

de casos relacionados con la inmunoterapia, siendo el bevacizumab y el sunitinib los fármacos más frecuentemente asociados⁴.

La mayoría de los casos son asintomáticos y la exploración abdominal suele ser anodina, aunque algunos pacientes pueden iniciarse con signos de abdomen agudo. Los síntomas más frecuentemente asociados son dolor abdominal, diarrea o estreñimiento, vómitos, rectorragia, pérdida de peso y tenesmo¹⁻⁵.

El diagnóstico radiológico es complejo y no siempre es factible. La radiografía simple y la tomografía computarizada permiten detectar la presencia de neumoperitoneo o quistes aéreos en la pared intestinal, siendo esta última la prueba de imagen de elección¹. La forma primaria o benigna se caracteriza por la presencia de quistes aéreos subserosos o submucosos en la pared intestinal de cualquier tramo del tracto digestivo, mientras que en la forma secundaria el gas se visualiza de forma lineal o circunferencial^{1,5}.

El tratamiento de la neumatosis intestinal ha de ser individualizado según las condiciones clínicas del paciente. Los pacientes asintomáticos no precisan ningún tratamiento específico, mientras que en los pacientes con síntomas leves se puede iniciar el tratamiento conservador con antibioterapia intravenosa (el metronidazol se considera el antibiótico de elección), la descompresión nasogástrica, el oxígeno hiperbárico y la escleroterapia. En pacientes con síntomas graves (perforación, obstrucción, hemorragia, vólvulo intestinal o neumatosis portal) la neumatosis intestinal puede ser signo de un proceso intraabdominal que amenace la vida del paciente, y se indicará intervención quirúrgica urgente^{1,3,5}.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. St Peter SD, Abbas MA, Kelly KA. The spectrum of pneumatosis intestinalis. *Arch Surg.* 2003;138:68–75.
2. Heng Y, Schuffler MD, Haggitt RC, Rohrmann CA. Pneumatosis intestinalis: A review. *Am J Gastroenterol.* 1995;90:1747–58.
3. Sellés-Dechent R, Zumárraga-Navas P, Ruiz-del Castillo J. Neumoperitoneo debido a neumatosis quística intestinal. *Cir Esp.* 2004;76:396–9.
4. Shinagare AB, Howard SA, Krajewski KM, Zukotynski KA, Jagannathan JP, Ramaiya NH. Pneumatosis intestinalis and bowel perforation associated with molecular targeted therapy: An emerging problem and the role of radiologists in its management. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;199:1259–65.
5. Napolitano L, Waku M, Maggi G, Ciarelli F. Cystic intestinal pneumatosis of the small gut: Etiopathogenesis and review of literature. *Ann Ital Chir.* 2018;7. PII S2239253X18028153.

Izaskun Balciscueta Coltell*, David Álvarez Martínez y Francisco Javier Blanco González

Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Universitario de La Ribera, Alzira, Valencia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: izas_balcis@hotmail.com (I. Balciscueta Coltell).

<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2019.04.004>
0210-5705/

© 2019 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Respuesta al retratamiento de pacientes virus hepatitis C que han fallado a los antivirales de acción directa



Response to Retreatment of hepatitis C virus Patients in whom Direct-Acting Antivirals have Failed

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es problema de salud pública mundial. Los tratamientos utilizados hasta hace poco tenían una eficacia limitada, con una respuesta viral sostenida (RVS) inferior al 50%.

La infección por VHC aguda generalmente es asintomática. El problema aparece cuando se cronifica (60-80%), produciendo daño hepático progresivo, dando lugar a graves complicaciones.

La transmisión del VHC es principalmente por vía parenteral, por ello gran porcentaje de afectados por VHC

también lo están por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Con la llegada de los antivirales de acción directa (AAD) se ha elevado hasta un 95% la tasa de éxitos. Sin embargo, sigue habiendo un pequeño porcentaje de pacientes que fracasan a ADD. Nuestro objetivo fue evaluar la respuesta a retratamientos con ADD en pacientes que ya habían fracasado a tratamiento con estos fármacos, así como sus causas.

Para ello se realizó un estudio retrospectivo en un solo centro entre enero del 2012 y abril del 2018, donde se analizó a 788 pacientes infectados por VHC y tratados con AAD. De estos, finalmente, se retrató a 22 (2,79%) pacientes con una mediana de edad de 57 años, que habían fracasado en primera instancia. En la [tabla 1](#) se recogen las características de esta muestra. No se recogieron las características de la muestra total (sexo, fibrosis y genotipo). Tras el retratamiento se obtuvo una tasa de éxitos del 100%, habiendo solo un paciente con doble fracaso que requirió un tercer tratamiento, no existiendo diferencias en la respuesta al

Tabla 1 Características de la muestra

Características de los pacientes	N.º (%)
<i>N.º total de fracasos (sobre 788 tratados)</i>	23 (100)
<i>Género masculino</i>	17 (73,9)
<i>Co-infección VIH</i>	9 (39,1)
<i>Distribución por genotipos</i>	
Genotipo 1a	6 (26,1)
Genotipo 1b	6 (26,1)
Genotipo 2	2 (8,7)
Genotipo 3	5 (21,7)
Genotipo 4	3 (13)
Genotipo 1a y 3	1 (4,3)
<i>Grado de fibrosis</i>	
F1 (< 7 kpa)	3 (3,1)
F2 (7-9,5 kpa)	1 (4,3)
F3 (9,5-13,5 kpa)	5 (21,8)
F4 (> 13,6 kpa)	13 (56,5)
No conocido	1 (4,3)
Mutaciones a la NS5A	13/23(56,5)
Abandonos al primer tratamiento	6/23 (26)

tratamiento entre pacientes coinfectados por VIH/VHC y mono infectados (tabla 2).

Esta tasa de éxitos de nuestro estudio es similar a la que se consiguieron de Lédighen et al.¹ sobre el retratamiento con sofosbuvir (SOF) + grazoprevir/ elbasvir + ribavirina durante 16-24 semanas en pacientes con VHC genotipos 1 o 4 que fallaron a un primer tratamiento con AAD y que hicieron resistencias a inhibidores de NS5A/NS3, donde se obtuvo una tasa de RVS del 100%.

Si comparamos la tasa de RVS entre mono infectados y coinfectados VHC/VIH, en nuestro estudio, de los 22 pacientes que fracasaron a un primer tratamiento con AAD 9 eran VIH+ (40,9%) respondiendo los 9 (tasa de éxitos de los VIH+ del 100%). Por su parte, de los 13 pacientes VIH- (59,1%), 13 han obtenido RVS (100%). En nuestra serie, como describieron Berenguer et al.², la tasa de respuestas en coinfectados fue similar a los mono infectados.

Al analizar las posibles causas del fallo al primer tratamiento con ADD, podemos deducir que las resistencias a los inhibidores de la NS5A (56,5%) son las que aparecen con mayor frecuencia pero, a diferencia de lo publicado por de Lédighen et al.¹, en nuestro estudio observamos que la RVS en el retratamiento entre pacientes con resistencias a NS5A fue del 100%, por lo que, aun con la aparición de resistencias, los pacientes pueden ser retratados con un inhibidor NS5A diferente, siendo estos resultados iguales al trabajo publicado por Halfon et al.³.

Con relación al resto de factores que pudieran haber influido en la RVS, el grado de fibrosis (evaluado mayoritariamente por elastografía y ocasionalmente por biopsia hepática) tampoco fue decisivo, hecho ya descrito por Bourliere et al.⁴, mientras que aquellos con genotipo 3, aún

considerado genotipo difícil de tratar, consiguieron la curación en todos los casos.

Las características del único paciente que fracasó a doble tratamiento con AAD son: varón, genotipo 2, grado de fibrosis no conocido, VIH- y no amplificador a NS5A. El paciente ha sido tratado con SOF/velpatasvir/voxilaprevir, obteniendo RVS. Cuando los pacientes fracasan a un doble tratamiento con AAD, como es el caso de nuestro paciente, se postula la combinación SOF/velpatasvir/voxilaprevir, durante 12 semanas, como terapia de rescate en todos los pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada, con independencia del tipo de tratamiento o del genotipo (AI)⁵. El paciente que no ha sido retratado es un paciente pendiente de trasplante renal, por poliquistosis renal con fibrosis F1 y por decisión de su médico.

Una limitación de nuestro estudio es el pequeño número de pacientes retratados, debido al escaso número de fracasos al primer tratamiento.

Concluimos que la tasa de RVS a los retratamientos con AAD es muy elevada entre los pacientes que han fracasado previamente a estos, por lo que todos deben ser tratados. Las causas del fracaso no se diferencian de las descritas en la bibliografía.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Tabla 2 Primer y segundo régimen de tratamiento de pacientes tratados con AAD

	Primer tratamiento	Resistencias presentes	Segundo tratamiento	Fallo retratamiento	Genotipo	Fibrosis
VIH+ (39,1%)	OBV + PTV + DAS (12 semanas)	Q30R	SOF + VPV (12 semanas)	No	1a	F3
		Mala tipificación basal (1b)	GZR + EBV + SOF + RBV (12 semanas)	No	1a-3	F3
	OBV + PTV + RBV (16 semanas)	Y93H Mala tipificación basal(1b)	SOF + DAC (16 semanas)	No	4	F4 ^a
			SOF + RBV (16 semanas)	No	2	F4
			SOF + RBV (24 semanas)			
	SOF + RBV (12 semanas)		SOF + VPV (12 semanas)	No	3	F4
			SOF + SIM (12semanas)	No	1b	F4
	SOF + LDV + RBV (12 semanas)		SOF + VPV + VXP (12 semanas)	No	4	F4
			GZR + EBV + RBV (16 semanas)	No	4	F4
	SOF + DAC (12 semanas)		SOF + VPV + VXP (12 semanas)	No	1a	F4
SOF + DAC + RBV (12 semanas)	Y93H	GZR + EBV + SOF + RBV (12 semanas)	No	3	F4	
VIH- (60,9%)	SOF + DAC (12 semanas)	Y93H, A30S	SOF + EBV + GZR + RBV (12 semanas)	No	3	F3
		Y93H	SOF + VPV (24 semanas)	No	3	F4
	SOF + SIM (12 semanas)	S282T Y93H	SOF + VPV (24 semanas)	No	3	F1
			GZR + EBV (12 semanas)	No	1b	F1
	SOF + LDV (12 semanas)	L31M, H58P	GZR + EBV + SOF + RBV (16 semanas)	No	1a	F3
			SOF + PTV + OBV + DAS + RBV (24 semanas)	No	1b	F2
	SOF + RBV (12 semanas)		SOF + VPV (12 semanas)	No al 2.º retratamiento con SOF + VEL + VXP	2	No conocido
	SOF + LDV + RBV (12 semanas)	Q30R	OBV + PTV + DAS + RBV (24 semanas)	No	1a	F4
			Mutaciones a NS3 y NS5A (no especificadas)	Pendiente de trasplante renal	¿?	1a

Tabla 2 (continuación)

Primer tratamiento	Resistencias presentes	Segundo tratamiento	Fallo retratamiento	Genotipo	Fibrosis
SOF + DAC + RBV (24 semanas)	V36M, R155K, Q30R, L31M	SOF + OBV + PTV + RBV (24 semanas)	No	1a	F4
SOF + LDV (12 semanas)	Mutaciones L31M, Y93H	SIM + SOF (12 semanas)	No	1b	F4
SOF + SIM (12 semanas)		SOF + LDV + RBV (12 semanas)	No	1b	F3
SOF + LDV (12 semanas)	L31M, Y93H, V36I, T54S	SOF + PTV + OBV + DAS (12 semanas)	No	1b	F4

DAS: dasabuvir; EBV: elbasvir; GZR: grazoprevir; LDV: ledipasvir; OBV: ombitasvir; PTV: paritaprevir; RBV: ribavirina; SIM: simeprevir; SOF: sofosbuvir; VEL: velpatasvir; VXP: voxilaprevir F4.

^a Ningún paciente tenía cirrosis descompensada.

Bibliografía

1. De Ledinghen V, Laforest C, Hézode C, Pol S, Renault A, Alric L, et al. Retreatment with sofosbuvir plus grazoprevir/elbasvir plus ribavirin of patients with hepatitis C virus genotype 1 o 4 who previously failed an NS5A- or NS3- containing regimen: The ANRS HC34 REVENGE study. *CID*. 2018;66:1013-8.
2. Berenguer J, Gil-Martin A, Jarrin I, Moreno A, Dominguez L, Montes M, et al. All-oral DAA therapy against therapy against HCV in HIV/HCV-coinfected subjects in real-world practice: Madrid/-CoRe Findings. *Hepatology*. 2018;61:32-47.
3. Halfon P, Scholtès C, Izopet J, Larrat S, Trimoulet P, Zoulim F, et al. Retreatment with direct-acting antivirals of genotypes 1-3-4 hepatitis C patients who failed an anti-NS5A regimen in real world. *J Hepatol*. 2018;63:595-7.
4. Bourliere M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, et al. Sofosbuvir, velpatasvir and voxilaprevir for previously treated HCV infection. *N Engl J Med*. 2017;376:2134-46.
5. Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) / Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

(SEIMC). Guía AEEH-SEIMC de tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C. 2018.

Miguel Ángel López Zúñiga ^{a,*}, Miriam Prieto Moreno ^b, Samantha de Jesús ^b y Miguel Ángel López Ruz ^b

^a Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España

^b Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Virgen de las Nieves, Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA), Granada, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: miguelangellopezzuniga@gmail.com (M.Á. López Zúñiga).

<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2019.04.002>
0210-5705/

© 2019 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.