

Los pacientes con antecedentes de crisis epilépticas infectados por el virus de la hepatitis C pueden y deben ser tratados con terapia estándar

Hepatitis C virus-infected patients with a history of epileptic fits can and should be treated with standard therapy

Sr. Director:

La infección crónica por el virus de la hepatitis c (VHC) es una de las enfermedades virales hepáticas más frecuentes y de mayor impacto en morbilidad y mortalidad, como consecuencia de sus complicaciones asociadas a la cirrosis. A pesar de que actualmente con su tratamiento se puede lograr una respuesta viral sostenida en el 50-80% de los pacientes, tan solo un 18-35% reciben terapia estándar¹. Uno de los motivos son sus efectos adversos y contraindicaciones.

Los efectos secundarios más frecuentes de la terapia con interferón son los síntomas pseudogripales, anemia, neutropenia y reacciones locales en el punto de punción. Sin embargo, existen otros menos frecuentes, los que afectan específicamente al sistema nervioso como parestesias, síntomas extrapiramidales y crisis epilépticas.

Las crisis epilépticas son un episodio adverso descrito en pacientes tratados con interferón como ocurre en la esclerosis múltiple, determinadas enfermedades neoplásicas y también hepatitis virales^{2,3}, derivado del aumento en la excitabilidad neuronal con mayor producción de citocinas e interferencia con el sistema neuroendocrino⁴. Es por ello por lo que aparece como contraindicación relativa en las guías clínicas de tratamiento⁵ o que incluso esté contraindicado por ficha técnica como es el caso para peg-interferón alfa-2b. Recientemente se ha confirmado la baja incidencia de crisis epilépticas en pacientes tratados por VHC⁶. Sin embargo, son escasas las referencias de pacientes con infección crónica por VHC que hayan iniciado tratamiento conocida su condición de epilepsia.

Teniendo esto en cuenta se comunica la experiencia del tratamiento de 2 pacientes con infección crónica por VHC y epilepsia estable en tratamiento durante el año 2010.

Los pacientes fueron informados del riesgo-beneficio de la terapia y firmaron un consentimiento informado específico con instrucciones sobre posibles efectos adversos y situaciones que debían evitar (conducción y utilización de maquinaria peligrosa). Se realizó un seguimiento clínico y analítico con visita a las 2 semanas del inicio y posteriormente mensuales hasta finalizar el tratamiento, así como semestral y anuales, con especial atención a efectos adversos neurológicos. Los 2 pacientes presentaban epilepsia estable recibiendo uno de los pacientes tratamiento con levetiracetam (Keppra®) y el otro paciente con carbamacepina (Tegretol®), que fue sustituido por levetiracetam antes de comenzar el tratamiento. Ambos casos recibieron tratamiento con peg-interferón alfa-2a y ribavirina durante 24 (hombre, 50 años, genotipo 3) y 48 semanas (hombre,

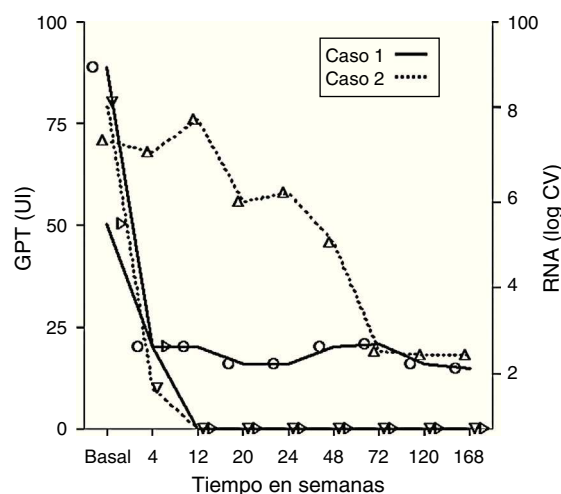


Figura 1 Secuencia de cambios bioquímicos y en carga viral de los pacientes.

47 años, genotipo 4), con respuesta viral precoz y disminución del nivel de transaminasas hasta su normalización (fig. 1).

Ambos casos presentaron buena tolerancia al tratamiento, con excelente adherencia y sin efectos secundarios graves, salvo por trombocitopenia y leucopenia que no obligó a modificar la dosis del tratamiento.

No se produjeron crisis epilépticas durante el tratamiento y no fue preciso modificar su pauta de tratamiento epiléptico durante la terapia con peg-interferón.

En conclusión, a pesar de estar documentado un mayor riesgo de desencadenar crisis epilépticas con terapias basadas en interferón, el riesgo de complicaciones epilépticas durante el tratamiento es muy bajo y en pacientes con epilepsia conocida se debería individualizar cada caso y considerar esta terapia como una contraindicación relativa, sobre todo en pacientes con epilepsia estable.

Bibliografía

1. Kanwal F, Hoang T, Spiegel BM, Eisen S, Dominitz JA, Gifford A, et al. Predictors of treatment in patients with chronic hepatitis C infection -role of patient versus nonpatient factors. *Hepatology*. 2007;46:1741-9.
2. Janssen HL, Berk L, Vermeulen M, Schalm SW. Seizures associated with low-dose alpha-interferon. *Lancet*. 1990;336:1580.
3. Shakil AO, di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Seizures during alpha interferon therapy. *J Hepatol*. 1996;24:48-51.
4. Calvet MC, Gresser I. Interferon enhances the excitability of cultured neurons. *Nature*. 1979;278:558-60.
5. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55:245-64.
6. Ahmed F, Jacobson IM, Herrera JL, Brand M, Wasserman RB, Fixelle AM, et al. Seizures during pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C: observations from the WIN-R trial. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45:286-92.

Yanira González-Mendez^a, Manuel Hernández-Guerra^{a,*},
Juan Turnes^b, Inmaculada Abreu^a, Dionisio García^c
y Enrique Quintero^a

^a Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de
Canarias, Santa Cruz de Tenerife, España

^b Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario de
Pontevedra, Pontevedra, España

^c Servicio de Neurología, Hospital Universitario de
Canarias, Santa Cruz de Tenerife, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mhernandezguerra@gmail.com
(M. Hernández-Guerra).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2013.01.009>

Elevación del CA 19.9 en ausencia de tumor de páncreas

CA 19.9 elevation in the absence of pancreatic tumor

Sr. Director:

El antígeno CA 19.9 es una glucoproteína relacionada con el antígeno del grupo sanguíneo Lewis, cuya síntesis tiene lugar en diversos epitelios. Se encuentra elevado especialmente en tumores de páncreas y, en menor medida, en tumores biliares, gástricos, de colon, hígado, ovario (principalmente en las variedades mucinosas), endometrio, urotelio y en adenocarcinomas, carcinomas indiferenciados de células grandes y carcinoma de pulmón de células pequeñas¹⁻³. Así, valores de CA 19.9 superiores a 300 U/l tienen un valor predictivo positivo superior al 90% para el cáncer de páncreas⁴. Elevaciones moderadas del CA 19.9 —generalmente no superiores a 100 U/l— se han descrito en procesos benignos⁵ como enfermedades hepáticas (hepatitis, cirrosis, colangitis, colecistitis), pancreáticas (pseudoquistes, pancreatitis), respiratorias (fibrosis pulmonar, asma bronquial, asbestosis, bronquiectasias, tuberculosis), insuficiencia renal, quistes mucinosos, hidronefrosis o en diversas enfermedades reumatológicas, como síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, lupus eritematoso, dermatopolimiositis o arteritis de células gigantes^{6,7}.

Para ilustrar lo anterior, hemos revisado todos los casos de elevación de CA 19.9 superior a 300 U/l no debida a tumor de páncreas, y estudiados en nuestra unidad de diagnóstico rápido en los 2,5 años previos (en el mismo período, vimos 4 enfermos con adenocarcinoma de páncreas y valores de CA 19.9 superiores a 300 U/l). Atendimos a 29 pacientes con los criterios citados; su edad media fue de 72 años (DE 11) con claro predominio de varones (26, 89,7%). Salvo 2 casos de fibrosis pulmonar idiopática y uno de hepatitis aguda por el virus A (10,3% en total), el resto (26 pacientes [89,7%]) se correspondían con procesos neoplásicos de distintos orígenes, la gran mayoría en estadios muy avanzados y, muchos de ellos, con afectación de hígado o vía biliar. Así, por ejemplo, a la finalización del período de estudio, 18 pacientes (62,1%) habían fallecido por progresión tumoral.

Los tumores que más frecuentemente cursaron con valores de CA 19.9 superiores a 300 U/l tenían origen digestivo (15 casos [57,7%]). De ellos, 10 eran cáncer de colon, 2 cánceres gástricos, 2 colangiocarcinomas y un adenocarcinoma esofágico. En segundo lugar detectamos 5 tumores de pulmón (19,2%), 4 de ellos de tipo microcítico y el último

no microcítico. Tres pacientes tenían tumores urológicos (11,5%): 2 carcinomas de vejiga y uno de próstata, todos ellos en fase avanzada. De los 3 últimos pacientes con procesos tumorales (11,5%), 2 eran adenocarcinomas cuyo origen no pudimos filiar, y el último caso era una masa pulmonar de una mujer anciana en la que no llegamos a un diagnóstico cierto.

Los marcadores tumorales son sustancias de naturaleza diversa producidas o inducidas por un tumor o por tejidos del órgano en el que asienta⁸, y que pueden ser detectados y cuantificados en suero, fluidos biológicos y tejidos, por métodos bioquímicos o inmunohistoquímicos. Desde el punto de vista clínico tienen indudable interés en el diagnóstico de tumores. Sin embargo, su especificidad (porque pueden aumentar en muy diversos tumores y en otros procesos benignos) y su sensibilidad, sobre todo en fases iniciales, son en general escasas. Su principal aplicación reside en el seguimiento, en la evaluación de la efectividad de la terapia y en el pronóstico.

La presente serie corrobora la idea de que, en general, los marcadores tumorales tienen un valor limitado en el diagnóstico diferencial y en el diagnóstico precoz de las neoplasias. En nuestro caso, la mayoría de las elevaciones importantes de CA 19.9 se debieron a tumores no pancreáticos, especialmente de tubo digestivo. Nos llamó más la atención, sin embargo, el número de neoplasias de pulmón, toda vez que el CA 19.9 no suele considerarse de utilidad en este contexto⁹.

No está claro, para concluir, el papel de los marcadores tumorales en la práctica clínica. Aunque suponen una ayuda indudable en el diagnóstico de los tumores, la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) no encuentra datos suficientes para recomendarlos en cribado, diagnóstico, estadificación o seguimiento¹⁰.

Bibliografía

1. Rottenberg Y, Nisman B, Peretz T. Extreme high levels of CA 19.9 associated with adenocarcinoma of the lung. *Isr Med Assoc J*. 2009;116-7.
2. Nagami H, Nohara T, Yamauchi M, Yamada K, Nakase A. A case of two patients with primary lung cancer secreting CA 19-9. *Nippon Geka Gakkai Zasshi*. 1988;89:292-6.
3. López-Gómez M, López-Ruz MA, Jiménez-Alonso JF. Elevación del marcador tumoral CA 19-9 en un adenocarcinoma pulmonar. *Rev Clin Esp*. 2004;204:290-1.
4. Steimberg W. The clinical utility of CA 19.9 tumor associated antigen. *Am J Gastroenterol*. 1990;85:350-5.