR, Raez LE, O'Brien C, Regev A. Successful reatment of autoimmune hepatitis and idiopathic thrombocytopenic purpura with the monoclonal antibody, rituximab: case report and review of literature. *Liver Int.* 2006;26:625-9.
6. Pohle T, Menzel J, Domschke W. Minocycline and fulminant hepatic failure necessitating liver transplatation. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:560-1.
7. Gough A, Chapman S, Wagstaff K, Emery P, Elias E. Minocycline induced autoimmune hepatitis and systemic lupus erythematosus-like syndrome. *BMJ.* 1996;312:169-72.