

1,7, calculado al día +27. Se evaluó la causalidad mediante la escala CIOMS/RUCAM, considerándola probable (8 puntos): comienzo de los síntomas entre 5 y 90 días tras el inicio del tratamiento (+2); evolución analítica favorable, con descenso de la fosfatasa alcalina >50% en los 180 días posteriores a la retirada del fármaco (+2); exclusión completa de otras causas o toxinas (+2) y hepatotoxicidad previa conocida para la terbinafina, descrita en el etiquetado (+2). La tendencia a la desaparición de la colestasis hizo prescindible la biopsia hepática. Igualmente se obvió la reexposición, al considerarse desproporcionada.

Aunque la evolución fue favorable, no se llegó a la resolución completa, al menos hasta el noveno mes, por lo que se inició entonces tratamiento con ácido ursodesoxicólico: 300 mg cada 12 h, con respuesta parcial (fig. 1).

Los mecanismos exactos por los que la terbinafina puede inducir daño hepático no han sido aún dilucidados. Recientemente se ha descrito la asociación entre el HLA-A*33:01 y la susceptibilidad para desarrollar hepatotoxicidad colestásica por terbinafina². La terbinafina experimenta una compleja biotransformación hepática y alguno de los metabolitos resultantes presenta capacidad de unirse a proteínas hepatobiliares y de promover una reacción inmune³; en otras ocasiones, la toxicidad hepática es idiosincrásica. El patrón de toxicidad habitual es colestásico, típicamente prolongado (entre 2 y 12 meses), con capacidad, incluso, de progresar hacia la ductopenia⁴. El periodo de latencia (exposición-ictericia) oscila entre 2 y 6 semanas, mientras que el pico máximo de bilirrubina suele darse entre 3 y 5 semanas tras la suspensión del fármaco. La resolución tras la retirada suele ser la norma. No existe tratamiento específico, aunque se ha ensayado, con éxito, el ácido ursodesoxicólico⁵.

En nuestro caso quedó bien documentado que la colestasis fue imputable a la terbinafina, prescrita para su indicación habitual. Para que el diagnóstico de daño hepático inducido por fármacos sea precoz, es necesario un elevado nivel de sospecha clínica. La comunicación de casos como este pretende favorecer el conocimiento al respecto

y promover el estado de alerta clínica, sobre la hepatotoxicidad farmacológica.

Bibliografía

1. Kyriakidis I, Tragiannidis A, Munchen S, et al. Clinical hepatotoxicity associated with antifungal agents. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16:149–65, <http://dx.doi.org/10.1080/14740338.2017.1270264>
2. Nicoletti P, Aithal GP, Bjornsson ES, et al. Association of liver injury from specific drugs, or groups of drugs, with polymorphisms in HLA and other genes in a genome-wide association study. *Gastroenterology.* 2017;152:1078–89, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.016>. Epub 2016 Dec 30.
3. Iverson SL, Uetrecht JP. Identification of a reactive metabolite of terbinafinafina: Insights into terbinafinafina-induced hepatotoxicity. *Chem Res Toxicol.* 2001;14:175–81, <http://dx.doi.org/10.1021/tx0002029>
4. Anania FA, Rabin L. Terbinafinafina hepatotoxicity resulting in chronic biliary ductopenia and portal fibrosis. *Am J Med.* 2002;112:741–2, [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(02\)01109-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(02)01109-9)
5. Agca E, Akcay A, Simsek H. Ursodeoxycholic acid for terbinafinafina-induced toxic hepatitis. *Ann Pharmacother.* 2004;38:1088–9, <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1D420>

María de los Ángeles Mejías Manzano*, Álvaro Giráldez Gallego, Guillermo Ontanilla Clavijo y José Manuel Sousa Martín

Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marianmejiasmanzano@gmail.com (M.d.l.Á. Mejías Manzano).

<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2018.05.022>
0210-5705/

© 2018 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Hemorragia digestiva alta como complicación de un adenoma de glándulas de Brunner. Una presentación inusual



Upper gastrointestinal bleeding as a complication of Brunner's gland adenoma. An unusual presentation

Las glándulas de Brunner se localizan en la submucosa del bulbo y en la segunda porción duodenal. Su principal función es secretar un fluido alcalino rico en mucina que protege el epitelio duodenal del contenido gástrico. El adenoma de las glándulas de Brunner es un tumor extremadamente raro cuya incidencia es menor del 0,4% en estudios endoscópicos¹. Generalmente se trata de un hallazgo casual

en la gastroscopia realizada por otros motivos, y muy rara vez puede presentarse como una complicación aguda².

Se presenta el caso de un adenoma de glándulas de Brunner cuya forma de presentación fue una hemorragia digestiva alta.

Mujer de 57 años con antecedentes de hipertensión arterial y exfumadora que acudió a urgencias por deposiciones de características melénicas de 48 h de evolución. La paciente no presentaba alteraciones en el hábito intestinal ni antecedentes de ingesta de antiinflamatorios no esteroideos. Refería síntomas digestivos leves, como pirosis y dispepsia posprandial ocasionales, sin presentar síntomas de alarma.

A su llegada a urgencias la paciente se encontraba con buen estado general y hemodinámicamente estable. El tacto rectal fue positivo para melenas. La analítica fue estrictamente normal (hemoglobina: 14,1 g/dL; hematocrito:

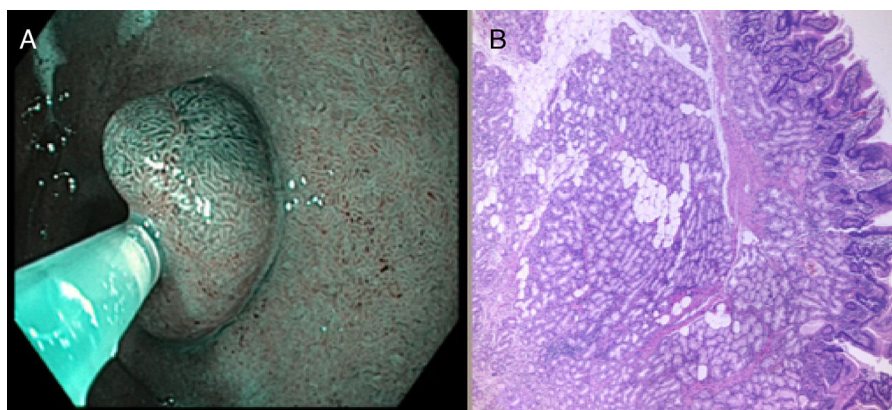


Figura 1 A) Imagen con *narrow-band imaging* del adenoma. Patrón de superficie homogéneo con patrón vascular conservado. B) Proliferación de glándulas de Brunner y ductos sin atipias, rodeadas de islotes de estroma adiposo maduro en submucosa duodenal (4X HE).

43,1%; plaquetas: $192 \times 10^9/L$; tiempo de protrombina: 12,5 s; urea: 18 mg/dl).

En la gastroscopia se observó en la cara anterior del vértice bulbar una formación polipoidea de unos 8 mm de diámetro con una erosión en el ápex y hematina en superficie sugerente de sangrado reciente. Ante la ausencia de sangrado activo en ese momento no se realizó ningún tratamiento endoscópico y tampoco se biopsió. La paciente fue dada de alta con tratamiento antisecretor (omeprazol 40 mg/día) y se programó una endoscopia para evaluar la lesión.

En esta segunda endoscopia se caracterizó la lesión con *narrow-band imaging*: se encontró un patrón de superficie homogéneo y preservado con un tamaño de las vellosidades similar a los de la mucosa circundante y un patrón vascular conservado y regular (fig. 1A), todo ello sugerente de lesión benigna, probablemente subepitelial. La lesión se extirpó en bloque con técnica de mucosectomía, sin incidencias inmediatas. Los hallazgos de la anatomía patológica fueron concluyentes de adenoma de glándulas de Brunner sin displasia asociada (fig. 1B).

La gastroscopia realizada 4 meses después tras la extirpación mostró una mucosa normal y hasta el momento actual la paciente no ha presentado nuevos episodios de hemorragia digestiva.

El adenoma de las glándulas de Brunner se trata de un tumor poco frecuente localizado en el bulbo y en la segunda porción duodenal. En general, es un tumor asintomático, aunque, raramente, puede ser causa de cuadros de hemorragia digestiva, obstrucción intestinal, anemia crónica y, de forma anecdótica, de pancreatitis recurrente. Se han publicado menos de 20 casos como hemorragia digestiva, manifestada, en general, como melenas³. En la mayoría de los casos se trataba de tumores mayores de 20 mm, aproximadamente el doble del adenoma de nuestra paciente. Sin embargo, la ausencia de otras causas que justificaran el sangrado, la presencia de la ulceración en superficie y la ausencia de resangrado una vez extirpado el adenoma permiten atribuir la hemorragia a la presencia de la tumoración.

En cuanto al tratamiento, no se recomienda la resección en pacientes asintomáticos y con lesiones menores de 2 cm⁴. En el caso de tumores sintomáticos, en la mayoría

de casos descritos anteriormente se optó por una resección quirúrgica, dado el tamaño de la lesión; sin embargo, en aquellos en los que el tumor medía ≤ 2 cm, como en nuestro caso, se optó por una resección endoscópica. Es planteable la realización de una ecoendoscopia para completar el diagnóstico de la lesión subepitelial antes de su tratamiento resectivo. Sin embargo, la rentabilidad diagnóstica en las lesiones duodenales menores de 1 cm no está bien documentada y la obtención de muestras adecuadas para diagnóstico por punción puede resultar complicada⁵. Todo esto unido a la apariencia no maligna en el diagnóstico óptico y el inicio en forma de hemorragia digestiva hizo que nos decidiéramos por la resección mucosa sin ecoendoscopia previa.

La hemorragia digestiva alta secundaria al adenoma de las glándulas de Brunner es una complicación poco frecuente. Las lesiones de mayor tamaño se han relacionado con una mayor repercusión clínico-analítica del sangrado. Cuando existe una complicación relacionada con el adenoma, está indicada la resección de la lesión. La vía endoscópica es el abordaje de elección en lesiones menores de 2 cm, mientras que la cirugía se reserva para lesiones de mayor tamaño.

Bibliografía

1. Carlos Cárcamo I, José M, Ramírez T, Álvaro Hornig E, Daniel Carpio P, Natalia Cárdenas A. Tumor de las glándulas de Brunner. *Cuad Cir.* 2005;19:79-82.
2. Lu L, Li R, Zhang G, Zhao Z, Fu W, Li W. Brunner's gland adenoma of duodenum: Report of two cases. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8:7565-9.
3. Sorletto M, Timmer-Stranghöner A, Wuttig H, Engelhard O, Gartung C. Brunner's gland adenoma. A rare cause of gastrointestinal bleeding: Case report and systematic review. *Case Rep Gastroenterol.* 2017;11:1-8.
4. Zhong YS, Shi Q, Wu HF, Yao LQ, Zhou PH, Xu MD, et al. Endoscopic resection for the treatment of duodenal Brunner's adenomas. *J Laparoendosc Adv Surg Tech.* 2012;22:904-9.
5. Dumonceau JM, Polkowski M, Largh A, Vilmann P, Giovannini M, Frossard JL, et al. Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy.* 2011;43:897-912.

Julia Herreras^{a,*}, Francisco Giner^b, Gisselle Cordon^a,
María José Roca^b y Marco Bustamante-Balén^{a,c}

^a *Unidad de Endoscopias Digestivas, Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España*

^b *Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España*

^c *Grupo Acreditado de Investigación en Endoscopia Digestiva, IIS La Fe, Valencia, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: herreras.julia8@gmail.com
(J. Herreras).

<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2018.05.020>
0210-5705/

Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética postquimioembolización transarterial de un carcinoma hepatocelular



Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion following transarterial chemoembolisation of hepatocellular carcinoma

Presentamos el caso de clínico de una mujer de 86 años con antecedentes de hipertensión y hepatopatía crónica compensada (en estadio funcional Child-Pugh A6), secundaria a virus de la hepatitis c, tratada con antivirales de acción directa con respuesta viral sostenida, con varices esofágicas grandes en profilaxis primaria con carvedilol, edemoascitis controlada con espirolactona a dosis bajas e insomnio por el que toma lormetazepam, como únicos tratamientos crónicos. Curso clínico asintomático con mantenimiento de función renal (filtrado glomerular 75 mL/min/1,73 m²) y natremias normales. Diagnóstico de carcinoma hepatocelular de 3 cm en segmento VIII en el control ecográfico semestral que, tras presentarse en un comité multidisciplinar, se programó para quimioembolización transarterial con doxorubicina (Adrimicina[®]). En un control analítico a las 24 h postintervención, realizado por práctica clínica habitual, se detectó hiponatremia moderada (Na sérico: 124 mEq/L), que la paciente no presentaba previamente (Na en plasma: 139 mEq/L previo). Dado el hallazgo, se completó el estudio midiendo la osmolaridad en plasma y orina, con lo que se objetivó una hiponatremia hipoosmolar (osmolaridad en plasma: 252 mOsm/kg), elevada osmolaridad en orina (463 mOsm/kg), aumentada excreción de sodio urinario (118 mmol/L) y un volumen extracelular normal. Clínicamente oligoasintomática, solo refería parestesias en falanges distales de ambas manos.

Una vez descartadas otras causas de hiponatremia hipoosmolar (incluyendo dolencias del sistema nervioso central y enfermedad renal), con estudio tiroideo y cortisol basal normales, se estableció el diagnóstico de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) secundario a quimioembolización transarterial. La paciente presentó buena evolución, con corrección gradual del sodio sérico (Na sérico: 134 mEq/L) y mejoría clínica tras

restricción hídrica y reposición con suero salino fisiológico al 0,9% a las 72 h.

Tres meses después, la paciente continuaba asintomática y sin descompensaciones de su enfermedad de base, por lo que se reprogramó una nueva sesión de quimioembolización: recidivó el cuadro con una hiponatremia hipoosmolar (Na en plasma: 127 mEq/L) a las 24 h tras la intervención, tras presentar de nuevo sodio normal previamente al procedimiento (Na en plasma: 135 mEq/L), con resolución en plazo y formas similares, sin otras complicaciones.

Discusión

El hepatocarcinoma es la neoplasia primaria hepática más común. La mayoría no es susceptible de tratamientos curativos, si bien existen alternativas, como la quimioembolización¹. Esta se fundamenta en la infusión intraarterial de un fármaco citotóxico y la embolización de los vasos nutricios del tumor. La complicación más frecuente es el síndrome postquimioembolización, caracterizado por síntomas inespecíficos, náuseas, fiebre y dolor abdominal, habitualmente banal y transitorio². El SIADH se caracteriza por un exceso de hormona antidiurética en ausencia de estímulo fisiológico, que conduce a la incapacidad para la excreción adecuada de agua libre e hiponatremia. Puede ser secundario a múltiples causas, como fármacos (incluidos los quimioterápicos), neoplasias, broncopatías, hipopituitarismo e hipotiroidismo, entre otros. La hiponatremia moderada-severa, especialmente cuando se instaura de forma aguda (menos de 24-48 h), puede acarrear desde complicaciones leves (debilidad, calambres musculares...) hasta potencialmente mortales (convulsiones, coma con parada respiratoria). Para el tratamiento en pacientes asintomáticos es suficiente con restricción hídrica, mientras que los pacientes sintomáticos constituyen una urgencia en los que se debe corregir el sodio lentamente para prevenir complicaciones, como la mielinolisis central pontina³.

En el diagnóstico diferencial recomendamos considerar la propia hepatopatía crónica, el tratamiento crónico con diuréticos, betabloqueantes y psicofármacos como causas de hiponatremia. Además, se debe descartar la posibilidad de un SIADH paraneoplásico secundario al propio hepatocarcinoma⁴ mediante un estudio analítico completo de plasma y orina que incluya osmolaridades y perfiles hormonales.

La aparición de SIADH tras la quimioembolización del hepatocarcinoma es una complicación infrecuente. Tan solo existe otro caso similar descrito: el de un SIADH