



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

Rosa María Hermitte  
**Directora**

Programa SIIC de Educación  
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

### Consejo Superior (PEMC-SIIC)

Elías N. Abdala, Miguel Aievato, Arturo Arrighi, Laura Astarloa, Michel Batlouni, Pablo Bazerque, Carlos Bertolasi †, Alfredo Buzzi, Rafael Castro del Olmo, Marcelo Corti, Carlos Crespo, Reinaldo Chacón, Juan C. Chachques, Blanca Diez, Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco, Germán Falke, Pedro Figueroa Casas †, Juan Gagliardi, Jorge García Badaracco, J.G. de la Garza, Estela Giménez, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Rafael Hurtado, Leon Jaimovich, Silvia Jovtis †, Miguel A. Largaña, Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Carlos Mautalén, Pablo Mazure, José María Méndez Ribas, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Roberto Nicholson, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Santiago Pavlovsky, Jorge A. Pilheu, Eduardo Pro, María Esther Río de Gómez del Río, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa Segura, Fernando Silberman, Artun Tchoulajman, Norberto Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, Máximo Valentinuzzi, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zufardi

**SIIC**, Consejo de Dirección:  
Edificio Calmer  
Avda. Belgrano 430, (C1092AAR),  
Buenos Aires, Argentina.  
Tel.: +54 11 4342 4901  
[www.siic.info](http://www.siic.info)

**SIIC Brasil:** Oficina Central,  
Director: Dr. Nelson Bressan

Rua Afonso Celso 170 - São Paulo - SP  
Oficina Científica San Pablo, Directora: Dra. Vera Koch  
Rua das Mangabeiras 91/81, CEP 01233-010

**SIIC Chile:** Oficinas Científicas Santiago,  
Directora: Dra. Perla David Galvéz  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Padre Mariano  
N° 10 Dpto. 204, Providencia (750-0026)

Director: Marcos Gastón Duffau Toro  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile.  
Simón Bolívar 3127 Depto. 501, Ñuñoa (777-0236)

**SIIC Cuba:** Oficina Científica La Habana,  
Directora: Dra. Maritza Puppo  
Instituto «Pedro Kouri», Departamento de Virología,  
Laboratorio de Arbovirus, Apdo Postal 601, Marianao 13

**SIIC EE.UU.:** Oficina Científica Washington DC,  
Director: Dr. Izhak Brook  
4431 Albemarle st NW, 20016

**SIIC España:** Oficina Científica Barcelona,  
Director: Dr. Ignacio Balaguer Vintrolé  
Pí i Margall 19, 08024

**SIIC Francia:** Oficina Científica París,  
Director: Dr. Juan Carlos Chachques  
Département de Chirurgie Cardiovasculaire, Hôpital  
Européen Georges Pompidou. 20 rue Leblanc, 75015

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite.  
Hecho el depósito que establece la ley N° 11723. Los textos  
que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus  
firmantes o de los autores que han redactado los artículos  
originales. Trabajos Distinguidos/Trabalhos Destacados y  
Temas Maestros son marcas y procedimientos  
internacionalmente registrados por la Sociedad  
Iberoamericana de Información Científica. Prohibida la  
reproducción total o parcial por cualquier medio sin previa  
autorización por escrito de la Sociedad Iberoamericana de  
Información Científica (SIIC).



Información adicional en  
[www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)



Artículo completo en  
[www.siic.info](http://www.siic.info)

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Gastroenterología

[www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php](http://www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php)

Dirección Científica

**Graciela Salis, Luis A. Colombato**

### Fuentes Científicas

Acta Gastroenterológica Latinoamericana  
Acta Pediátrica  
Agencia Sistema de Noticias Científicas  
(aSNC-SIIC)  
Alimentary Pharmacology & Therapeutics  
American Journal of Clinical  
Gastroenterology  
American Journal of Clinical Nutrition  
American Journal of Critical Care Medicine  
American Journal of Gastroenterology  
American Journal of Medicine  
American Journal of Surgery  
American Journal of the Medical Sciences  
Annals of Hepatology  
Annals of Internal Medicine  
Annals of Saudi Medicine  
Archives de Pédiatrie  
Archives of Internal Medicine  
Archivos Argentinos de Pediatría  
British Medical Journal (BMJ)  
Canadian Journal of Physiology  
and Pharmacology  
Canadian Medical Association Journal  
(CMAJ)  
Chinese Medical Journal (CMJ)  
Clinical Drug Investigation  
Clinical Gastroenterology  
Clinical Infectious Diseases (CID)  
Clinical Nutrition  
Clinical Nutrition Supplements  
Clinical Therapeutics  
Digestive Diseases and Sciences  
Digestive and Liver Disease  
Diseases of the Colon & Rectum (DCR)  
Drugs  
Drugs & Aging  
European Journal of Gastroenterology and  
Hepatology  
Factores de Riesgo - SIIC  
Food Chemistry  
Gaceta Médica de México  
Gastroenterologie Clinique et Biologique  
Gastroenterology  
Gastroenterology Clinics of North America  
Gastrointestinal Endoscopy  
Gut  
HPB  
Hepatology  
Hospital Medicine  
Hospital Practice  
Infection and Immunity

International Journal for Vitamin and Nutrition  
Research  
International Journal of Tissue Reactions-  
Experimental and Clinical Aspects  
Jornal Brasileiro de Transplantes (JBT)  
Jornal de Pediatria  
Journal of Clinical Gastroenterology  
Journal of Clinical Investigation  
Journal of Cystic Fibrosis  
Journal of Diabetes and its Complications  
Journal of Gastroenterology  
Journal of Gastroenterology and Hepatology  
Journal of Hepatology  
Journal of Infectious Diseases  
Journal of Internal Medicine  
Journal of Laparoscopic & Advanced Surgical  
Techniques  
Journal of Lipid Research  
Journal of Minimal Access Surgery  
Journal of Nutrition  
Journal of Parenteral and Enteral Nutrition  
Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition  
Journal of the American Medical Association  
(JAMA)  
Journal of the Chinese Medical Association (JCMA)  
Journal of the Formosan Medical Association  
Journal of the Society of Laparoscopic  
Surgeons  
Mayo Clinic Proceedings  
Medecine et Hygiène  
Medical Journal of Australia  
Medicina (Buenos Aires)  
Medicina Clínica  
New England Journal of Medicine (NEJM)  
Nutrition Research Reviews  
Pancreas  
Postgraduate Medical Journal  
Prensa Médica Argentina  
QJM: An International Journal of Medicine  
Revista Argentina de Radiología  
Revista do Instituto de Medicina Tropical de São  
Paulo  
Romanian Journal of Gastroenterology  
Salud(i)Ciencia - SIIC  
Scandinavian Journal of Gastroenterology  
Scandinavian Journal of Surgery  
Southern Medical Journal  
São Paulo Medical Journal  
The Lancet

## Artículos distinguidos

(<http://www.siiisalud.com/main/expinv.htm>)

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

### A - Prevalencia de *Helicobacter pylori* y de Genes Asociados a Virulencia (*cagA*, *vacA*, *babA2*, *iceA* y *dupA*) en Biopsias Gástricas de Pacientes Chilenos y su Distribución en 10 Años de Seguimiento



Apolinaria García Cancino, Columnista Experta  
Sociedad Iberoamericana de Información Científica

**Función que desempeña:** Profesora Asociada, Jefa Laboratorio de Patogenicidad Bacteriana, Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción, Concepción, Chile

**Página de la autora:** [www.siiisalud.com/dato/dat053/09327011a.htm](http://www.siiisalud.com/dato/dat053/09327011a.htm)



+ Bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

#### Abstract

**Background:** Genes associated to virulence in *Helicobacter pylori* are good markers for prediction of risk for developing diseases due to persistent infection. **Aim:** To establish the prevalence of *cagA*, *vacA*, *babA2*, *iceA* and *dupA* among Chilean patients during a 10 years period. **Methods:** One thousand and five hundred seventy seven gastric biopsies (183 children), collected from January-2003 and December-2007, were analyzed by conventional PCR and bacteriological culture. The prevalence of genes *cagA*, *vacA* (*s1a*, *s1b*, *s2*, *m1*, *m2*, *i1* e *i2*), *babA2*, *iceA* (1 and 2) and *dupA* were investigated among 374 positive individuals. **Results:** Prevalence of *H. pylori* in adults was 48.7%, and 23.7% of them showed more than one infecting strain. Prevalence of genes was as follows: *cagA* 29.4%, *vacAm1* 52.7%, *vacAm2* 61.8%, *vacAs1a* 46.5%, *vacAs1b* 28.3%, *vacAs2* 41.7%, *vacAi1* 30.9%, *vacAi2* 12.0%, *babA2* 3.5%, *iceA1* 30.5%, *iceA2* 61.2% and *dupA* 28.9%. Ninety percent of agreement was observed in the prevalence of genes *hpy*, *cagA*, *babA2*, *iceA* and *iceA2*, by using DNA from both sources, while only 67.6% for *vacAs1a* gene. **Conclusion:** The results suggest that all the genes conserved their prevalence in this period with the exception of *vacAm1* and *babA2* that increased their prevalence. Nonetheless, gene *babA2* continue showing very low prevalence.

#### Resumen

**Introducción:** La detección de genes asociados a virulencia en *Helicobacter pylori* constituye un buen marcador genético para predecir riesgo de enfermedades asociadas a la persistencia del patógeno. **Objetivos:** Determinar la prevalencia de *cagA*, *vacA*, *babA2*, *iceA* y *dupA* en pacientes chilenos, durante 10 años de seguimiento. **Métodos:** Se analizaron las biopsias gástricas de 1 577 pacientes (183 niños) obtenidas entre enero de 2003 y diciembre de 2007, mediante PCR convencional y cultivo bacteriano. En 374 individuos positivos se investigó la prevalencia de *cagA*, *vacA* (*s1a*, *s1b*, *s2*, *m1*, *m2*, *i1* e *i2*), *babA2*, *iceA* (1 y 2) y *dupA*. **Resultados:** La prevalencia de *H. pylori* en adultos fue 48.7% y un 23.7% de los pacientes presentó más de un cepa bacteriana. La prevalencia por genes fue: *cagA* 29.4%, *vacAm1* 52.7%, *vacAm2* 61.8%, *vacAs1a* 46.5%, *vacAs1b* 28.3%, *vacAs2* 41.7%, *vacAi1* 30.9%, *vacAi2* 12.0%, *babA2* 3.5%, *iceA1* 30.5%, *iceA2* 61.2% y *dupA* 28.9%. Se observó un 90% de concordancia en la prevalencia de los genes *hpy*, *cagA*, *babA2*, *iceA* e *iceA2*, y un 67.6% para *vacAs1a*, cuando se comparó biopsia y cultivo como fuente de ADN. **Conclusiones:** La mayoría de los genes de virulencia han mantenido su prevalencia en el tiempo, excepto *vacAm1* y *babA2* que la han aumentado. Sin embargo, la prevalencia de *babA2* continúa siendo muy baja.

#### Introducción

La infección por *Helicobacter pylori* se establece en la región antro-pilórica del estómago en la mayoría de los individuos infectados, generando una inflamación crónica, asintomática y de larga duración, posiblemente debido a que los mecanismos defensivos inmunológicos del huésped fallan en su eliminación.<sup>1,2</sup> La persistencia de la infección en ciertos pacientes resulta en enfermedades graves, que progresan de

gastritis crónica a úlcera péptica, gastritis atrófica, linfoma MALT y adenocarcinoma gástrico.<sup>3-5</sup> A pesar de la alta prevalencia de la infección por *H. pylori*, sólo una minoría de individuos infectados evoluciona hacia una enfermedad maligna. Esto puede deberse a la diversidad genética entre individuos,<sup>6</sup> a factores ambientales como el tipo de dieta, la edad de la primera infección<sup>7</sup> y factores de virulencia específicos de la bacteria.<sup>8,9</sup> El gen *cagA*, que codifica un antígeno inmunodominante, no se presenta en todas las cepas de *H. pylori*<sup>10</sup> pero forma parte del islote de patogenicidad (*cagPAI*), que contiene 31 genes.<sup>11</sup> Por lo tanto, su detección molecular indica la presencia del PAI en el cromosoma del microorganismo.<sup>9</sup> Las cepas *cag+* (cepas tipo I) se asocian a mayor virulencia al inducir daño gástrico visible, mientras que las cepas *cag-* (cepas tipo II) se asocian con menor virulencia y se comportan como bacterias comensales más que

**Participaron en la investigación:** Natalia Trabal Fernández, Susana Pineda Contreras,\* Esteban Paredes Osses, Carlos González Correa, Fernando Kawaguchi Padilla, Universidad de Concepción, Concepción, Chile

**Agradecimiento:** A CONICYT Chile, que a través del Proyecto Fondef D03i1105 hizo posible la financiación de gran parte de este trabajo; también a la Dirección de Investigación de la Universidad de Concepción, Chile, que a través de Proyectos Internos posibilitó iniciar esta línea de investigación.

patógenas.<sup>11</sup> Otro gen de interés, *vacA*, codifica para la citotoxina vacuolizante, que se secreta en alrededor del 50% de las cepas de *H. pylori* y causa degeneración vacuolar de las células gástricas epiteliales y ulceración de la mucosa gástrica.<sup>12</sup> El gen *vacA* presenta mosaico genético sobre la base de variaciones alélicas en las regiones media (alelos *m1* o *m2* y subtipos) y de señal (alelos *s1* o *s2* y subtipos) del gen.<sup>13,14</sup> Específicamente, se ha demostrado que cepas *vacA s1/m1* poseen una elevada actividad citotóxica en comparación con cepas *s1/m2*, y que las cepas *s2/m2* no tendrían actividad citotóxica.<sup>13</sup>

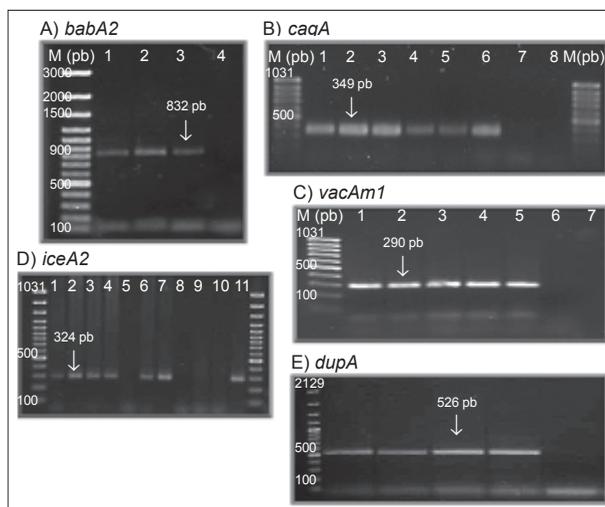
También se ha demostrado que ciertos factores de adherencia bacteriana contribuyen a la patogenicidad de *H. pylori*.<sup>15-17</sup> Así, la adhesina codificada por el gen *babA2* favorece una unión persistente entre el microorganismo y la célula epitelial gástrica, por unión de la célula bacteriana a través de su proteína BabA2 con antígeno de grupo Lewis B (Le<sup>B</sup>) presente en la mucosa gástrica.<sup>18</sup> Por lo tanto, cepas de *H. pylori babA2* positivas presentan mayor capacidad de adherencia, en cambio, las cepas *babA2* negativas se adhieren débilmente.<sup>18</sup> Esta adherencia se asocia con altos niveles de infiltración linfocitaria, atrofia glandular, metaplasia intestinal e incremento de la proliferación epitelial, y se comunicó una asociación significativa con úlcera duodenal y cáncer gástrico.<sup>19</sup> De acuerdo con Yu y col.,<sup>17</sup> el gen *babA2* podría ser un marcador molecular útil para identificar pacientes con mayor riesgo de enfermedad grave asociada a infecciones por *H. pylori*. En este sentido, Alves Oliveira y col.,<sup>20</sup> en un estudio en Brasil, informaron una fuerte asociación entre *babA2* y la presencia de úlcera péptica o carcinoma gástrico.

Trabajos en relación con el gen *iceA* señalan que sus alelos son factores de virulencia específicos de determinadas enfermedades; así, algunos autores relacionan a *iceA2* con gastritis crónica y a *iceA1* con úlcera duodenal.<sup>21</sup>

Lu y col. describieron, en 2005, un nuevo gen asociado a virulencia, el gen *dupA* (*duodenal ulcer promoting*),<sup>22</sup> el cual estaría asociado con una intensa infiltración de neutrófilos y con altos niveles de producción de IL-8 en el antro, es decir, un gen promotor de úlcera duodenal y, lo más destacable, su presencia actuaría como un marcador de protección contra atrofia gástrica, metaplasia intestinal y cáncer gástrico. No se conoce su función, pero es homólogo a *VirB4*, que funciona como ATPasa en un sistema de secreción tipo IV. Arachchi y col., en 2007, en un estudio poblacional de la India,<sup>23</sup> apoyan la asociación de *dupA* con la úlcera duodenal, señalan además una asociación entre *dupA* y *cagA*.

Sin embargo, estudios recientes también discrepan en cuanto a la verdadera asociación que tendría *dupA* con las diferentes enfermedades gástricas. Argent y col.<sup>24</sup> analizaron pacientes de Bélgica, Sudáfrica, China y Norteamérica, y demostraron que *dupA* no tiene asociación con úlcera duodenal. Contrariamente a lo que sugieren Lu y col., ellos encuentran que este gen estaría asociado con cáncer gástrico. Un estudio reciente en población iraní (Douraghi y col., 2008)<sup>25</sup> indica que la presencia de *dupA* no está asociada a ningún trastorno gástrico en particular.

En 2007 Rhead y col. describieron un nuevo determinante de la toxicidad de la proteína VacA, al cual denominaron región intermedia *vacAi*, que presenta dos variantes polimórficas (*i1* e *i2*).<sup>26</sup> Según estos autores, *vacAi* tiene actividad vacuolizante propia y estaría asociado con adenocarcinoma gástrico de manera independiente y más fuerte que la asociación del tipo *vacAs* o *vacAm*, o del estado



**Figura 1.** Detección mediante PCR convencional de genes de virulencia de *H. pylori* desde biopsias gástricas.

A) M (pb): marcador de peso molecular (Fermentas), 1: ADN biopsia paciente 361C, 2: ADN biopsia paciente 551A, 3: ADN cepa ATCC 43504 (control positivo), 4: ADN genoma humano (control negativo). B) M: marcador de peso molecular (Fermentas), 1-5: ADN biopsias pacientes (349C, 352A, 82A y C, 810A), 6: ADN cepa ATCC 43504 (control positivo), 7: ADN genoma humano (control negativo), 8: Blanco. C) M: marcador de peso molecular (Fermentas), 1-4: ADN biopsia pacientes (55A, 349C, 456A y C), 5: ADN cepa ATCC 43504 (control positivo), 6: ADN genoma humano (control negativo), 7: Blanco negativo. D) M: marcador de peso molecular (Fermentas), 1-9: ADN biopsia pacientes (49A y C, 551A y C, 43A, 827A y C, 476A y C), 10: ADN genoma humano (control negativo), 11: ADN cepa ATCC 43504 (control positivo). E) M (pb): marcador de peso molecular (Fermentas), 1-4: ADN biopsia pacientes (121A, 132C, 119A y C).

*cagA* es decir, es un mejor predictor de cepas de *H. pylori* con potencial carcinogénico que las ya mencionadas región señal y media del gen *vacA*.

En su estudio con 32 pacientes con cáncer gástrico y 43 con úlcera duodenal, ambas patologías presentaron el genotipo *s1/m1* y principalmente asociado a la variante polimórfica tipo *i1*. Las cepas *s2/m2* se asociaron todas con la variante tipo *i2*. Al comparar los porcentajes para cáncer gástrico y úlcera duodenal, determinaron que el genotipo *i1* se asocia significativamente con cáncer gástrico, ya que el 80% de los pacientes presentaba el genotipo *vacAi1*, mientras que sólo el 37% con úlcera duodenal se asoció a este genotipo.

Es importante considerar que la frecuencia de determinantes de virulencia y su asociación con enfermedades gastrointestinales varía considerablemente en diferentes regiones geográficas y que, en general, sería el conjunto de genes de virulencia que puede presentar una cepa de *H. pylori*, más que la presencia de un solo gen, lo que se asociaría con mayor gravedad de la lesión gástrica. Así, se ha informado que cepas *cagA*, *vacAs1m1* estarían asociadas a la manifestación de úlcera y cepas triple positivas *cagA*, *vacAs1*, *babA2* a úlcera, metaplasia y adenocarcinoma gástrico.<sup>19,27</sup>

En Chile, más del 90% de los pacientes con úlcera péptica y el 42% de quienes consultan por dispepsia no ulcerosa están infectados por *H. pylori*.<sup>28</sup> A pesar de la elevada prevalencia de infección por *H. pylori* en nuestro país, aún son pocos los trabajos en genotipificación de cepas que incluyen los genes *cagA*, *vacA* e *iceA*,<sup>29-31</sup> y no se encuentran trabajos con respecto a los genes *dupA* y *vacAi*.

Por ello, el objetivo de este trabajo fue determinar la prevalencia de *H. pylori* detectado en biopsias gástricas de pacientes chilenos adultos y pediátricos, y comparar su distribución a lo largo del tiempo (período 1998-2007), sobre la base de los genes *cagA*, *vacA* (*s*, *m*, *i*), *babA2*, *iceA* (*1*, *2*) y *dupA*; y por último, determinar si existe mezcla de cepas de *H. pylori* en estas biopsias mediante la determinación de los alelos de *vacA* (*s1a*, *s1b* y *s2*) y de *iceA* (*1* y *2*).

### Material y método Biopsias

Se procesaron las biopsias gástricas provenientes de 1 577 pacientes (1 394 adultos y 183 niños) sometidos a endoscopia digestiva alta (EDA) por indicación médica y que acudieron a centros hospitalarios o clínicas particulares de diversas ciudades de Chile, entre enero de 2003 y diciembre de 2007. Se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes para utilizar parte de la biopsia de la zona antral, del cuerpo o de ambas regiones, para cultivo y genotipificación. Se siguieron las recomendaciones del *European Helicobacter pylori Study Group* (1997).<sup>32</sup>

Fueron excluidas todas aquellas biopsias de personas con tratamiento de erradicación de *H. pylori*, uso de antagonistas H<sub>2</sub>, de inhibidores de la bomba de protones o de ambos, en las 4 semanas precedentes a la endoscopia.

### Cepas bacterianas, cultivo de *H. pylori* e identificación

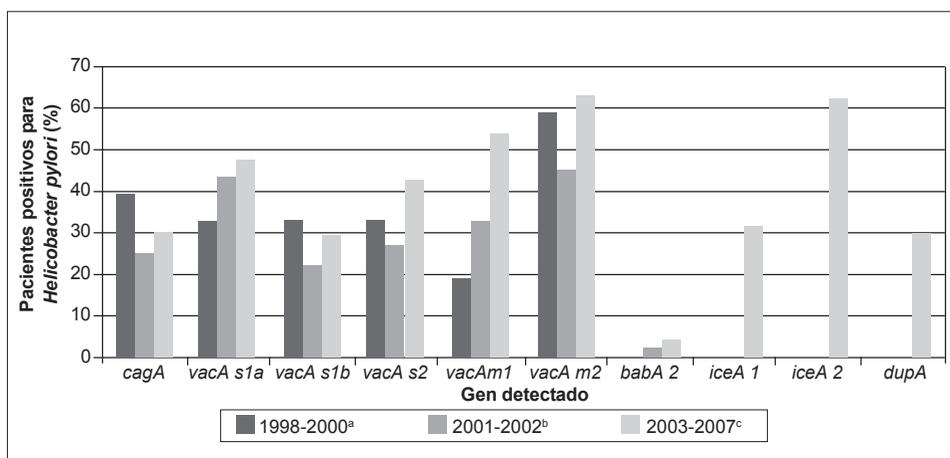
Como controles se emplearon las siguientes cepas: *H. pylori* ATCC 43504 (*cagA*, *iceA2*, *vacAs1*, *vacAam1*, *babA2*); *H. pylori* 72A (*vacAs1b*, *vacAm2*, *dupA*), *H. pylori* 86C (*iceA1*), *H. pylori* 119A (*vacAi1*) y *H. pylori* 131C (*vacAi2*), aisladas en nuestro laboratorio.

Todos los cultivos se realizaron en agar Columbia suplementado con 5% de sangre de caballo e inhibidor de la microbiota acompañante (DENT), a 37° C, en microaerofilia (10% de CO<sub>2</sub>), por 4 días. Las colonias se identificaron mediante prueba de ureasa, catalasa y tinción de Gram y las cepas identificadas positivamente como *H. pylori* se almacenaron en caldo Trypticasa con 15% de glicerol a -70° C. Para el aislamiento de cepas clínicas, las biopsias gástricas se maceraron y homogenizaron en suero fisiológico y fueron cultivadas en iguales condiciones que las cepas control.

### Extracción de ADN

Cada una de las biopsias (antro y cuerpo), mantenidas en suero fisiológico a 4° C, fueron procesadas utilizando el *kit* comercial Tissue DNA Etzn (GenLab). El ADN extraído se suspendió en agua destilada estéril libre de nucleasas y se procesó de inmediato o fue almacenado a -20° C hasta su uso. Para evaluar el rendimiento en la extracción de ADN se ocupó la presencia de productos de PCR del gen de beta-actina humana.

Para realizar la extracción de ADN a partir de cultivo, se preparó una suspensión celular desde un tapiz bacteriano de *H. pylori* (aproximadamente 10<sup>8</sup> UFC/ml) en suero fisiológico



**Figura 2.** Distribución de los genes *cagA*, *vacA*, *babA2*, *iceA* y *dupA* de *H. pylori*, detectados durante el período 1998-2007 en pacientes con indicación de endoscopia digestiva alta.

<sup>a</sup> Detección realizada a partir de ADN de cultivo de *Helicobacter pylori*. Martínez y col. Rev Méd Chile 129:1147-1154, 2001. Durante este período no se realizó detección de genes *iceA*, *dupA* y *vacAi*.

<sup>b</sup> Detección realizada a partir de ADN de cultivo de *Helicobacter pylori*: García y col. Rev Méd Chile 134:981-988, 2006. Durante este período no se realizó detección de genes *iceA*, *dupA* y *vacAi*.

<sup>c</sup> Detección a partir de ADN extraído desde biopsias gástricas.

estéril y se extrajo el ADN de acuerdo con el método descrito por Mazurier y col.<sup>33</sup> El ADN extraído se suspendió en agua destilada estéril libre de nucleasas y se procesó de inmediato o se almacenó a -20° C hasta su uso.

### Detección de los genes *cagA*, *vacA*, *babA2*, *iceA* y *dupA* por PCR convencional simple

Mediante PCR se detectó *H. pylori* en 768 pacientes adultos (ya sea en antro, en cuerpo o en ambos sitios). En 374 de ellos, escogidos al azar, las cepas de *H. pylori* se genotipificaron utilizando partidores para *cagA*, *vacA* (*s1a*, *s1b*, *s2*, *m1*, *m2*, *i1* e *i2*), *babA2*, *iceA* (*1* y *2*) y *dupA* descritos en la literatura (Tabla 1).

Las secuencias de los partidores utilizados, el tamaño de los productos esperados y las referencias para las condiciones de amplificación respectivas se describen en la Tabla 1. Cada mezcla de reacción contenía 0.7 U de Taq polimerasa (Invitrogen); MgCl<sub>2</sub> 2.5 mM, dNTPs 0.2 mM; 0.5 μM de cada iniciador en *buffer* de PCR (KCl 50 mM, Tris-HCl 10 mM (pH: 9.0), 0.1% Triton X-100) y 10 μl de ADN en un volumen final de 25 μl. Los productos de amplificación se analizaron mediante electroforesis en gel de agarosa al 1.7% (p/v) seguido de tinción con bromuro de etidio (0.5 μg/ml) y visualización mediante transiluminador UV.

### Determinación de la existencia de mezclas de cepas de *H. pylori* mediante la amplificación por PCR simple de los genes *vacA* e *iceA*

Se determinó si existía mezcla de cepas de *H. pylori* en 628 muestras de biopsias gástricas de adultos (correspondientes a antro y cuerpo de 314 pacientes).

El criterio para decidir si había mezcla de cepas de *H. pylori* fue el siguiente: la detección de más de un alelo, ya fuera de *vacAs* y/o *vacAm* y/o de *iceA* en una muestra de biopsia, ya fuera del antro, del cuerpo o de ambos sitios en un mismo individuo.

### Comparación de la prevalencia de los genes de virulencia de *H. pylori* en población adulta y pediátrica

Para realizar esta comparación se utilizó el dato de prevalencia de los diversos genes de *H. pylori* obtenido en

374 pacientes adultos (antes mencionando) con el porcentaje de niños positivos para *H. pylori* del total de la población pediátrica, que equivale a biopsias de antro o de cuerpo de 183 niños.

Correlación en la detección de un gen especie específico para *H. pylori* y de diversos genes asociados a virulencia tanto en biopsias gástricas como a partir de los cultivos de sus biopsias.

Se determinó la correlación en la detección del gen especie específico para *H. pylori* (*hpy*) y de los diversos genes asociados a virulencia (*cagA*, *vacA*, *aba2*, *iceA* y *dupA*) en 72 biopsias gástricas y sus respectivos aislados clínicos subcultivados a partir del cultivo primario de estas biopsias.

**Comparación de las prevalencias de genes asociados a virulencia en un seguimiento de 10 años**

Se compararon los resultados de las prevalencia de algunos genes asociados a virulencia entre 1998 y 2007. Las comparaciones se hicieron empleando los datos obtenidos en distintos períodos, a partir de los cultivos o de biopsia. En los períodos 1998-2000 y 2001-2002, se emplearon sólo cultivos y no se realizó detección de los genes *iceA*, *dupA* y *vacAi*.<sup>29</sup> En el período 2003-2007, se utilizó ADN extraído desde biopsias gástricas (datos sin publicar).

**Resultados**

La pesquisa de genes de virulencia de *H. pylori*, ya sea directamente desde biopsias gástricas de pacientes con indicación de endoscopia digestiva alta o a partir del cultivo obtenido de esta biopsia, constituye una herramienta importante para detectar y caracterizar cepas específicas que presentan mayor potencial patogénico.

El análisis de 1 577 biopsias gástricas, provenientes de igual número de pacientes chilenos, de los cuales 183 eran niños, permitió la detección de *H. pylori* en 768 de los adultos, lo que equivale a una prevalencia de la bacteria en la población adulta sintomática de 48.7%.

En 374 de los adultos, seleccionados al azar, en que se detectó la bacteria, ya sea en antro o cuerpo, se realizó detección de los genes *cagA*, *vacA* (*s1a*, *s1b*, *s2*, *m1*, *m2*), *babA2*, *iceA* (1 y 2) y *dupA*, utilizando para ello partidores descritos en la literatura (Tabla 1). En la Figura 1 se muestran los productos de la amplificación mediante PCR convencional para los genes de virulencia *cagA*, *vacAm1*, *babA2*, *iceA2* y *dupA* de *H. pylori* detectados en biopsias gástricas, y sus respectivos controles positivos, negativos y marcadores de peso molecular. Los porcentajes de detección para los diversos genes analizados fueron los siguientes: *cagA* en 29.4%, *vacAm1* en 52.7%, *vacAm2* en 61.8%, *vacAs1a* en 46.5%,

**Tabla 1.** Partidores utilizados en la detección de los genes de virulencia de *H. pylori* a partir de biopsias gástricas de pacientes chilenos.

Gen	Región	Secuencia	Tamaño amplicón (pb)	Referencia
<i>Hp</i>		Sentido: 5'CTGGAGAGACTAAGCCCTCC3' Antisentido: 5'ATTACTGACGCTGATTGTGC 3'	110	34
<i>cagA</i>		Sentido: 5'GATAACAGGCAAGCTTTTGAGG 3' Antisentido: 5'CTGCAAAAAGATTGTTGGCAGA 3'	349	29
<i>vacA</i>	<i>s1a</i>	Sentido: 5'GTCAGCATCACACCGCAAC 3' Antisentido: 5'CTGCTTGAATGCGCCAAAC 3'	190	13
<i>vacA</i>	<i>s1b</i>	Sentido: 5'AGCGCCATACCGCAAGAG 3' Antisentido: 5'CTGCTTGAATGCGCCAAA C 3'	187	13
<i>vacA</i>	<i>s2</i>	Sentido: 5'GCTAACACGCCAAATGATCC 3' Antisentido: 5'CTGCTTGAATGCGCCAAAC 3'	199	13
<i>vacA</i>	<i>m1</i>	Sentido: 5'GGTCAAATGCGGTATGG 3' Antisentido: 5'CCATTGGTACTGTAGAAAC 3'	290	13
<i>vacA</i>	<i>m2</i>	Sentido: 5'GGAGCCCCAGGAAACATTG 3' Antisentido: 5'CATAACTAGCGCCTTGAC 3'	352	13
<i>vacA</i>	<i>i1</i>	Sentido: 5'GTTGGGATTGGGGGAATGCCG3' Antisentido: : 5'TTAATTTAACGCTGTTTGAAG3'	426	26
<i>vacA</i>	<i>i2</i>	Sentido: 5'GTTGGGATTGGGGGAATGCCG3' Antisentido: 5'GATCAACGCTCTGATTTGA3'	432	26
<i>babA2</i>		Sentido: 5'AATCCAAAAAGGAGAAAAAGTATGAAA 3' Antisentido: 5'TGTTAGTGATTTCCGGTGTAGGACA 3'	832	19
<i>iceA</i>	1	Sentido: 5'GTGTTTTTAACCAAAGTATC3' Antisentido: 5'CTATAGCCACTYTCTTTGCA 3'	240-247	36
<i>iceA</i>	2	Sentido: 5'GTTGGGTATATCACAATTTAT3' Antisentido: 5'TTRCCCTATTTCTAGTA 3'	124-342	36
<i>dupA</i>		Sentido: 5'ATAGCGATAACCAACAAGAT3' Antisentido: 5'-AAGCTGAAGCGTTTGTAAACG 3'	526	23

**Tabla 2.** Concordancia en la detección de genes de virulencia de *H. pylori* en ADN extraído desde biopsias gástricas y desde sus cultivos en el mismo paciente.

Gen	Total de pacientes	Detección igual/diferente	Concordancia (%)
<i>hpy</i>	72	68/4	94.4
<i>cagA</i>	68	62/6	91.2
<i>vacAs1a</i>	68	46/22	67.6
<i>vacAs1b</i>	64	55/9	85.9
<i>vacAs2</i>	68	57/11	83.8
<i>vacAm1</i>	68	58/10	85.3
<i>vacAm2</i>	66	58/8	87.9
<i>babA2</i>	64	60/4	93.8
<i>iceA1</i>	66	61/5	92.4
<i>iceA2</i>	66	61/5	92.4
<i>dupA</i>	29	20/9	70.0

*vacAs1b* en 28.3%, *vacAs2* en 41.7%, *vacAi1* en 30.9%, *vacAi2* en 12.0%, *babA2* en 3.5%, *iceA1* en 30.5%, *iceA2* en 61.2% y *dupA* en 28.9%.

Por otra parte, la prevalencia de *H. pylori* en la población pediátrica fue de 23%, considerando paciente *H. pylori* positivo con el mismo criterio que para la población adulta. Cabe destacar que sólo se pudieron detectar los diversos genes de virulencia en 31 muestras de biopsias de niños (datos no mostrados). Esto se debió a la dificultad de la toma de biopsia gástrica en los niños, lo que incidió en su calidad, ya que no permitió realizar una extracción de ADN eficiente para detectar los genes de virulencia en el total de las muestras pediátricas positivas por PCR para *H. pylori*. Pese a ello, se pudo observar que sólo el gen *cagA* presentaba una prevalencia similar en las poblaciones adulta y pediátrica (29.4% y 27.7%, respectivamente), ya que para los otros genes estudiados los porcentajes de detección variaron al menos en un 7%.

En cuanto a la detección de mezclas de cepas de *H. pylori* presentes en un mismo paciente (considerando sus muestras de antro y de cuerpo), se observó que un 23.7% de los adultos tenía más de un cepa bacteriana en su biopsia, ya que presentaban mezclas alélicas de genes *s1a*, *sb*, *s2* y/o *m1*, *m2* y/o *iceA1* y *2*. Al realizar este análisis en la población infantil se obtuvo un 36% de mezcla con un número pequeño de pacientes ( $n = 31$ ).

Los resultados de detección de los diversos genes tanto en biopsias como a partir de sus cultivos, muestran una buena correlación. Se observó más de un 90% de concordancia cuando se analizaron los genes *hpy*, *cagA*, *babA2*, *iceA1* e *iceA2*; la concordancia osciló entre 80% y 90% para los genes *vacAm1*, *vacAm2*, *vacAs1b* y *vacAs2*, y fue de un 70% para *dupA*. La menor concordancia, por debajo de 70%, se detectó para *vacAs1a* (Tabla 2).

Por último, en la Figura 2 se puede observar la comparación de las prevalencias para los diversos genes de virulencia de *H. pylori* en el período 1998-2007. Si bien no son totalmente comparables los datos con los períodos anteriores por diversas causas, como el número diferente, la detección a partir de biopsias o cultivos, en términos generales se puede decir que los genes *cagA*, *vacAs1a*, *vacAs1b*, *vacAs2* y *vacAm2* han mantenido su prevalencia en una década. Por otra parte, los genes *vacAm1* y *babA2* han aumentado su prevalencia, pero cabe destacar que *babA2* continúa mostrando una muy baja prevalencia.

### Discusión

Nuestro grupo de investigación se ha dedicado durante 12 años a caracterizar *H. pylori* en la población chilena, tanto en su resistencia a diversos agentes antibacterianos como sobre la base de sus genes de virulencia.<sup>29,36</sup> Respecto de esto último, conocer los perfiles genéticos asociados a virulencia de cepas de *H. pylori* entrega información fisiopatológica útil, que puede tener consecuencias clínicas significativas.<sup>37</sup>

Estudios de poblaciones de Oriente y Occidente señalan que tanto la prevalencia de *H. pylori* como la de sus genes de virulencia varían de acuerdo con la localidad geográfica y la edad del individuo.<sup>16,38-40</sup> Araya y col. informaron en 2004 una prevalencia detectada por PCR del 82.3% en pacientes provenientes de Temuco,<sup>31</sup> una ciudad al sur de Concepción, mientras que para Colombia, Ecuador y Venezuela fue de 90%, 71.4% y 75%, respectivamente.<sup>41-43</sup> Nuestros resultados muestran una menor prevalencia de infección de *H. pylori* que lo informado hasta el momento en población chilena y latinoamericana.

Respecto de la diferencia en la prevalencia de genes de virulencia según la localización geográfica, estudios en Japón muestran una prevalencia de *babA2* cercana al 85%,<sup>15</sup> en tanto que resultados obtenidos en población coreana presentaron 36.1% de cepas *babA2* positivas.<sup>16</sup> A diferencia de estos estudios, en los diversos trabajos realizados por nuestro grupo, tanto a partir del ADN extraído de cultivos de *H. pylori* como de biopsias gástricas, el porcentaje de detección de este gen es bastante bajo, oscila entre 1.5% y 3.5%.

En el presente estudio (2003-2007) y en forma similar a lo observado en los dos anteriores en que se analizaron cepas aisladas en 1998-2000 y 2001-2002,<sup>29,36</sup> se mantuvo relativamente estable la prevalencia del gen *cagA* y sigue siendo inferior al 40%. Este es un resultado interesante para comentar por la importancia de *cagA* como marcador de virulencia. Al comparar la detección de los genes de virulencia

a partir de las biopsias gástricas en población adulta y pediátrica sólo para este gen, no hubo diferencias apreciables (27.7% adultos y 29.4% niños). Además, el porcentaje de concordancia en cuanto a su detección directamente desde la biopsia como a partir de cultivo es una de las más altas (91.2%). Cabe destacar que, en general, la concordancia para los diversos genes fue bastante alta, lo que sugiere que los estudios de vigilancia epidemiológica de los genes de virulencia de *H. pylori* se pueden realizar tanto directamente desde las biopsias gástricas como desde los cultivos generados por ellas.

Al analizar la secuencia señal de *vacA* se observa un predominio del genotipo *vacAs1a* respecto de *vacAs1b* y de *vacAs2*. En cuanto a la región media del gen *vacA*, se observa que sigue siendo más frecuente el genotipo *vacAm2*, tanto en los aislamientos clínicos de *H. pylori* como en las muestras de biopsias. Para el gen *vacAm1* se detectó un aumento progresivo de su prevalencia en el tiempo.

Respecto del gen *iceA*, sólo investigado en nuestro último estudio, se observó un claro predominio del alelo *iceA2*, el cual algunos autores relacionan con gastritis crónica, a diferencia del alelo *iceA1* que es relacionado con úlcera duodenal.<sup>21</sup> Resultados obtenidos en la población de la IX Región de Chile<sup>31</sup> señalan que no se observó relación entre los alelos *iceA* y los hallazgos patológicos de la gastritis.

En nuestro último estudio, el gen detectado con mayor prevalencia junto a *vacAm2* fue *iceA2* (Figura 2). Este resultado es similar a lo informado en Brasil, donde se encontró una prevalencia para *iceA2* del 90%.<sup>44</sup> En Colombia,<sup>41</sup> aunque el porcentaje fue menor (46.9%) el alelo *iceA2* presentó mayor frecuencia que *iceA1*, similar a nuestros hallazgos, y contrasta con lo comunicado inicialmente en Asia, donde el alelo predominante es *iceA1*.<sup>45,46</sup> En nuestro trabajo, el porcentaje de pacientes que presentaron el gen *iceA1* fue similar a los países de la región, lo que muestra claramente que en Latinoamérica el alelo predominante es *iceA2*.

La detección del gen *dupA*, tanto en aislamientos clínicos de *H. pylori* como a partir de biopsias gástricas constituye el primer informe de la prevalencia de este gen en población chilena; al igual que para las variantes alélicas *vacAi1* y *vacAi2*. Por tanto, será interesante hacer el seguimiento de estos nuevos marcadores de virulencia.

Estudios de genotipificación de cepas de *H. pylori* de pacientes chilenos mostraron que la presencia del gen *cagA* o de la variante alélica *vacAs1* por sí sola no tendría un valor predictivo de riesgo de enfermedades gástricas graves. Sin embargo, cuando la cepa presenta el genotipo *cagA/vacA s1m1*, habría un mayor riesgo de enfermedad ulcerosa péptica.<sup>29,38</sup>

Por otra parte, trabajos en población de la Región de la Araucanía (IX Región), Chile,<sup>31</sup> concluyen que la presencia del gen *cagA* o de los alelos *s1m1* del gen *vacA* se correlaciona directamente con la infiltración por neutrófilos y con la gravedad del daño epitelial, mientras que el genotipo *vacAs2/m2* se asocia en forma significativa con daño ligero de la mucosa o ausencia de daño.

Finalmente, datos no mostrados en este trabajo, dado que constituyen parte de una patente recientemente solicitada, relacionada con el desarrollo de un *kit* de detección molecular de cepas más virulentas de *H. pylori*, indican que los genes *cagA*, *vacAm1* y *dupA* constituyen los genes asociados a mayor riesgo de enfermedades graves en la infección por este microorganismo en población chilena.

De los resultados en su conjunto podemos mencionar las siguientes conclusiones: 1) un porcentaje considerable de biopsias gástricas presenta mezcla de cepas de *H. pylori*, lo que indica que existe presencia de infección múltiple en los pacientes; 2) una muy buena concordancia en la detección de los diversos genes de virulencia, ya sea directamente desde la biopsia o de los aislamientos clínicos, indica que puede usarse indistintamente la biopsia o su cultivo en la genotipificación de cepas de *H. pylori* de población chilena sintomática; 3) el gen *cagA* ha mantenido su prevalencia en el tiempo, no presenta una diferencia apreciable en su prevalencia en población adulta y pediátrica y tiene una muy buena concordancia en biopsia y cultivo, lo que es de interés dada su importancia como marcador de virulencia, y 4) en forma similar a *cagA*, la mayoría de los otros genes

estudiados han mantenido su prevalencia en el tiempo, excepto *vacAm1* y *babA2* que la han aumentado. Este último, a pesar de incrementarse, sigue teniendo una prevalencia muy baja.

Las proyecciones de nuestra investigación en este tema indican que se requiere seguir manteniendo una vigilancia epidemiológica de la bacteria en pacientes sintomáticos sobre la base de sus genes de virulencia, ya que sin duda existe una importante asociación de la infección por *H. pylori* con cáncer gástrico, úlcera péptica y otras enfermedades gastroduodenales. Además, aunque sólo algunos individuos presentan alguna sintomatología, la pesquisa de genes de virulencia en muestras gástricas constituye una herramienta importante para caracterizar y detectar cepas específicas que presentan mayor potencial patogénico.<sup>47,48</sup>

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

Recepción: 9/6/2008 - Aprobación: 17/12/2008

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009

## Bibliografía

- Taylor D, Blaser MJ. The epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Epidemiol Rev* 13:42-59, 1991.
- Nilsson C, Sillen A, Eriksson L y col. Correlation between *cag* pathogenicity island composition and *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal diseases. *Infect Immun* 71:6573-6581, 2003.
- Marshall B. *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 89:116-127, 1994.
- Foreman D y The Eurogast Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 341:359-362, 1993.
- Wotherspoon A, Dogliani C, Diss T. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 342:575-577, 1993.
- Azuma T, Ito S, Sato F. The role of the HLA-DQA1 gene in resistance to atrophic gastritis and gastric adenocarcinoma induced by *Helicobacter pylori* infection. *Cancer* 82:1013-1018, 1998.
- Kato I, Vivas J, Plummer M. Environmental factors in *Helicobacter pylori*-related gastric precancerous lesions in Venezuela. *Cancer Epidemiol Biomarkers* 13:468-476, 2004.
- Yang J, Wang T, Wang H, Kuo C, Wang J y Wang W. Genetic analysis of the cytotoxin associated gene and the vacuolating gene in *Helicobacter pylori* strains isolated from Taiwanese patients. *Am J Gastroenterol* 92:1316-1321, 1997.
- Blaser MJ, Atherton JC. *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease. *J Clin Invest* 113:321-333, 2004.
- Covacci A, Censini S, Bugnoli M. Molecular characterization of the 128-kDa immunodominant antigen of *Helicobacter pylori* associated with cytotoxicity and duodenal ulcer. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:5791-5795, 1993.
- Censini S, Lange C, Xiang Z y col. *Cag*, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encoded type I-specific and disease-associated virulence factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:14648-14653, 1996.
- Covacci A, Telford JL, Del Giudice G, Parsonnet J, Rappuoli R. *Helicobacter pylori* virulence and genetic geography. *Science* 284:1328-1333, 1999.
- Atherton JC, Cao P, Peek RM JR, Tummuru MK, Blaser MJ, Cover TL. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*. Association of specific *vacA* types with cytotoxin production and peptic ulceration. *J Biol Chem* 270:1771-1777, 1995.
- Van Doorn LJ, Figueiredo C, Sanna R y col. Expanding allelic diversity of *Helicobacter pylori vacA*. *J Clin Microbiol* 36:2597-2603, 1993.
- Mizushima T, Sugiyama T, Komatsu Y, Ishizuka J, Kato M, Asaka M. Clinical relevance of the *babA2* genotype of *Helicobacter pylori* in Japanese clinical isolates. *J Clin Microbiol* 39:2463-2465, 2001.
- Lai CH, Kuo CH, Chen YC y col. High prevalence of *cagA* and *babA2* positive *Helicobacter pylori* clinical isolates in Taiwan. *J Chin Med Assoc* 40:3860-3862, 2000.
- Yu J, Leung WK, Go MYY y col. Relationship between *Helicobacter pylori babA2* status with gastric epithelial cell turnover and premalignant gastric lesions. *Gut* 51:480-484, 2002.
- Boren T, Normark S, Falk P. *Helicobacter pylori*: molecular basis for host recognition and bacterial adherence. *Trends Microbiol* 2:221-228, 1994.
- Gerhard M, Lehn N, Neumayer N y col. Clinical relevance of the *Helicobacter pylori* gene for blood-group antigen-binding adhesin. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:12778-12783, 1996.
- Alves O A, Santos A, Becattini G J y col. (2003) *babA2*- and *cagA*-Positive *Helicobacter pylori* Strains Are Associated with Duodenal Ulcer and Gastric Carcinoma in Brazil. *J Clin Microbiol* 41, 3964-3966, .
- Caner V, Yilmaz M, Yonecti N y col. *H. pylori iceA* alleles are disease-specific virulence factors. *World J Gastroenterol* 13:2581-2585, 2007.
- Lu H, Hsu PI, Graham DY, Yamaoka Y. Duodenal ulcer promoting gene of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol* 128:833-848, 2005.
- Arachchi HSJ, Kalra V, Lal B, y col. Prevalence of duodenal ulcer-promoting gene (*dupA*) of *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer in North Indian population. *Helicobacter* 12:591-597, 2007.
- Argent RH, Burette A, Miendje Deyi VY, Atherton JC. The presence of *dupA* in *Helicobacter pylori* is not significantly associated with duodenal ulceration in Belgium, South Africa, China, or North America. *Clin Infect Dis* 45 :1204-1206, 2007.
- Douraghi M, Mohammadi M, Oghalaie A, y col. *DupA* as a risk determinant in *Helicobacter pylori* infection. *J Med Microbiol* 57:554-562, 2008.
- Rhead J, Letley DP, Marjan Mohammadi M y col. A New *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin determinant, the intermediate region, is associated with gastric cancer. *Gastroenterol* 133:926-936, 2007.
- Zambon CF, Navaglia F, Basso D, Rugge M y Plebani M. *Helicobacter pylori babA2, cagA, and s1vacA* genes work synergistically in causing intestinal metaplasia. *J Clin Pathol* 56:287-291, 2003.
- Prado V. Enfermedades infecciosas emergentes: ¿Un problema nuevo? *Rev Med Chile* 124:7-10, 1996.
- Martínez A, González C, Kawaguchi F y col. *Helicobacter pylori*: análisis de *cagA* y genotipificación de *vacA* en Chile. Detección de una cepa s2/m1. *Rev Med Chile* 129:1147-1153, 2001.
- Faúndez G, Troncoso M, Figueroa G. *CagA* and *vacA* in strains of *Helicobacter pylori* from ulcer and non-ulcerative dyspepsia patients. *BMC Gastroenterol* 2:20, 2002.
- Araya J, Anabalón L, Roa I y col. Relación de la genotipificación de *Helicobacter pylori* con la forma e intensidad de la gastritis en población adulta portadora de patología gástrica benigna. *Rev Med Chile* 132:1345-1354, 2004.
- Working Party of the European *Helicobacter pylori* Study Group. Guidelines for clinical trials in *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 41(Suppl 2):S3, 1997.
- Mazurier S, Van de Giessen A, Heuvelman K, Wernars K. RAPD analysis of *Campylobacter* isolates: DNA fingerprinting without the need to purify DNA. *Lett Appl Microbiol* 14:260-262, 1992.
- Ho SA, Hoyle JA, Lewis FA y col. Direct polymerase chain reaction test for detection of *Helicobacter pylori* in humans and animals. *J Clin Microbiol* 29:2543-2549, 1991.
- Van Doorn LJ, Figueiredo R, Sanna A y col. Clinical relevance of *cagA, vacA, and iceA* status of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol* 115:58-66, 1998.
- García A, Barra R, Delgado C y col. Genotipificación de aislados clínicos de *Helicobacter pylori* en base a genes asociados a virulencia *cagA, vacA* y *babA2*. Primer aislamiento de una cepa *babA2* positiva. *Rev Med Chile* 134:981-988, 2006.
- Navaglia F, Basso B y Plebani M. Touchdown PCR: a rapid method to genotype *Helicobacter pylori* infection. *Clin Chim Acta* 262:57-60, 1997.
- Podzorski R, Podzorski D, Wuertth A y Tolia V. Analysis of the *vacA, cagA, cagE, iceA* and *babA2* genes in *Helicobacter pylori* from sixty-one pediatric patient from the Midwestern united states. *Diagnos Microbiol Infect Dis* 46:83-88, 2003.

# Informes seleccionados

*Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas.*

*Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.*

## Reseñas seleccionadas

### 1 - Utilidad Establecida, Emergente y Futura de la Tomografía por Emisión de Positrones en el Manejo del Cáncer Colorrectal

Herbertson R, Scarsbrook A, Scott A

Ludwig Institute of Cancer Research, Heidelberg, Australia; St James's University Hospital, Leeds, Reino Unido

*[Established, Emerging and Future Roles of PET/CT in the Management of Colorectal Cancer]*

**Clinical Radiology** 64(3):225-237, Mar 2009

*La tomografía por emisión de positrones tiene un papel establecido para la toma de decisiones en los pacientes con cáncer colorrectal, principalmente para la detección de enfermedad residual o recurrente y en la evaluación preoperatoria de las resecciones de metástasis.*

La combinación de la tomografía computarizada (TC) y por emisión de positrones (PET) tiene actualmente un papel bien establecido para decidir conductas en pacientes oncológicos.

En el Manual de Actualización publicado en 2004 por el *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) se ha sugerido que la PET con 2-[<sup>18</sup>F]-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG-PET) podría ser útil para tomar decisiones en los pacientes con cáncer colorrectal (CCR), pero se advierte, a la vez, sobre la falta de definición de su verdadera función y el escaso recurso disponible en el Reino Unido (RU). En ese país la FDG-PET es utilizada en la actualidad sólo para confirmar recurrencias de CCR.

Los investigadores afirman que en el RU se diagnostican anualmente alrededor de 35 000 casos de CCR y que 16 100 fallecen. El pronóstico global de esta neoplasia ha mejorado significativamente en los últimos 5 años, aunque existen diferencias geográficas en las tasas de supervivencia: es superior al 57% a los 5 años en los países nórdicos, de alrededor del 51% en el RU y de 65.5% en los EE.UU. Esa tasa varía además en relación con el estadio de Duke, en el RU es del 83% para el estadio A, de 64% para el estadio B, de 38% para el C y de 3% para el D.

Los expertos exponen que las técnicas quirúrgicas actuales que incluyen la escisión total del mesorrecto y la quimioterapia adyuvante permiten la curación de los pacientes con enfermedad localizada. Además, el uso de agentes quimioterápicos como el oxaliplatino y el irinotecán, así como las nuevas terapias dirigidas con bevacimab y cetuximab ha mejorado el pronóstico en la enfermedad metastásica, permitiendo supervivencias de hasta 20 meses. Asimismo, un porcentaje de enfermos con metástasis pueden actualmente curarse con la resección quirúrgica.

Esta expansión de las opciones terapéuticas para el CCR requiere el desarrollo de técnicas de imágenes más sensibles. En los cánceres de recto, ejemplifican, son necesarias imágenes detalladas de la enfermedad local que permitan decidir la aplicación o no de radioquimioterapia preoperatoria. Del mismo modo, antes de proceder a la resección de una metástasis, es imperativo un mapeo preoperatorio preciso.

En este artículo los autores exponen los usos actuales de la PET para decidir conductas en pacientes con CCR y analizan nuevas indicaciones en las que esta tecnología podría aplicarse. Se discute, su costo-eficacia.

#### FDG-PET integradas

Los autores señalan que la TC demuestra con precisión los cambios anatómicos en los enfermos oncológicos. La FDG-PET aporta, además, información funcional que permite detectar enfermedad neoplásica en sitios inesperados, con estructura morfológica normal, por lo que puede ser pasada por alto en otros estudios de imágenes. La resolución de los sistemas PET actuales tiene un límite de detección de 5-8 mm. Además, ciertos tumores como los gliomas y los adenocarcinomas mucinosos tienen una captación limitada de la FDG, por lo que pueden dar falsos negativos. Por el contrario, puede haber falsos positivos en presencia de infecciones, de inflamación crónica o de enfermedades granulomatosas.

La FDG-PET está limitada en su capacidad de dar detalles anatómicos con buena resolución, lo que disminuye su especificidad. La fusión computarizada de las imágenes de la FDG-PET y de la TC efectuadas por separado puede verse dificultada por variaciones en la posición del paciente o la distribución del gas abdominal. La aparición de cámaras que ejecutan en forma integrada la PET representa un avance tecnológico importante dado que permite el registro exacto y simultáneo de la información anatómica y funcional en un lapso de 30 a 40 minutos.

En un estudio llevado a cabo por Even-Sapir y col., la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo y la exactitud diagnóstica de la TC/FDG-PET para la detección de recurrencias pelvianas de CCR en 62 casos fue de 98%, 96%, 90%, 97% y 93%, respectivamente, en comparación con 82%, 65%, 73%, 75% y 74%, en igual orden, obtenidos con la PET.

#### El uso de PET en el CCR

No hay pruebas en favor del uso de la TC/FDG-PET para la estadificación de todos los pacientes con CCR. Las indicaciones emergentes en las que la inclusión de tal técnica podría alterar la conducta preoperatoria son el cáncer de recto y la enfermedad metastásica potencialmente resecable.

#### Estadificación del cáncer de recto

La estadificación preoperatoria es particularmente importante en el cáncer de recto, ya que a partir de ella se define la necesidad de tratamiento neoadyuvante, el tipo de cirugía a efectuar y la preservación del esfínter.

Actualmente, tal estadificación depende de la combinación de la TC, la resonancia magnética nuclear (RMN) y la ultrasonografía endorrectal (USE) en función del acceso a los distintos métodos.

La *European Society of Medical Oncologists* ha establecido que la estadificación del cáncer de recto debería incluir una radiografía de tórax, una TC o una RMN o una ecografía hepática, una USE para los tumores tempranos y una RMN rectal para seleccionar los pacientes que requerirán tratamiento preoperatorio.

La TC permite determinar la invasión local y a distancia del tumor, mientras que la RMN facilita una imagen en detalle de la pared rectal, dato imprescindible para decidir la resecabilidad o la necesidad de terapia neoadyuvante. La USE tiene una precisión del 80-90% para la estadificación local pero no permite detectar focos metastáticos en la fascia mesorrectal. La RMN, en cambio, no es óptima para el diagnóstico de invasión ganglionar, pero puede establecer la infiltración del esfínter y la distancia mínima entre el tumor y la fascia mesorrectal, dato fundamental si se tiene en cuenta que los índices de recurrencia local de los tumores T1-T3 son bajos cuando la escisión total del mesorrecto consigue márgenes libres.

Los autores refieren que algunos estudios han sugerido que la TC/FDG-PET puede agregar información a la estadificación de estos tumores, sobre todo en lo referente al compromiso de los ganglios pelvianos (inguinofemorales o ilíacos).

#### **Tratamiento neoadyuvante del cáncer de recto**

Se ha demostrado que la radioterapia y la radioquimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) pueden mejorar el control de la enfermedad local y prolongar la supervivencia en comparación con la cirugía como único recurso. Por tal motivo, dicha estrategia constituye, en la actualidad, el tratamiento estándar internacional para los tumores de recto avanzados (T3, T4 o con ganglios positivos).

Aunque no hay evidencia establecida, algunos estudios con bajo número de pacientes han sugerido que la TC/FDG-PET puede contribuir a una estadificación preoperatoria más exacta en los pacientes con cáncer de recto y determinar un cambio en la conducta terapéutica en hasta un 30% de los casos.

#### **PET/colonoscopia por TC**

Los expertos afirman que la falta de datos funcionales en los pacientes estadificados mediante TC o RMN, sumada a la dificultad para la estadificación correcta en presencia de colonoscopias incompletas ha promovido la evaluación de la FDG-PET y la colonoscopia virtual combinadas. Dicha combinación, aseguran, permite establecer con más exactitud el estadio TNM, principalmente por la definición del T.

En un estudio que incluyó 47 pacientes con 50 lesiones, el estadio TNM fue correctamente determinado por la combinación FDG-PET/colonoscopia virtual en el 74% de los casos, en comparación con el 64% logrado con TC/FDG-PET y el 52% con TC sola.

#### **Estadificación preoperatoria previa a la metastasectomía**

Dos metanálisis demostraron la alta sensibilidad y especificidad de la FDG-PET para la evaluación de metástasis hepáticas y extrahepáticas. El impacto de agregar esta técnica a la TC fue investigado por Scott y col. en un estudio prospectivo que incluyó 98 pacientes. La PET identificó 82 sitios adicionales de enfermedad en 43 casos en los que la TC había hallado 223 lesiones.

En opinión de los expertos, el agregado de FDG-PET puede determinar un cambio en la conducta terapéutica en hasta el 49% de los enfermos que son evaluados para la resección de una metástasis aparentemente única.

#### **Planificación de la radioterapia**

Se demostró que la FDG-PET determinó el cambio de la conducta en un 27% de los casos, como resultado de la detección de metástasis ocultas ganglionares o a distancia, por lo que fue necesario, en esos casos, variar la dosis de radiación a utilizar.

#### **Evaluación de la respuesta**

##### **Predicción de la respuesta a la terapia neoadyuvante**

En un trabajo efectuado por Denecke y col., en 23 pacientes con cáncer de recto T3-T4 sometidos a

radioquimioterapia neoadyuvante, la sensibilidad de la FDG-PET para identificar la respuesta fue del 100% (en comparación con el 54% de la TC y el 71% de la RMN) y su especificidad del 60% (TC 80% y RMN 67%) de allí su potencial papel en el cálculo de la supervivencia y la toma de decisiones de cirugía complementaria.

#### **Evaluación de la respuesta a la ablación por radiofrecuencia**

Esta es una indicación emergente de la TC/FDG-PET, pero todavía se requieren más estudios que aporten pruebas. Según explican, la TC con contraste y la RMN no resultan confiables en las semanas posteriores a la ablación por radiofrecuencia de las metástasis hepáticas debido a que el daño capilar que induce la técnica no permite distinguir el tumor residual de las hemorragias. Las células hepáticas ablacionadas no pueden captar la <sup>18</sup>F-FDG, por lo que la lesión tratada aparece como un área de fotopenia en la TC/FDG-PET. Esto permite la identificación temprana de la enfermedad residual tras la ablación por radiofrecuencia, para aplicar nuevas sesiones en los casos necesarios.

#### **Detección de enfermedad residual o recurrente**

Los expertos afirman que la detección precisa de las recurrencias del CCR es vital dado que actualmente es posible la resección curativa en una proporción de pacientes con metástasis. No existen aún pruebas que avalen el uso rutinario de la TC/FDG-PET; sin embargo, el NICE la recomienda para investigar enfermedad residual o la sospecha de recurrencias. Los pacientes con antígeno carcinoembrionario en aumento y una TC no concluyente deberían ser evaluados con TC/FDG-PET (o FDG-PET, de no contarse con aquélla).

#### **Costo-eficacia de la PET en el CCR**

Pocos estudios han analizado este tema. Un grupo francés evaluó la estadificación de pacientes con CCR y metástasis hepáticas utilizando un modelo de toma de decisiones y encontró que la combinación de TC/FDG-PET fue la estrategia más costo-eficaz, habiendo, además, evitado la cirugía exploradora en el 6.1% de los pacientes.

Otro estudio estadounidense concluyó que la inclusión de la FDG-PET en la evaluación prequirúrgica en pacientes con metástasis hepáticas permitió una reducción de costos y de morbilidad sustanciales.

#### **Conclusión**

Las pruebas actuales sugieren que la TC/FDG-PET tiene un papel establecido para la toma de decisiones en los pacientes con CCR, principalmente para la detección de enfermedad residual o recurrente y en la evaluación preoperatoria de las resecciones de metástasis. En la medida en que mejore el acceso a esta tecnología, concluyen los autores, es posible que otras funciones emergentes, como la estadificación del cáncer de recto, la planificación de la radioterapia y la evaluación de la respuesta a la terapia se generalicen.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/fresiic.php/104884](http://www.siicsalud.com/dato/fresiic.php/104884)



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

## 2 - Prevalencia de la Esofagitis Eosinofílica en Adultos luego de la Endoscopia Digestiva Alta: Estudio Prospectivo

Ganesh R, Perry J, Osgard E

Walter Reed Army Medical Center, Washington, EE.UU.

[Prevalence of Eosinophilic Esophagitis in an Adult Population Undergoing Upper Endoscopy: A Prospective Study]

**Clinical Gastroenterology and Hepatology** 7(4):420-426, Abr 2009

*La prevalencia de esofagitis eosinofílica en adultos, calculada luego de realizar una endoscopia digestiva alta, es del 6.5%.*

La esofagitis eosinofílica (EE) fue descrita en 1978 y es una de las causas de disfagia en los adultos. Se cree que la EE se produce como consecuencia de una reacción alérgica a ciertos alimentos o a alérgenos presentes en el aire. Las características endoscópicas de esta enfermedad incluyen desde una mucosa sin lesiones hasta la presencia de surcos longitudinales, anillos y estenosis.

El diagnóstico de esta entidad se realiza sobre la base de la detección de eosinófilos en la mucosa esofágica (más de 15 a 30 por campo de alta resolución) aunque, de acuerdo con algunos autores, deberían considerarse no sólo las características histológicas sino también las manifestaciones clínicas.

Se comunicó una prevalencia de EE de 0.4% en una población europea asintomática y se cree que la prevalencia en los pacientes con disfagia es de 10% a 15%. No existen datos de la prevalencia de esta enfermedad en personas con síntomas como pirois, dolor torácico o vómitos.

El objetivo de este estudio prospectivo fue determinar la prevalencia de EE en pacientes ambulatorios que se realizaron una endoscopia digestiva alta y, además, identificar los factores clínicos y endoscópicos asociados con esta entidad.

### Métodos

Se incluyeron de manera consecutiva todos los pacientes que se realizaron una endoscopia digestiva alta programada entre marzo y septiembre de 2007. Se excluyeron aquellos con diagnóstico de EE, gastroenteritis eosinofílica, enfermedad de Crohn, trastornos de la coagulación, várices esofágicas y las embarazadas.

Los pacientes respondieron un cuestionario sobre la intensidad y la frecuencia de cada uno de los 8 síntomas considerados y se calculó un puntaje de 0 a 9 para cada síntoma y luego otro puntaje general de 0 a 72. Los síntomas investigados fueron disfagia, pirois, eructos, dolor torácico, regurgitaciones, presencia de síntomas nocturnos que despiertan al paciente, náuseas y dolor abdominal.

Otros datos considerados fueron las características demográficas de los individuos, el antecedente de asma o de dermatitis atópica y el consumo de inhibidores de la bomba de protones.

Se realizó un mínimo de 12 biopsias a cada paciente (4 del sector proximal del esófago, 4 del distal, 2 del estómago y 2 del duodeno, para descartar gastroenteritis eosinofílica). Se consideró que el paciente presentaba EE si se encontraban 20 o más eosinófilos por campo de alta resolución en el sector proximal del esófago o en el distal; también se registró la presencia de abscesos eosinofílicos, edema, signos de desgranulación y elongación de las papilas de la lámina propia.

### Resultados

En total, 656 pacientes se realizaron una endoscopia digestiva alta entre marzo y septiembre de 2007, de ellos se enrolaron 400 y 385 completaron el estudio.

Con respecto a la edad de los pacientes enrolados, la mediana fue 50 años con un rango de 19 a 92 años; el 50.3% de estos pacientes era de sexo masculino, y el 55.3%, de origen caucásico.

Las indicaciones más frecuentes para realizar la endoscopia fueron enfermedad por reflujo gastroesofágico (23.8%), dolor abdominal (15.3%) y disfagia (15%); otras indicaciones menos frecuentes fueron anemia, dispepsia, metaplasia de Barrett, náuseas y dolor torácico.

Un total de 25 pacientes presentaron criterios histológicos de EE, por lo que la prevalencia resultó de 6.5%.

Los pacientes con EE eran más jóvenes que aquellos sin EE (la mediana de edad fue de 41 años, con un intervalo de 27 a 92 años entre los pacientes con EE). El 80% de los individuos con EE eran de sexo masculino, mientras que sólo el 48.1% de los pacientes sin la enfermedad eran varones.

El antecedente de asma fue más frecuente entre los enfermos con EE que entre los individuos sin esta entidad (32% y 10.8%, respectivamente). El antecedente de dermatitis, alergias estacionales, enfermedad por reflujo gastroesofágico, enfermedad ulcerosa péptica y el consumo de inhibidores de la bomba de protones fue similar en todos los pacientes, independientemente de la EE.

Con respecto a los síntomas, la disfagia estaba presente en el 64% de los pacientes con EE y en el 38.1% de los individuos sin esta enfermedad; con respecto al resto de los síntomas evaluados, no se observaron diferencias significativas entre los pacientes.

Entre los pacientes con EE, el 52% presentaba anillos esofágicos; el 48%, surcos esofágicos; el 28% tenía estenosis, y el 20%, placas. Entre los sujetos sin EE, el 5.8% presentaba anillos; 5.3%, surcos; 9.2% tenía estenosis, y 2.5% tenía placas.

Además, entre los pacientes con algún signo endoscópico típico de EE, el 30.5% tenía EE, mientras que entre los individuos sin estos signos, sólo el 2.1% tenía la enfermedad. La presencia de uno solo de los signos endoscópicos tuvo una sensibilidad de 72% y una especificidad de 88.6%.

Al realizar el análisis de regresión logística se observó que el antecedente de asma bronquial, el sexo masculino y la presencia de anillos esofágicos eran los factores que se asociaban de manera significativa con la EE.

Con respecto a la distribución de los eosinófilos en el esófago, 9 de 25 pacientes con EE presentaban menos de 20 por campo de alta resolución en el sector proximal y 5 de 25 tenían menos de 20 por campo de alta resolución en el sector distal.

Los abscesos eosinofílicos, la desgranulación y la elongación de las papilas de la lámina propia fueron más frecuentes en los pacientes con EE comparados con los individuos sin esta enfermedad. De los 25 enfermos con EE, 15 eran caucásicos y 10, afroamericanos; es importante mencionar que la presencia de anillos y surcos esofágicos fue más frecuente entre los de raza blanca.

### Discusión

La prevalencia de EE en la población estudiada fue del 6.5%, y en los pacientes con disfagia fue del 10%; este último porcentaje es similar al comunicado por otros autores.

El análisis de regresión logística reveló que el antecedente de asma bronquial, el sexo masculino y la presencia de anillos esofágicos fueron los factores que se asociaron de manera significativa con la EE.

La asociación del asma bronquial con la EE sugiere que los mismos alérgenos del aire que activan los mastocitos en la vía aérea de los sujetos asmáticos podrían ser deglutidos y estimular también un proceso inmunitario en el esófago.

La asociación entre la EE y el sexo masculino se demostró en varios estudios retrospectivos, tanto en pacientes adultos

como en pediátricos; en el presente trabajo, el 80% de los pacientes con EE eran hombres.

La mayoría de las personas con EE (18 de 25) tenía uno de los signos endoscópicos clásicos (anillos esofágicos, surcos longitudinales, placas blanquecinas y estenosis); aunque ninguno de estos signos es patognomónico de EE, la presencia de múltiples anillos esofágicos parece ser predictiva de esta entidad. La presencia de al menos uno de los signos endoscópicos clásicos de EE tuvo una sensibilidad de 72%, una especificidad de 88.6% y un valor predictivo negativo de 97.9% en la población estudiada.

En cuanto a la distribución de los eosinófilos en el esófago, el 36% de los pacientes con EE presentaba menos de 20 por campo de alta resolución en el sector proximal y el 20% tenía menos de 20 por campo de alta resolución en el sector distal; estas observaciones sugieren una afección del esófago "en parches". Es importante, entonces, realizar múltiples biopsias del esófago tanto en su sector proximal como en su sector distal para evitar resultados falsos negativos.

La presencia de eosinófilos en el esófago siempre es anormal; los autores comunicaron que 51 pacientes (14.1%) presentaban entre 1 y 19 eosinófilos por campo de alta resolución, los cuales podrían presentar una EE temprana o enfermedad por reflujo gastroesofágico. Es importante mencionar que es sumamente infrecuente que los pacientes con enfermedad por reflujo presenten más de 20 eosinófilos por campo de alta resolución.

Los investigadores reconocen que la definición histológica de EE puede considerarse una limitación del estudio dado que el valor considerado por los autores de otros estudios varía de más de 15 a más de 30, por lo que se propone tener en cuenta no sólo la histología sino también las características clínicas y endoscópicas de cada paciente. Si en el presente estudio se hubiese considerado un valor de corte de eosinófilos mayor de 15 por campo (tal como propone la *American Gastroenterological Association*), la prevalencia hubiese sido de 7.3%.

Los autores concluyen que la EE es una entidad no conocida por completo y que es necesario realizar nuevos estudios que permitan caracterizarla totalmente.

 Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/104883](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/104883)

### 3 - El Consumo de Alcohol y el Riesgo de Adenocarcinoma y de Carcinoma Espinocelular del Esófago

Pandeya N, Williams G, Whiteman D y colaboradores

Queensland Institute of Medical Research; The University of Queensland, Brisbane, Australia

[*Alcohol Consumption and the Risks of Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus*]

**Gastroenterology** 136(4):1215-1224, Abr 2009

*El riesgo de carcinoma espinocelular esofágico se incrementa significativamente en los sujetos que beben más de 170 g de alcohol a la semana. En relación con los adenocarcinomas, no parece haber una asociación entre su aparición y el consumo de alcohol.*

Los carcinomas de esófago son la sexta causa de muerte por cáncer en todo el mundo. Entre ellos, los adenocarcinomas han incrementado su incidencia en los

países de Occidente. La mortalidad por todos los subtipos es extremadamente alta.

Los autores sugieren que los cambios en la incidencia y en la distribución de estas neoplasias podrían ser expresión de una variación en la exposición a los factores causales.

La *International Agency for Research on Cancer* clasifica el alcohol como un carcinógeno tipo 1. La ingesta de grandes cantidades se asocia al incremento del riesgo de carcinoma espinocelular (CE). La información sobre su relación con el adenocarcinoma esofágico (AE) y el adenocarcinoma de la unión gastroesofágica (AUGE) es contradictoria: mientras algunos autores descartan la asociación, otros consideran que aumenta significativamente el riesgo.

En este trabajo, se comparan los efectos de distintos patrones de consumo de alcohol sobre el riesgo de CE, AE y AUGE.

#### Material y métodos

Se utilizaron datos de un estudio nacional de casos y controles sobre cáncer de esófago llevado a cabo en Australia. Se estudiaron individuos de 18 a 79 años con cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica con confirmación histológica, diagnosticados entre 2002 y 2005.

En total, 1 577 pacientes fueron invitados a participar. De ellos, 1 102 completaron los cuestionarios requeridos. Ocho sujetos fueron excluidos por no haberse confirmado el diagnóstico en la revisión histológica. Presentaban AE 365, 426 tenían AUGE y 303, CE.

Los controles fueron seleccionados al azar a partir del padrón electoral de Australia y clasificados por grupos etarios de 5 años y por estado de residencia para ser pareados con los casos. De los 3 258 potenciales controles, el 55% aceptó la invitación a participar y 1 580 en total (51%) contestaron los cuestionarios.

Todos los participantes respondieron un cuestionario con referencia a su nivel educativo, estado de salud general, consumo de tabaco, frecuencia de síntomas como pirosis y regurgitación ácida y consumo de aspirinas en los 5 años previos. Se consignó el peso y la talla de cada uno para calcular el índice de masa corporal.

Se interrogó a los participantes si eran consumidores activos de alcohol, si habían consumido anteriormente y abandonado el hábito o si eran abstemios. Para los consumidores de alcohol se consignó la edad en la que iniciaron el consumo y la edad en que lo abandonaron (en los casos pertinentes). Se les preguntó también sobre el número de tragos que consumían habitualmente cada semana, y en forma separada para 6 clases de bebidas alcohólicas: cerveza con bajo contenido de alcohol, cerveza, vino blanco, vino tinto, oporto/jerez y bebidas de alta graduación. La ingesta semanal de cada tipo de bebida fue expresada en una escala numérica de 0 a 28 o más tragos semanales.

Se definió como "trago" una botella pequeña o una lata de cerveza, un vaso mediano de vino, un vaso pequeño de oporto/jerez o una medida de bebida blanca o licor.

Para cada franja etaria (20 a 29 años, 30 a 49 y mayores de 50) se calculó la ingesta de alcohol promedio semanal para cada tipo de bebida multiplicando el número promedio de ingestas semanales por la cantidad de alcohol contenido en el volumen consumido expresado en gramos. Se consideraron los siguientes porcentajes de alcohol para cada tipo de bebida: 2.1 g, 3.8 g, 8.3 g, 9.6 g, 14.1 g y 29.3 g por cada 100 ml de cerveza con bajo contenido de alcohol, cerveza habitual, vino blanco, vino tinto, oporto/jerez y bebidas de alta graduación, respectivamente.

La ingesta total semanal de cada franja etaria fue sumada para obtener el consumo total de alcohol durante toda la vida. Este valor dividido por el número de semanas transcurridas a

partir de los 20 años de edad permitió obtener el consumo promedio semanal de alcohol.

Los autores efectuaron un análisis de regresión logística ajustado por los distintos factores de confusión: edad, sexo, nivel educativo, hábito de fumar, índice de masa corporal un año antes del diagnóstico o al ingreso al estudio para los controles, frecuencia de los síntomas de reflujo gastroesofágico en los 10 años previos y del consumo de aspirina en los 5 años previos.

El riesgo de cáncer de esófago fue evaluado en relación con la categoría de referencia: individuos que nunca habían consumido alcohol. Así, los participantes fueron clasificados de acuerdo con el consumo promedio total de alcohol en: abstemios, ingesta menor de 10 g/semana, entre 10 y 69.9 g/semana, de 70 a 209.9 g/semana, de 210 a 419.9 g/semana y más de 420 g/semana.

## Resultados

Las características de casos y controles difirieron en los siguientes aspectos: hubo una mayor proporción de fumadores y de pacientes con antecedente de reflujo gastroesofágico entre los casos y hubo una mayor prevalencia de obesidad y de sobrepeso en los portadores de AE y AUGÉ en comparación con los controles y los portadores de CE.

Entre los controles, un 6% de los hombres y un 21% de las mujeres eran abstemios. Entre los bebedores, la ingesta semanal promedio durante toda la vida fue de 127 g para los hombres y de 41 g para las mujeres. La bebida consumida en mayor medida por los hombres fue cerveza. Las mujeres bebieron vino en mayor proporción.

Los autores estimaron el riesgo de cáncer en relación con la ingesta promedio de alcohol semanal como una función lineal y de regresión no lineal.

No encontraron pruebas de un efecto de la ingesta de alcohol sobre el AE ni el AUGÉ. En cambio, hallaron una relación no lineal estadísticamente significativa entre el consumo de alcohol y el riesgo de CE.

Tras haber fijado un punto de corte en 170 g/semana de alcohol a partir del modelo estadístico, se observó que en los sujetos que consumían una cantidad de alcohol inferior a ese punto, no existía asociación la enfermedad. Por el contrario, por encima de ese valor, encontraron un aumento del riesgo de CE del 3% por cada 10 g de incremento del consumo de alcohol por semana.

Al combinar dicho hallazgo con el hábito de fumar, los autores observaron que el riesgo de CE se incrementaba en la proporción antedicha en los no fumadores (*odds ratio* [OR] 1.03) y en 8% entre los fumadores (OR 1.08). Entre los ex fumadores, el riesgo se reducía en 6% por cada 10 g de consumo de alcohol por semana en los que habían tomado más de 170 g/semana.

Los autores no encontraron asociación alguna entre la ingesta de cerveza y el riesgo de AE ni de AUGÉ. En cambio, el consumo de cerveza se asoció en forma lineal con el CE con un aumento del riesgo del 5% por cada 10 g/semana de incremento. Para el vino, el oporto/jerez y las bebidas de mayor graduación se observaron asociaciones no lineales significativas entre la cantidad promedio ingerida por semana y la aparición de cada tipo de cáncer.

El riesgo de AE, de AUGÉ y de CE fueron bajos entre aquellos con un consumo de jerez o licor menor de 10 g/semana y un consumo de vino menor de 90 g/semana. Los consumos superiores incrementaron en forma significativa el riesgo de CE pero no el de AE ni el de AUGÉ.

En comparación con los abstemios, los que habían ingerido más de 170 g/semana tuvieron un OR de presentar CE de 2.27. El riesgo aumentó en más de 4 veces en aquellos

bebedores que superaron una ingesta de alcohol de 420 g/semana (OR 4.7). No se halló un incremento del riesgo de AE ni de AUGÉ entre los bebedores, aun con ingestas superiores al valor de corte. Además, el riesgo de CE entre los bebedores se incrementó significativamente entre los fumadores.

## Discusión

Los autores afirman que no encontraron relación entre la ingesta de alcohol y un mayor riesgo de AE ni de AUGÉ. En cambio, hallaron una relación no lineal significativa entre dicha ingesta y el riesgo de CE de esófago. Tal asociación, sin embargo, no fue evidente cuando el consumo total de alcohol fue menor de 170 g/semana. El aumento del riesgo fue verificable en forma lineal con consumos superiores a ese valor de corte.

Una de los aspectos más importantes de su estudio fue la numerosa población estudiada, se analizaron los distintos tipos de bebidas alcohólicas para no omitir efectos específicos de algunos de ellos. No obstante, una limitación del estudio sería la relativamente baja participación de los controles, lo que podría haber introducido un sesgo de selección.

Los autores se cuestionan si la baja cantidad de casos de cáncer de esófago en los individuos que refieren un bajo consumo de vino es, en realidad, un efecto causal o si existen otros factores de confusión no detectados que puedan explicar tal relación. Sugieren que podría haber un efecto biológico, dado que también se ha demostrado en los individuos con ese hábito, un bajo riesgo de cáncer de pulmón y de otras neoplasias. Se ha especulado, informan, que ciertos constituyentes del vino, como el resveratrol, podrían brindar cierta protección contra ciertos carcinógenos.

En ese contexto, los autores se preguntan cuál debería ser la recomendación en relación al consumo de alcohol. En los niveles que las normas estadounidenses recomiendan (hasta 140 g/semana), no encontraron un aumento del riesgo del cáncer de esófago. En otros países, como el Reino Unido, con normas más permisivas, los individuos podrían estar en una situación de mayor riesgo de contraer CE.

En este trabajo se halló un incremento significativo del riesgo de CE esofágico en los sujetos que refirieron haber bebido alcohol en una cantidad superior a 170 g/semana. Para el consumo de cerveza, el riesgo incrementado se presentó independientemente de la cantidad consumida. Para las otras bebidas alcohólicas, el aumento del riesgo se observó con los consumos altos pero no con los de menor cuantía. En relación con los adenocarcinomas, no se halló una asociación entre su aparición y la ingesta de alcohol.

 Información adicional en [www.sicialud.com/dato/resiic.php/104857](http://www.sicialud.com/dato/resiic.php/104857)

#### 4 - Las Dosis Bajas de Aspirina Afectan la Mucosa del Intestino Delgado: Resultados de un Estudio Piloto con una Evaluación Multidimensional

Smecuol E, Pinto Sánchez M, Lanás A y colaboradores

Hospital de Gastroenterología "Dr. Carlos Bonorino Udaondo", Buenos Aires, Argentina; Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud CIBERehd, Zaragoza, España

[*Low-Dose Aspirin Effects the Small Bowel Mucosa: Results of a Pilot Study with a Multidimensional Assessment*]

**Clinical Gastroenterology and Hepatology** 7(5):524-529, May 2009

*Las dosis bajas de aspirina se asocian con alteraciones en la mucosa del intestino delgado, lo cual puede tener graves consecuencias.*

El ácido acetilsalicílico (AAS) es un antiagregante plaquetario que se utiliza en todo el mundo para prevenir la isquemia, el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular.

Además de los efectos nocivos de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en la mucosa gástrica, el 50% a 70% de los consumidores de estos fármacos puede presentar lesiones a nivel gastrointestinal bajo. Las lesiones causadas por los AINE en el intestino delgado son difíciles de evaluar y se han utilizado pruebas indirectas tales como la determinación de calprotectina fecal (un marcador de inflamación) o las pruebas para investigar la permeabilidad intestinal. El uso de la cápsula endoscópica permite, en la actualidad, detectar lesiones macroscópicas en la mucosa del intestino delgado.

El objetivo del presente estudio fue establecer si la administración de dosis bajas de AAS durante un período corto puede afectar al intestino delgado; el estudio fue prospectivo y se utilizó la determinación de calprotectina fecal, las pruebas de permeabilidad intestinal y la cápsula endoscópica.

##### Materiales y métodos

Se incluyeron voluntarios sanos de 18 a 70 años. Se excluyeron los sujetos con enfermedades gastrointestinales (úlceras, enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad celíaca) y aquellos que habían consumido AAS o AINE durante las 2 semanas previas o que habían usado estas drogas en forma continua o intermitente. Además, se excluyeron los individuos hipersensibles al AAS o al esomeprazol y los que habían consumido sucralfato, antiácidos o inhibidores de la secreción ácida durante, al menos, las 4 semanas previas. Las embarazadas tampoco se incluyeron en el estudio.

Todos los participantes realizaron inicialmente una determinación de calprotectina fecal y una prueba para evaluar la permeabilidad gástrica e intestinal (con sucrosa y lactulosa/manitol). La determinación de calprotectina se realizó en una muestra de materia fecal y el valor de corte utilizado fue  $> 50 \mu\text{g/g}$  de materia fecal. La prueba de permeabilidad se realiza con una solución acuosa de sucrosa, lactulosa y manitol.

El estudio inicial del intestino delgado mediante la cápsula endoscópica no debía poner de manifiesto lesiones en la mucosa, aunque es importante mencionar que la presencia de linfangiectasias aisladas, hiperplasia nodular linfóide o angiodisplasia no se consideró criterio de exclusión.

Todos los participantes recibieron 100 mg de AAS con cubierta entérica por día y 20 mg de esomeprazol dos veces por día por vía oral y durante 14 días. El día 14, y dentro de las 2 horas de haber consumido las últimas dosis de los fármacos, se repitieron todos los estudios. El tiempo de monitoreo con la cápsula endoscópica fue de 8 horas y las imágenes fueron evaluadas por dos endoscopistas en forma ciega.

Para determinar la magnitud de las lesiones intestinales se utilizó la siguiente clasificación: mucosa normal (categoría 0), mucosa con petequias o máculas rojas (categoría 1), presencia de 1 a 4 erosiones (categoría 2), presencia de más de 4 erosiones (categoría 3) y mucosa con grandes erosiones o úlceras (categoría 4).

##### Resultados

Se incluyeron 20 voluntarios sanos, de los cuales 13 eran mujeres. La media de edad de los participantes fue 39 años (intervalo 19-64 años).

El valor de la concentración de calprotectina fecal aumentó después de la administración de AAS; 3 individuos mostraron una excreción aumentada (uno de ellos presentaba un valor elevado antes de recibir aspirina).

La proporción lactulosa/manitol aumentó luego de la administración de AAS, pero esta diferencia no resultó significativa; 2 individuos tenían proporciones lactulosa/manitol iniciales por encima del valor normal y 10 sujetos presentaron valores anormales luego de la administración de AAS. La excreción urinaria de sucrosa (mediana) aumentó significativamente luego de la ingesta de AAS; la excreción de sucrosa luego de la administración de AAS resultó mayor que la normal en 2 sujetos.

Con respecto al empleo de la cápsula endoscópica, ésta permitió visualizar la totalidad del intestino delgado en todos los individuos. Existió un excelente acuerdo entre los dos endoscopistas que evaluaron las imágenes.

Luego de 2 semanas de uso de AAS, el 50% de los sujetos presentó lesiones (petequias en 6 casos, erosiones en 3 y úlceras en 1). Con respecto a los distintos segmentos intestinales, el yeyuno estaba afectado en 6 individuos, el ileon en 1 y el yeyuno-ileon en 3.

No se observó correlación significativa alguna entre los valores de la calprotectina fecal y de las pruebas de permeabilidad ni de éstos con las lesiones intestinales detectadas por la cápsula endoscópica luego de la ingesta de AAS.

##### Discusión

La presente investigación fue realizada con el propósito de establecer, mediante pruebas funcionales y estudios por imágenes, si la administración de dosis bajas de aspirina durante un período corto, afecta al intestino delgado. De acuerdo con los resultados observados, las dosis bajas de AAS pueden afectar el intestino delgado en algunos pacientes.

Mediante la cápsula endoscópica se demostró que la mitad de los pacientes presentaba lesiones mucosas y, aunque la mayoría eran leves, se observaron úlceras con signos de sangrado en uno de los participantes. La proporción de sujetos con lesiones macroscópicas es similar a la comunicada por otros autores con el uso de naproxeno o diclofenac de liberación lenta durante períodos cortos (55% y 68%, respectivamente).

Los autores sostienen que las dosis bajas de aspirina pueden producir inflamación intestinal, dado que observaron un aumento significativo de las concentraciones medias de calprotectina fecal luego del consumo de esta droga. Sin embargo, sólo 3 individuos presentaron un nivel de calprotectina superior al normal después del uso de AAS.

En cuanto a los estudios de permeabilidad, se observó que la proporción lactulosa/manitol media no aumentó significativamente luego del consumo de aspirina, aunque 10 individuos presentaron una permeabilidad aumentada por encima del valor de corte. Por otra parte, la excreción urinaria de sucrosa aumentó significativamente, lo cual sugiere que, a pesar de la cubierta entérica y del consumo concomitante de esomeprazol, la aspirina afecta la mucosa gastroduodenal.

Las lesiones gastrointestinales causadas por la aspirina resultan tanto de sus efectos locales como de la inhibición sistémica de la síntesis de las prostaglandinas protectoras de la mucosa. Los autores sostienen que las formas farmacéuticas del AAS, como la de liberación lenta o con cubierta entérica, facilitarían la producción de lesiones distales.

Los resultados del presente estudio plantean que el daño del intestino delgado causado por el AAS podría explicar algunos de los casos de anemia, hipoalbuminemia o síntomas digestivos en las personas que consumen esta droga. Los investigadores reconocen que el estudio se realizó con pocos pacientes, jóvenes y sanos y durante un período corto; por lo tanto, las conclusiones no pueden generalizarse y considerarse en el caso de los pacientes añosos que consumen aspirina en forma crónica.

### Conclusiones

Los resultados de este estudio piloto sugieren que el uso de dosis bajas de AAS por períodos cortos puede afectar el intestino delgado. Es necesario realizar estudios con un número mayor de pacientes para determinar la magnitud de esta afección y plantear estrategias para reducir la aparición de efectos adversos en los pacientes que deben recibir tratamiento con antiagregantes plaquetarios.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/104856](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/104856)

## 5 - El Cumplimiento de las Normas de la Mejor Práctica en Dispepsia: Una Encuesta que Compara a los Especialistas en Dispepsia con los Gastroenterólogos Generales y con los Médicos de Atención Primaria

Spiegel B, Farid M, Esrailian E y colaboradores

VA Greater Los Angeles Healthcare System; David Geffen School of Medicine at UCLA; Los Angeles, EE.UU.

[Adherence to Best Practice Guidelines in Dyspepsia: A Survey Comparing Dyspepsia Experts, Community Gastroenterologists and Primary-Care Providers]

**Alimentary Pharmacology & Therapeutics** 29(8):871-881, Abr 2009

*Comparan el cumplimiento de las normas de la mejor práctica en dispepsia de los especialistas en esta entidad con el de los gastroenterólogos generales y el de los médicos de atención primaria.*

La dispepsia puede alterar significativamente la calidad de vida de los individuos y es el motivo de la consulta en el 4% y el 20% de las visitas a los médicos de atención primaria y a los gastroenterólogos, respectivamente.

El *American College of Gastroenterology* actualizó las normas de diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad en 2005. De acuerdo con estas directrices, los pacientes menores de 55 años con dispepsia no complicada, deberían recibir un tratamiento de prueba con un inhibidor de la bomba de protones (IBP) durante 4 a 8 semanas o realizar una prueba para detectar *Helicobacter pylori* y recibir terapia con antibióticos si la prevalencia de este germen en la comunidad es mayor del 10%.

Por lo tanto, según estas recomendaciones, sólo se debería efectuar una endoscopia digestiva a los individuos menores de 55 años si los síntomas no mejoraron con los antibióticos ni con los IBP. Los pacientes mayores de 55 años, en cambio,

deberían realizarse una endoscopia antes de recibir cualquier otro tratamiento. Es importante que los médicos cumplan con las recomendaciones propuestas en las guías de práctica para lograr un diagnóstico y un tratamiento adecuados mediante el uso apropiado de los recursos.

Entre los factores que influyen en la adhesión a las recomendaciones está el conocimiento que los profesionales de las distintas especialidades tienen de la definición de dispepsia, de la eficacia de identificar y tratar la infección por *H. pylori*, de los riesgos potenciales asociados con el uso de los IBP y de las causas de la dispepsia funcional.

En este sentido, los autores realizaron una encuesta nacional para comparar el cumplimiento de las normativas de la mejor práctica en dispepsia de los especialistas en esta entidad, con el de los gastroenterólogos generales y el de los médicos de atención primaria.

### Métodos

Se creó un cuestionario en línea con el objetivo de evaluar 3 situaciones específicas de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con dispepsia. El primer caso se refería a un individuo de sexo masculino de 44 años, con molestia epigástrica de 12 meses de evolución, sin signos o síntomas de alarma y sin antecedentes de consumo de antiinflamatorios no esteroides (AINE).

El segundo caso se refería a una mujer de 47 años con epigastralgia de 12 meses de evolución, sin signos o síntomas de alarma y con antecedentes de consumo de AINE.

El tercer caso hacía alusión a una mujer de 58 años con molestia epigástrica de 6 meses de evolución, náuseas y distensión, sin antecedentes de consumo de AINE y sin signos o síntomas de alarma.

Las respuestas de los encuestados fueron clasificadas como "apropiadas" o "inapropiadas", según las recomendaciones de las normativas. La encuesta también incluyó preguntas para determinar el conocimiento de los participantes sobre los diferentes aspectos de la dispepsia tales como la localización de los síntomas, las causas de la dispepsia funcional y los efectos adversos potenciales de los IBP.

Se encuestaron 51 especialistas en dispepsia, 300 gastroenterólogos generales seleccionados al azar y 300 médicos de atención primaria, también seleccionados aleatoriamente. Además, se incluyeron 300 enfermeras seleccionadas al azar como grupo control.

### Resultados

Las respuestas de los especialistas en dispepsia, los gastroenterólogos generales, los médicos de atención primaria y las enfermeras concordaban con las recomendaciones de las directrices en un 75%, 73%, 59% y 55%, respectivamente. La diferencia observada entre los especialistas en dispepsia y los gastroenterólogos generales no fue significativa y lo mismo ocurrió entre los médicos de atención primaria y las enfermeras. Si se comparan los resultados de los especialistas y de los gastroenterólogos generales en conjunto con los de los médicos de atención primaria y de las enfermeras en conjunto, se observa una diferencia muy significativa. Se comprobó que, con frecuencia, los médicos de atención primaria definían a la dispepsia incorrectamente, realizaban estudios complementarios no avalados por las recomendaciones tales como ecografía o tomografía, utilizaban pruebas serológicas para detectar *H. pylori*, no realizaban endoscopia a los pacientes mayores de 55 años, administraban tratamiento para la infección por *H. pylori* sin demostrarla previamente y no utilizaban IBP como fármacos de primera elección.

Cuando se evaluó el conocimiento de la localización de los síntomas de dispepsia, se verificó que el 3% de los expertos, el 12% de los gastroenterólogos generales, el 20% de los

médicos de atención primaria y el 15% de las enfermeras señaló que los síntomas se ubican en la mitad inferior del abdomen (de acuerdo con las normativas, éstos se localizan en la mitad superior del abdomen).

Con respecto al conocimiento de las causas de la dispepsia funcional, los expertos fueron quienes afirmaron con menor frecuencia que esta entidad "es una forma de síndrome de intestino irritable", "es producida por ansiedad o por depresión" o "es causada por alteraciones de la motilidad gástrica".

Tanto los médicos de atención primaria como las enfermeras demostraron una mayor preocupación por los efectos adversos potenciales de los IBP tales como la neumonía adquirida de la comunidad, la osteoporosis, la deficiencia de vitamina B12 o la nefritis intersticial, pero no por la colitis por *Clostridium difficile*. El análisis de regresión demostró que los niveles altos de preocupación por los efectos no deseados de los IBP se asociaron con un menor cumplimiento de las recomendaciones.

### Discusión

Los autores sostienen que es importante identificar los factores vinculados con la falta de cumplimiento de las recomendaciones sobre las distintas enfermedades, para mejorar la calidad y rentabilidad del cuidado de la salud de una población.

En el presente estudio, los gastroenterólogos, incluidos los especialistas en dispepsia y los generales, fueron quienes demostraron una adhesión mayor a las recomendaciones, aunque es importante mencionar que en ninguno de los cuatro grupos analizados se observó un cumplimiento de las directrices por el 100% de los encuestados.

Los médicos de atención primaria fueron quienes aplicaban en menor medida las recomendaciones establecidas. Los autores plantean que los gastroenterólogos están mejor entrenados para resolver los casos de dispepsia más graves y más difíciles de tratar.

Con respecto a la definición de "dispepsia", la *American Gastroenterological Association*, el *American College of Gastroenterology* y las guías *Roma III* sostienen que es el dolor abdominal superior recurrente o la molestia sin predominancia de los síntomas de reflujo.

En la presente investigación, el 20% de los médicos de atención primaria manifestó que los síntomas de dispepsia se localizan en la mitad inferior del abdomen. Según los expertos, una definición incorrecta de la dispepsia puede conducir a un tratamiento inadecuado y a la falta de cumplimiento de las recomendaciones.

Por otra parte, la presente investigación revela que los médicos de atención primaria tienen poco conocimiento tanto del diagnóstico como del tratamiento de la infección por *H. pylori*, lo que concuerda con los resultados de investigaciones previas.

El 14% de los médicos de atención primaria sostuvo que indica tratamientos de prueba para esta bacteria sin antes confirmarla y casi la mitad manifestó que el diagnóstico de esta infección se realiza mediante pruebas serológicas y no mediante la prueba del aire espirado o la detección de los antígenos bacterianos en la materia fecal.

Además, los médicos de atención primaria refirieron no diagnosticar y tratar la infección por *H. pylori* como primera medida en los pacientes jóvenes con dispepsia, de las comunidades con una prevalencia alta de este germen.

Las recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de los enfermos con dispepsia no avalan la utilización de estudios complementarios por imágenes, pero sí de la endoscopia en los pacientes mayores de 55 años con síntomas de dispepsia de reciente comienzo. Sin embargo, en el presente estudio sólo el 27% de los médicos de atención primaria manifestó que indica una endoscopia en estas circunstancias;

esto podría deberse a que el cáncer gástrico no es frecuente en EE.UU. y algunos profesionales consideran innecesario realizar una endoscopia en ausencia de síntomas o signos de alarma.

Por otra parte, debería tenerse en cuenta que el cáncer gástrico precoz es curable y que el tratamiento farmacológico de prueba y la realización tardía de la endoscopia digestiva retrasan el diagnóstico.

En cuanto a los IBP, los hallazgos de la presente investigación demuestran que los médicos de atención primaria presentan niveles altos de preocupación por los posibles efectos adversos de estas drogas; el nivel de preocupación de los gastroenterólogos resultó, en general, menor. Los datos publicados previamente, indican que los efectos adversos de los IBP son infrecuentes.

Es importante mencionar que las respuestas de los médicos participantes del estudio pueden no reflejar exactamente las decisiones de los profesionales en su práctica diaria. Otra posible limitación de este trabajo puede ser el hecho de que los tres casos clínicos considerados no representan el total de las situaciones clínicas que se presentan en la práctica diaria.

### Conclusiones

Los gastroenterólogos en general tienen un mejor cumplimiento de las recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la dispepsia. Los médicos de atención primaria presentan un nivel elevado de preocupación por los efectos adversos potenciales de los IBP lo que afecta sus decisiones terapéuticas. Todo esto sugiere que las normativas no fueron adoptadas de manera uniforme.

Los autores sostienen que es importante identificar los factores asociados con la falta de cumplimiento de las recomendaciones para mejorar la calidad y la rentabilidad del cuidado de la salud de la población.

 Información adicional en [www.sicsalud.com/dato/resiic.php/105226](http://www.sicsalud.com/dato/resiic.php/105226)

## 6 - Las Entidades Autoinmunes en los Pacientes con Enfermedad Celíaca y con Enfermedad Inflamatoria Intestinal

*Bardella M, Elli L, Piodi L y colaboradores*

University of Milan; Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Piliclinico; Milán, Italia

*[Autoimmune Disorders in Patients Affected by Celiac Sprue and Inflammatory Bowel Disease]*

*Annals of Medicine* 41(2):139-143, 2009

*Investigan la prevalencia de las entidades autoinmunes en los pacientes con enfermedad celíaca y con enfermedad inflamatoria intestinal.*

La enfermedad celíaca y las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) tales como la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa se caracterizan por una inflamación crónica del intestino causada por factores genéticos combinados con factores ambientales.

Se postula que los pacientes con estas entidades tienen un aumento del riesgo de presentar otras enfermedades inmunomediadas.

El objetivo del presente estudio fue establecer la presencia e investigar la prevalencia de las enfermedades autoinmunes en los pacientes con enfermedad celíaca, EC y colitis ulcerosa.

## Pacientes y métodos

Se incluyeron los pacientes adultos con diagnóstico de enfermedad celíaca, EC o colitis ulcerosa derivados al Hospital Universitario de Milán entre octubre de 2005 y enero de 2006. El diagnóstico de enfermedad celíaca se realizó sobre la base de la presencia de los anticuerpos antiendomiso, antitransglutaminasa o ambos, las características histológicas del intestino compatibles con el grado III de la clasificación de Marsh y la mejoría con la dieta sin gluten. Por su parte, el diagnóstico de EC y de colitis ulcerosa se realizó de acuerdo con las características clínicas, radiológicas, endoscópicas e histológicas de los pacientes; la EC se clasificó en inflamatoria, estenosante y fistulizante según las características predominantes al momento de su presentación.

Los pacientes respondieron un cuestionario creado para obtener información acerca de las características demográficas y la presencia de enfermedades autoinmunes (EA) diagnosticadas por un médico especialista, tales como diabetes tipo 1, tiroiditis autoinmune, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria, anemia hemolítica autoinmune, anemia perniciosa, púrpura trombocitopénica idiopática, alopecia areata, vitiligo, psoriasis, péufigo, artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren's, dermatomiositis, esclerosis múltiple y miastenia gravis.

Se registraron también los datos relacionados específicamente con las enfermedades que padecían, tales como la edad del individuo al momento del diagnóstico, las características clínicas con las que se presentó la entidad, su curso, las intervenciones quirúrgicas y los tratamientos recibidos.

Se efectuaron análisis de regresión logística tanto univariados como multivariados, para calcular la asociación entre la existencia de EA y sus causas potenciales.

## Resultados

Se incluyó un total de 308 pacientes consecutivos, de los cuales 117 tenían enfermedad celíaca, 90 presentaban EC y 90 tenían colitis ulcerosa.

El 79.5% de los celíacos era de sexo femenino, mientras que entre los pacientes con EC y colitis ulcerosa las mujeres representaban el 47.8% y el 35.6%, respectivamente.

Once pacientes en quienes no pudo determinarse si presentaban EII o no, fueron excluidos de la investigación.

La prevalencia de EA asociadas fue significativamente mayor en los celíacos y en los pacientes con EC, respecto de los enfermos con colitis ulcerosa.

El 25.6% de los individuos celíacos tenía una EA asociada.

En el caso de los pacientes con EII, el 21.1% de los individuos con EC y el 10% de aquellos con colitis ulcerosa tenían una EA asociada.

El análisis de regresión demostró que entre las variables terapéuticas y clínicas estudiadas, sólo el "tipo EC" se asoció estadísticamente con la presencia de EA; los pacientes con EC fistulizante tenían menor riesgo (riesgo relativo de 0.22) de sufrir EA respecto de aquellos con EC inflamatoria o estenosante.

Por su parte, la tiroiditis de Hashimoto resultó la EA más frecuente en los tres grupos de pacientes y se observó en el 6.8%, 4.4% y 2.2% de los individuos con enfermedad celíaca, EC y colitis ulcerosa, respectivamente. Es importante mencionar que tanto la psoriasis como la alopecia areata estaban presentes en el 3.4% de los celíacos. No se observó una relación estadísticamente significativa entre el momento del diagnóstico de EA y el de EII.

En el caso de enfermedad celíaca, la presencia de una EA asociada no se vinculó con la edad del paciente al momento de la presentación o del diagnóstico, ni con el cumplimiento de la dieta sin gluten, aunque se verificó que el riesgo de sufrir una EA asociada aumentaba con la edad de los individuos.

## Discusión

El presente estudio demostró que la prevalencia de las EA asociadas es mayor en los pacientes celíacos o con EC que en aquellos con colitis ulcerosa.

La mayor prevalencia de comorbilidades autoinmunes se observó entre los celíacos y fue comparable a la registrada por otros grupos de trabajo italianos y por investigadores finlandeses. Es importante mencionar que las EA se diagnostican con mayor frecuencia en la actualidad y esto se debe, por un lado, a la disponibilidad amplia de marcadores serológicos y, por otro, a una mayor alerta de los médicos.

La tiroiditis de Hashimoto resultó la EA más frecuente tanto en los pacientes celíacos como en aquellos con EC o colitis ulcerosa. La asociación de la enfermedad celíaca con la tiroiditis autoinmune fue comunicada previamente por varios grupos de trabajo y muchos gastroenterólogos sostienen que debería efectuarse la pesquisa de tiroiditis de Hashimoto en todos los celíacos y viceversa.

En cuanto a la EC, el tipo fistulizante se vinculó con menor riesgo de presentar una EA asociada. Es interesante mencionar que algunos pacientes con fístulas recibieron infliximab y que se postula que este fármaco puede favorecer la aparición de EA.

Los autores sostienen que la prevalencia de las EA asociadas es similar en los pacientes celíacos y en aquellos con EC, ya que ambas entidades se caracterizan por la presencia de linfocitos CD4 con un fenotipo de células T colaboradoras tipo 1 (diferente al tipo 2 observado en los individuos con colitis ulcerosa).

Indican que debería evaluarse la presencia de EA en los pacientes con enfermedad celíaca o con EII que presentan síntomas persistentes o antes de administrarles terapias inmunitarias.

 Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/104886](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/104886)

## 7 - Los Resultados Clínicos de la Disección Submucosa Endoscópica para el Tratamiento del Cáncer Gástrico Precoz: Comparación con la Resección Mucosa Endoscópica Posterior al Precorte Circunferencial

Min B, Lee J, Rhee J y colaboradores

Sungkyunkwan University School of Medicine, Seúl, Corea del Norte

*[Clinical Outcomes of Endoscopic Submucosal Dissection (ESD) for Treating Early Gastric Cancer: Comparison with Endoscopic Mucosal Resection after Circumferential Precutting (EMR-P)]*

**Digestive and Liver Disease** 41(3):201-209, Mar 2009

*Los autores comparan dos tipos de tratamiento endoscópico del cáncer gástrico precoz.*

La resección mucosa endoscópica (RME) se realiza en casos seleccionados de cáncer gástrico precoz y permite una supervivencia a largo plazo comparable con la obtenida con la resección quirúrgica.

Esta técnica se utiliza cuando los tumores son menores de 20 mm ya que es probable que las neoplasias de mayor tamaño no puedan ser extirpadas "en bloque" sino "en fragmentos", lo que dificulta el estudio histopatológico.

La RME posterior al precorte circunferencial (RME-P) y la disección submucosa endoscópica (DSE) son dos técnicas nuevas que permiten la extirpación "en bloque" de tumores

de mayor tamaño. La RME-P permite la extirpación "en bloque" de neoplasias de 20 a 30 mm de diámetro máximo, mientras que con la DSE pueden realizarse resecciones "en bloque" independientemente del tamaño del tumor.

El objetivo del presente estudio fue comparar la eficacia de la RME-P con la de la DSE y describir el perfil de seguridad de ambas técnicas endoscópicas.

### Pacientes y métodos

Se incluyeron en forma consecutiva todos los pacientes a los que se les realizó una RME-P o una DSE para tratar un cáncer gástrico precoz, entre julio de 2003 y junio de 2006. Entre julio de 2003 y diciembre de 2004 se efectuaron 76 RME-P y 32 DSE, mientras que entre enero de 2005 y junio de 2006 se hicieron 27 RME-P y 211 DSE. En el primer período, sólo se realizaba una DSE cuando los tumores estaban localizados en el antro o en el ángulo gástrico, dado que la técnica era novedosa y era más fácil aplicarla cuando las neoplasias estaban localizadas en esas regiones del estómago.

Durante el segundo período, sólo se efectuaba una RME-P en los casos de tumores que habían sido diagnosticados inicialmente como adenomas (mediante una biopsia previa) o en aquellos de hasta 10 mm.

Los criterios requeridos para realizar la técnica endoscópica fueron: tumor intramucoso bien diferenciado o moderadamente diferenciado (de acuerdo con el estudio de la muestra obtenida por biopsia), tamaño menor de 20 mm si el tumor era elevado o menor de 10 mm si la neoplasia era plana o deprimida, ausencia de ulceración y ausencia de adenopatía y de metástasis a distancia en la tomografía computarizada del abdomen. Es importante mencionar que tanto la RME-P como la DSE se realizaron en algunos pacientes que no reunían estos criterios (28 en total) ya sea porque los tumores habían sido diagnosticados inicialmente como adenomas (mediante biopsia previa) o bien porque los pacientes no deseaban operarse o su estado general malo contraindicaba la cirugía.

En cuanto a la técnica de RME-P, se identificó el tumor y se delimitó una circunferencia a 5 mm de los márgenes de éste; posteriormente, se realizó una inyección submucosa alrededor de la neoplasia con una solución salina con epinefrina e índigo carmín seguida de una incisión circunferencial para separar la lesión de la mucosa circundante, y una inyección submucosa adicional. Finalmente, el tumor fue extirpado con un ansa.

Con respecto a la DSE, el procedimiento es el mismo hasta la incisión circunferencial y la inyección submucosa adicional; luego, se diseña el tejido conectivo submucoso subyacente al tumor con un cuchillo electroquirúrgico.

Se consideró "resección completa" cuando los bordes del tejido extirpado no presentaban células tumorales y "resección incompleta" si los bordes sí las tenían. Además, se determinó "resección no evaluable" cuando los bordes del tejido resecado no eran evaluables adecuadamente debido a una resección "en fragmentos" o a la presencia de alteraciones tisulares producidas por la coagulación.

Durante el seguimiento posterior, los pacientes se realizaron una endoscopia al mes de la RME-P o de la DSE para confirmar la cicatrización de la úlcera causada por la extirpación del tumor y para evaluar la existencia de tumor residual.

Posteriormente, la endoscopia se efectuó cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses durante el segundo y tercer años y anualmente a partir del cuarto año. Además, se realizó una tomografía computarizada abdominal cada 6 meses durante el primer año y luego anualmente, con el propósito de detectar tumores extragástricos.

Se consideró que existía una "enfermedad residual" cuando se verificó la presencia de un tumor en el sitio de la resección durante la primera o la segunda endoscopias, dentro del primer año del procedimiento. Se determinó la presencia de

"recurrencia local" si era detectado un tumor en el sitio de la resección después de 2 endoscopias normales, y "recurrencia metacrónica" cuando se verificó un tumor en un sitio diferente al de la resección.

El tiempo de seguimiento (mediana) en los casos de resecciones completas de tumores intramucosos diferenciados fue de 29 meses para la RME-P y de 17 meses para la DSE.

### Resultados

No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes a quienes se les realizó un RME-P y aquellos tratados con una DSE con respecto al sexo, la edad o la localización del tumor. Las neoplasias planas o deprimidas y los tumores de 20 mm o mayores resultaron significativamente más frecuentes en el grupo sometido a DSE.

A su vez, este grupo presentó tasas de resección "en bloque" y "en bloque y completa" sustancialmente mayores respecto del grupo de RME-P, aunque no se observaron diferencias relevantes entre ambos grupos en relación con la tasa de resección "completa".

Si se tiene en cuenta el tamaño del tumor, en el caso de las neoplasias menores de 10 mm no se observaron variaciones significativas entre los grupos estudiados, respecto de las tasas de resección "en bloque", "en bloque y completa" o "completa". En cuanto a los tumores de 10 a 19 mm, el grupo sometido a DSE presentó una tasa de resección "en bloque" sustancialmente mayor que el grupo de RME-P, aunque no hubo diferencias importantes entre ambos grupos en relación con las tasas de resección "en bloque y completa" o "completa". Las tres tasas de resección evaluadas resultaron significativamente más altas en el grupo sometido a DSE, en el caso de los tumores de 20 mm o mayores. En el grupo de RME-P, la tasa de resección "en bloque" disminuyó del 86.8% al 41.2% a medida que aumentaba el tamaño tumoral. La duración del procedimiento fue sustancialmente menor en este grupo, independientemente del tamaño del tumor.

La tasa de hemorragia fue del 3.9% y 5.3% en el caso de la RME-P y de la DSE, respectivamente. La tasa de perforación fue del 1.9% y 4.5% para la RME-P y la DSE, en igual orden. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a las tasas de hemorragia y de perforación, independientemente del tamaño tumoral.

Se realizaron 80 resecciones completas de tumores intramucosos diferenciados en el grupo sometido a RME-P, entre las cuales no hubo casos de recurrencia local durante el seguimiento (mediana de 29 meses) y 2 pacientes cuyo tumor se resecó "en fragmentos" presentaron enfermedad residual. Por su parte, en los pacientes sometidos a DSE se efectuaron 191 resecciones completas de tumores intramucosos diferenciados, entre las cuales no hubo casos de recurrencia local durante el seguimiento (mediana de 17 meses) y sólo un enfermo cuyo tumor se resecó "en bloque" presentó enfermedad residual. Además, 9 pacientes tuvieron recurrencia metacrónica después de la DSE.

### Discusión

Existen varios estudios retrospectivos que demostraron que tanto la RME-P como la DSE son mejores que la RME convencional para el tratamiento del cáncer gástrico precoz. En la presente investigación, se comparó la RME-P con la DSE en cuanto a su eficacia y perfil de seguridad. De acuerdo con los resultados, las tasas de resección "en bloque" y "en bloque y completa" fueron significativamente más altas en el grupo sometido a DSE, para los tumores de 20 mm o mayores; en el caso de los tumores de 10 a 19 mm, esta técnica demostró también una mayor tasa de resección "en bloque".

Por otra parte, en relación con los tumores menores de 20 mm, la tasa de resección "en bloque y completa" fue comparable entre ambos grupos. Después de las resecciones

completas de los tumores intramucosos diferenciados se detectó enfermedad residual en el 2.8% de los pacientes sometidos a RME-P, y en el 0.56% de aquellos en los que se efectuó DSE; sin embargo, no hubo casos de recurrencia local en ninguno de los dos grupos.

Se detectaron dos casos de enfermedad residual en el grupo de RME-P y uno en el de DSE; a los dos pacientes del primer grupo se les había extirpado los tumores "en fragmentos", mientras que al del grupo DSE se le había resecado aquél "en bloque", pero en los bordes del tejido extirpado había tejido adenomatoso.

En cuanto a las complicaciones, las tasas de hemorragia y perforación comunicadas en estudios previos para la RME-P son del 0% al 4.0% y del 0% al 0.9%, respectivamente, y del 6.0% al 9.9% y del 3.5% al 9.7%, respectivamente, para la DSE. De acuerdo con estos datos, la tasa de complicaciones de la DSE es mayor que la de la RME-P; sin embargo, según los resultados de la presente investigación, no existe una diferencia significativa entre ambos procedimientos endoscópicos. Es importante mencionar que la mayoría de los casos de hemorragia y de perforación fueron tratados exitosamente sin requerir intervención quirúrgica, hecho que coincide con lo informado en ensayos previos.

Los autores reconocen que el estudio presenta algunas limitaciones tales como la falta de aleatorización y los posibles sesgos de selección.

En conclusión, dado que la DSE es un procedimiento técnicamente difícil de realizar y si se consideran los resultados observados en este estudio, la RME-P debería ser el procedimiento de elección en el caso de los tumores menores de 20 mm, mientras que la DSE debería considerarse como la técnica de elección para las neoplasias de 20 mm o mayores.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/104885](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/104885)

## 8 - La Mejor Evolución de los Pacientes con Cirrosis Biliar Primaria con una Respuesta Bioquímica al Ácido Ursodesoxicólico

Kuiper E, Hansen B, Van Buuren H y colaboradores

Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Países Bajos

[Improved Prognosis of Patients With Primary Biliary Cirrhosis That Have a Biochemical Response to Ursodeoxycholic Acid]

**Gastroenterology** 136(4):1281-1287, Abr 2009

*Analizan la respuesta bioquímica y la evolución de los pacientes con cirrosis biliar primaria tratados con ácido ursodesoxicólico.*

El ácido ursodesoxicólico (AUDC) es el único fármaco utilizado para el tratamiento de la cirrosis biliar primaria (CBP). El AUDC parece disminuir la actividad de la CBP y evitar su progresión, particularmente cuando se administra en los estadios iniciales de la enfermedad.

Existen, al menos, dos estudios previos cuyos resultados sugieren que la evolución de la CBP es mejor en los pacientes cuyos niveles de fosfatasa alcalina (FAL) disminuyen luego de la terapéutica con AUDC. Otros investigadores propusieron considerar, además de la FAL, otros parámetros bioquímicos de respuesta al AUDC tales como los niveles de bilirrubina y de la aspartato aminotransferasa (AST).

El objetivo del presente estudio fue analizar las modificaciones en los parámetros bioquímicos en un grupo de

pacientes con CBP tratados con AUDC y evaluar la existencia de una relación entre estas variaciones y la evolución de los individuos a largo plazo.

Los autores propusieron considerar los parámetros bioquímicos clásicos, como la FAL, además de otros como los niveles plasmáticos de bilirrubina y de albúmina.

### Pacientes y métodos

El *Dutch Multicenter PBC Study* es un estudio de cohorte, prospectivo y multicéntrico. La inclusión de los pacientes comenzó en enero de 1990 y se analizaron los datos del seguimiento realizado hasta abril de 2007. El diagnóstico de CBP se realizó sobre la base de la presencia de 2 criterios principales y 2 criterios menores o bien, un criterio principal y 4 criterios menores.

Los criterios principales fueron un título de anticuerpo antimitocondrial  $\geq 1:20$  y una histología hepática compatible. Las muestras de tejido hepático fueron evaluadas mediante la clasificación propuesta por Ludwig. Los criterios menores fueron el prurito, la ictericia, un nivel de FAL  $\geq 2$  veces el valor normal más alto o superior (VNS), un nivel de IgM  $> 2.8$  g/l y una prueba de Schirmer positiva. Los criterios de exclusión fueron edad mayor de 75 años, embarazo, enfermedad biliar extrahepática, síndromes de superposición o uso de inmunosupresores, presencia de enfermedades que reducen la expectativa de vida de los pacientes y CBP descompensada. Esta última se consideró presentecando el paciente presentaba cirrosis hepática de grado B o C de acuerdo con la clasificación de Child-Pugh. Después de la inclusión en el estudio, los participantes iniciaron un tratamiento con AUDC en dosis de 13 a 15 mg/kg/día. Todos fueron evaluados cada 3 meses durante el primer año y luego en forma anual mediante exámenes clínicos y con la determinación de los niveles de bilirrubina, FAL, AST, alanina aminotransferasa (ALT), albúmina, IgG, IgM y colesterol total.

La CBP se clasificó de acuerdo con los niveles iniciales de bilirrubina y albúmina en: precoz (niveles normales de ambos parámetros), moderadamente avanzada (niveles anormales de uno de ellos) y avanzada (niveles anormales de ambos).

Se analizó la supervivencia tanto sin trasplante como sin muerte por causa hepática o trasplante.

Se consideró muerte por causa hepática a aquella producida por insuficiencia hepática o por carcinoma hepatocelular o al fallecimiento producido dentro de los 2 meses de un episodio de hemorragia varicosa, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorenal o encefalopatía hepática.

La respuesta bioquímica al tratamiento con AUDC fue evaluada un año después del comienzo de la terapéutica y en las visitas subsecuentes, de acuerdo con 3 definiciones:

1) FAL  $< 3$  veces el VNS, AST  $< 2$  veces el VNS y bilirrubina  $< 40\%$  del nivel inicial o un nivel normal de este parámetro (criterios de Pares) y 3) niveles de bilirrubina y de albúmina normales si uno de ellos o ambos estaban alterados antes del tratamiento, o niveles normales de uno de ellos si ambos eran anormales antes de la terapéutica (criterios de Rotterdam).

### Resultados

Se estudiaron 375 pacientes con una media de edad de 54.7 años, de los cuales el 89% eran de sexo femenino. Los participantes fueron seguidos durante 9.7 años (mediana) con un rango de 1.0 a 17.3 años; 16 enfermos (4%) se perdieron en el seguimiento.

La mayoría de los pacientes (60%) tenía CBP precoz y el 65% de las muestras de tejido hepático disponibles correspondían a un estadio I o II de la clasificación de Ludwig.

Un total de 69 individuos (18%) murieron y 22 (6%), fueron sometidos a trasplante.

En los pacientes con CBP precoz sólo el 18% (6 de 34) fallecieron como consecuencia de la enfermedad hepática o fueron trasplantados, mientras que en los individuos con CBP moderadamente avanzada y avanzada, estos eventos resultaron más frecuentes y se observaron en el 37% (13 de 35) y en el 91% (20 de 22), respectivamente.

La supervivencia sin trasplante fue del 100% después de un año, del 90% luego de 5 años y del 67% después de 15 años. En 225 pacientes con CBP precoz, la supervivencia libre de trasplante fue del 97% después de 5 años y del 75% luego de 15 años, mientras que en 95 enfermos con CBP moderadamente avanzada fue del 85% y 58%, respectivamente; a su vez, en 34 individuos con CBP avanzada fue del 55% y 25%, respectivamente. La supervivencia sin muerte por causa hepática o trasplante fue del 99.7% después de 1 año, del 93% luego de 5 años y del 84% después de 15 años. Por otra parte, en los pacientes con CBP precoz la supervivencia sin fallecimiento por causa hepática o trasplante fue del 99% después de 5 años y del 96% luego de 15 años, mientras que en los enfermos con CBP moderadamente avanzada fue del 89% y 72%, respectivamente y en los individuos con CBP avanzada fue del 55% y 30%, en el mismo orden. La supervivencia global fue significativamente menor comparada con la de una muestra de la población holandesa estandarizada; sin embargo, la supervivencia de los sujetos con CBP precoz fue similar a la de la población general.

La respuesta bioquímica al tratamiento con AUDC fue evaluada en 311 pacientes; en ellos, la supervivencia a los 15 años fue del 72%, 61% y 23% para la CBP precoz, moderadamente avanzada y avanzada, respectivamente. Antes de la terapia con AUDC, el 39% de los enfermos (120 de 311) ya reunía los criterios de Corpechot y el 7% (21 de 311), los de Pares.

Después de un año de tratamiento, el porcentaje de pacientes con respuesta bioquímica de acuerdo con los dos criterios mencionados aumentó al 66% y al 62%, respectivamente.

En el caso de la CBP precoz, la supervivencia tanto de aquellos que respondieron al tratamiento como de quienes no lo hicieron fue similar, mientras que en el caso de la CBP moderadamente avanzada y avanzada, las diferencias entre ambos grupos de pacientes (los que respondieron y los que no) fueron significativas al considerar los criterios de Corpechot, pero no sustanciales según los de Pares.

Por otra parte, los criterios de Rotterdam estaban presentes en el 76% de los enfermos después de un año; quienes respondieron al tratamiento tenían niveles menores de bilirrubina, FAL y AST antes de la terapia y niveles más elevados de albúmina, respecto de los individuos que no respondieron al tratamiento.

La supervivencia de los pacientes que respondieron al AUDC de acuerdo con los criterios de Rotterdam fue significativamente mejor que la de aquellos que no respondieron. La supervivencia sin trasplante de los 236 que respondieron y de los 75 que no lo hicieron fue del 95% y 70%, respectivamente después de 5 años, y del 69% y 47%, respectivamente luego de 15 años. Los autores observaron que 40 de 87 pacientes con CBP moderadamente avanzada reunían criterios de respuesta después de un año de tratamiento y que la supervivencia a los 15 años fue del 69%. La evolución de 17 de 33 individuos con CBP avanzada mejoró sustancialmente después de la terapia con AUDC.

El análisis univariado demostró que los niveles de bilirrubina, albúmina y AST, la relación AST/ALT, el número de plaquetas, la cirrosis y el tipo de CBP (precoz, moderadamente avanzada y avanzada) se asociaron significativamente con la supervivencia sin trasplante y con la supervivencia sin muerte por causa hepática o trasplante.

La edad se asoció de manera relevante con la supervivencia sin trasplante, mientras que el sexo y el nivel de ALT se relacionaron de forma significativa con la supervivencia sin muerte por causa hepática.

En el análisis multivariado se verificó que el nivel de bilirrubina  $\geq$  VNS, el nivel de albúmina menor o igual al valor normal más bajo o inferior, la edad, la cirrosis y el tipo de CBP antes del tratamiento con AUDC, eran factores de riesgo independientes y vinculados significativamente con la supervivencia sin trasplante.

Finalmente, tanto en el análisis univariado como en el multivariado, los criterios de Corpechot y de Rotterdam y la edad se asociaron de forma significativa con la supervivencia sin trasplante.

## Discusión

Los resultados del presente estudio demostraron que la disminución de la bilirrubina y el aumento de albúmina después del inicio del tratamiento con AUDC se asocian con mejor evolución.

Los niveles de bilirrubina y de albúmina son habitualmente normales en los pacientes con un diagnóstico reciente de CBP, hecho que se comprobó en el 60% de los individuos del presente ensayo, por lo que podría considerarse que estos parámetros no son adecuados para evaluar la respuesta al tratamiento.

Los niveles de FAL antes de la terapia, en cambio, eran normales sólo en el 7% de los pacientes; sin embargo, los análisis tanto univariado como multivariado demostraron que los niveles de bilirrubina y de albúmina son criterios de respuesta más útiles que la FAL para predecir la evolución de los enfermos con CBP.

En el grupo de pacientes estudiados, los criterios de respuesta bioquímica de Corpechot resultaron tan confiables como los de Rotterdam para predecir la evolución de los individuos.

Los autores sostienen que los resultados de este ensayo son confiables dado que la investigación es prospectiva y se incluyó un número grande de pacientes, los cuales fueron seguidos durante un período prolongado. Reconocen como limitaciones, que en el 4% de los participantes no pudo realizarse el seguimiento y que la respuesta bioquímica al tratamiento fue evaluada sólo en 311 individuos debido a la falta de datos.

Por otra parte, demostraron que la evolución de la mayoría de los sujetos con CBP precoz es muy buena y similar a la de la población general cuando se administra AUDC. Asimismo, éste no sólo es útil en los pacientes con enfermedad precoz sino también en casos de CBP avanzada.

Finalmente, los cambios bioquímicos causados por el AUDC pueden ser importantes para predecir la evolución de esta entidad y seleccionar a los pacientes con una evolución desfavorable con el objetivo de realizar evaluaciones clínicas más frecuentes e implementar un tratamiento adicional o alternativo.

Ninguna droga fue aceptada todavía como terapia de segunda línea de la CBP, por lo que los autores plantean la necesidad de investigar la utilidad de fármacos tales como el nor-AUDC, el ácido 6 alfa cólico y la budesonida.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/104858](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/104858)



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

## Novedades seleccionadas

### 9 - Describen el Impacto de la Ingesta Compulsiva de Alcohol sobre el Tejido Hepático

Mathurin P, Deltenre P

Gut 58(5):613-617, May 2009

El consumo de alcohol se asocia con importantes variaciones relacionadas con las características demográficas y la frecuencia, duración y perfil de la ingesta. Se ha definido como consumo moderado a la ingestión de 2 copas en los varones o de una copa en la mujer, ya que en estos casos no se observa un incremento en el riesgo en comparación con los abstemios.

Por el contrario, el consumo diario por encima de esos niveles o la ingesta compulsiva de alcohol (ICA) se vincula con un alto riesgo sanitario, personal y social. La ICA corresponde al consumo de una gran cantidad de alcohol en un período muy breve. Estos episodios se suceden de lapsos de abstinencia o, en ocasiones, de temporadas con un menor nivel de ingesta. De todos modos, no existe una definición consensuada. El *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* ha propuesto considerar la ICA como la ingestión de 5 o más copas en los varones o bien de 4 o más copas en las mujeres en un período de 2 horas. No obstante, esta definición no incluye la cantidad de alcohol ingerida en cada episodio ni la posibilidad de presentar varios eventos de ICA durante un mismo día.

Por otra parte, en la conducta de algunos pacientes puede observarse una superposición entre patrones de ICA y de alcoholismo crónico (AC). En algunos estudios previos se ha descrito que la reiteración de episodios de ICA durante la adolescencia representa un factor de riesgo para la aparición de AC en la edad adulta.

Los autores señalan que la incidencia de ICA se encuentra en aumento en los países de Occidente, con una tendencia mayor vinculada con el consumo de cerveza y bebidas destiladas en el Reino Unido y el norte de Europa. Los jóvenes parecen presentar una mayor susceptibilidad, ya que, de acuerdo con el *Health Survey for England* de 2006, se observaron episodios de ICA en el 57% de los varones jóvenes británicos. Del mismo modo, en una encuesta efectuada en Francia, el 45.8% de la población de 17 años afirmaba haber padecido un evento de ICA en el mes previo a la entrevista. Por otra parte, los universitarios estadounidenses de entre 18 y 24 años presentan un aumento significativo de la mortalidad relacionada con el consumo de alcohol en comparación con el resto de la población de la misma edad. Por lo tanto, los investigadores afirman que la reducción de la ICA constituye un objetivo prioritario para la salud pública en estas naciones.

Entre las consecuencias conocidas de la ICA se mencionan las lesiones no intencionales, la violencia interpersonal, el síndrome alcohólico fetal, el descenso de la productividad, los suicidios, las infecciones de transmisión sexual, los embarazos no deseados y la desatención infantil. En otro orden, se ha estudiado extensamente el impacto de la ICA en la enfermedad cardiovascular. Si bien los consumidores de cantidades leves a moderadas de alcohol presentan un menor riesgo, la ingesta de grandes cantidades favorece la aparición de hipertensión y la progresión de la aterosclerosis. La ICA se asocia con la prolongación de los intervalos PR y QT del electrocardiograma y con un mayor riesgo de fibrilación auricular y arritmias por reentrada potencialmente mortales, además de un incremento en las probabilidades padecer un accidente cerebrovascular o un infarto agudo de miocardio.

Por el contrario, se dispone de escasos datos relacionados

con los efectos de la ICA sobre la función hepática, dado que la mayor parte de la información corresponde a los enfermos que ingieren alcohol a diario. En el presente estudio, los autores se proponen investigar el impacto deletéreo de la ICA sobre el tejido hepático, el eventual mayor riesgo de AC durante la edad adulta en los adolescentes que efectúan ICA y el análisis del riesgo de cirrosis vinculado con esta modalidad de ingesta de alcohol.

La mayor parte de los trabajos experimentales sobre lesión hepática por etanol se basan en modelos de AC. Si bien en un ensayo efectuado en roedores no se observaron diferencias en las consecuencias biológicas e histológicas entre ambos patrones de ingesta, el diseño del estudio no permitió obtener conclusiones precisas.

Por otra parte, la ICA parece asociarse con mecanismos fisiopatológicos complejos y los datos experimentales no pueden extrapolarse por completo a los seres humanos, debido a la gran heterogeneidad entre las especies animales.

No obstante, se presume que las endotoxinas desempeñan una función importante en la lesión hepática inducida por alcohol (LHIA). En las experiencias con animales, la administración de una dosis de etanol de forma aguda se vincula con el incremento de la permeabilidad intestinal con un aumento de los niveles portales de endotoxinas. Los episodios de ICA se asocian con una elevación de las concentraciones séricas de óxido nítrico, el cual forma parte de los mecanismos de regulación de la presión portal, al igual que las endotoxinas. Asimismo, cada evento de ICA se relaciona con la aparición de mínimos cambios histológicos hepáticos, con un importante descenso de los niveles de glutatión.

En los modelos experimentales de intoxicación alcohólica crónica efectuados con animales, la ICA se vincula con la disminución selectiva del glutatión mitocondrial y el consecuente aumento del estrés oxidativo. Así, la disfunción de las mitocondrias es uno de los elementos característicos de la intoxicación alcohólica aguda, con alteraciones del potencial de membrana y de la cadena respiratoria. Asimismo, se describe degradación del ADN mitocondrial con anomalías en la expresión del gen Fas L, liberación de la citocromo C y apoptosis mediada por la vía de la caspasa 3. Sin embargo, las alteraciones en el sistema del gen Fas y la liberación de la citocromo C no parecen guardar relación entre sí, por lo cual se consideran vías independientes de inducción de la apoptosis. Por lo tanto, los autores afirman que deben considerarse potenciales objetivos terapéuticos diferentes para ambos procesos. Por otra parte, los eventos de ICA producen mayor LHIA en los roedores obesos que en aquellos que no lo son. Además, la vulnerabilidad de los distintos tipos celulares es variable. De este modo, el endotelio de los sinusoides hepáticos se compromete de manera inicial, dado que la ICA induce la citocromo CYP2E1 con descenso del glutatión en estas células.

En otro orden, la repetición de eventos de ICA se asocia con LHIA más grave que la que se manifiesta después de un único episodio. Se considera que la ICA provoca lesión hepática por medio de diferentes mecanismos de acción, como la inducción de la activación bifásica de las células de Kupffer. Los eventos repetidos de ICA se vinculan con la sensibilización a los lipopolisacáridos, mediada en parte por un aumento en los receptores CD14. Este proceso lleva al incremento en la producción de citoquinas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa. Asimismo, si bien un único episodio de ICA se asocia una mayor síntesis compensatoria de ADN mitocondrial, la repetición de los eventos se vincula con una inhibición de este proceso, debido a que la acumulación de

ADN degradado ejerce acciones de retroalimentación negativa sobre la polimerasa. Como consecuencia, se observa una depleción prolongada de ADN mitocondrial, con alteraciones ultraestructurales y compromiso de la cadena respiratoria. A su vez, la repetición de episodios de ICA incrementa la fibrosis hepática por remodelado de la matriz extracelular y exacerbación de los mecanismos de apoptosis.

Por lo tanto, la ICA provoca la aparición de LHIA mediante el aumento de la permeabilidad intestinal y de los niveles de endotoxinas portales, la mayor producción de citoquinas, la activación de las células de Kupffer y la depleción de glutatión mitocondrial, entre otros mecanismos.

La ICA constituye la modalidad de consumo de alcohol más habitual en los jóvenes, en especial en los varones. De esta manera, representa una variable fuertemente asociada con el consumo excesivo de alcohol, con elevada correlación con las escalas de pesquisa de alcoholismo, como CAGE o Mm-MAST. Así, el gobierno británico considera la ICA un problema destacado para la salud pública.

En otro orden, la frecuencia de los episodios de ICA representa otra variable de interés. Este índice es más elevado en los sujetos con mayor consumo de alcohol. Así, la gravedad de la dependencia del alcohol parece aumentar en función del número de eventos de ICA. Por lo tanto, se postula la existencia de un vínculo entre esta modalidad de ingesta de alcohol en la adolescencia y el AC a largo plazo. La presencia de esta asociación implicaría un mayor riesgo de LHIA en estos sujetos. En un estudio poblacional con 3 790 participantes se demostró que la ICA en la juventud se relacionó con un mayor riesgo relativo (RR) de mantener esta práctica en la edad adulta (RR 2.3 para los varones y RR 3.0 para las mujeres). Asimismo, la probabilidad de evolucionar al AC en la adultez fue mayor entre los adolescentes con ICA.

Los expertos destacan además que el consumo de alcohol entre las comidas y la utilización de distintos tipos de bebidas conforman un factor de riesgo tanto para la ICA como para la aparición de cirrosis. En un estudio epidemiológico con 13 años de seguimiento, la tasa de cirrosis fue de 7.5% y 16.1% para la ICA y para los bebedores diarios, respectivamente. Por otra parte, en otros ensayos se ha observado que en las personas que beben alcohol a diario existe una relación dependiente de la dosis entre la ingesta alcohólica y el riesgo de LHIA. De acuerdo con un metanálisis de 1998, el umbral mínimo de riesgo es de 25 a 30 g diarios. En cambio, en los sujetos con ICA, la cantidad de alcohol debe calcularse en función de la cantidad ingerida en cada episodio y de la frecuencia de los eventos. Según un estudio comparativo danés publicado en 2004, después del ajuste por edad, cantidad de episodios y tipo de bebida, se calculó un RR 0.55 para la aparición de cirrosis secundaria a la ICA en comparación con los bebedores diarios. De todos modos, no se describieron en este ensayo las cantidades de alcohol y la frecuencia de los eventos, por lo cual los expertos consideran que debe confirmarse aún un nivel umbral de LHIA en estos pacientes.

En otro orden, los autores comentan que la mortalidad asociada con las enfermedades hepáticas ha aumentado en el Reino Unido y otras naciones del norte de Europa, en los que la ICA es una conducta frecuente. En cambio, en los países del sur europeo, el descenso en el consumo de alcohol se ha vinculado con una reducción de la mortalidad asociada con la cirrosis.

Los autores aseguran que, a partir de los datos disponibles, se considera que la ICA se asocia con una mayor incidencia de cirrosis. Por lo tanto, la mortalidad vinculada con esta enfermedad se ha incrementado en las naciones con mayor prevalencia de ICA. Los expertos concluyen que se requieren estudios epidemiológicos en los cuales se evalúe la relación

entre la LHIA y la cantidad de alcohol y la frecuencia de los episodios de ICA.

 Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/104849

## 10 - Investigan la Utilidad de un Grupo de Marcadores Séricos para el Diagnóstico del Síndrome del Intestino Irritable

Lembo A, Neri B, Pan H y colaboradores

*Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 29(8):834-842, Abr 2009

El síndrome del intestino irritable (SII) se caracteriza por dolor o molestia abdominal, alteraciones en la frecuencia evacuatoria y cambios en las características de las deposiciones en ausencia de una enfermedad intestinal orgánica.

El 10% al 15% de la población adulta de los EE.UU. presenta los síntomas del SII, pero sólo el 25% de estos pacientes consulta al médico. El SII se asocia con importantes costos económicos ya que los pacientes consultan al médico frecuentemente, se realizan diversos estudios complementarios de diagnóstico y consumen más fármacos que los pacientes sin SII.

Este síndrome es más frecuente en las mujeres y se asocia con ciertas alteraciones de la motilidad intestinal y de la sensibilidad visceral, las cuales probablemente se deben a modificaciones del eje cerebro-intestinal y a la alteración de la regulación inmunitaria en el tubo digestivo. Además, el SII puede relacionarse con una compleja interacción entre neurotransmisores y hormonas como la serotonina y el factor liberador de corticotrofina. Todos estos cambios fisiológicos que tienen lugar en los pacientes con SII se asocian con modificaciones en la expresión de los marcadores séricos.

El objetivo del presente estudio fue crear y validar una prueba diagnóstica para el SII mediante la identificación de los marcadores séricos que permitan diferenciar a este síndrome de otras entidades gastrointestinales.

Se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de identificar todos los procesos fisiopatológicos y los marcadores séricos involucrados en el SII y en otras entidades gastrointestinales consideradas en el diagnóstico diferencial de este síndrome, como la enfermedad celíaca y la enfermedad inflamatoria intestinal.

Luego se utilizó un programa de computación para determinar cuáles eran los marcadores comunes a distintos procesos y después se seleccionaron los 140 que podían medirse en el plasma mediante análisis comercialmente disponibles.

Posteriormente se realizó la determinación de estos 140 marcadores en un grupo de pacientes con SII y en un grupo de control y de acuerdo con las diferencias en la expresión entre ambos grupos se seleccionaron los mejores 16 marcadores. Se analizaron todas las posibles combinaciones de estos 16 marcadores para identificar el mejor juego de marcadores de acuerdo con su exactitud relativa para diferenciar el SII de otra entidad gastrointestinal.

Finalmente se seleccionaron 10 marcadores: la interleuquina 1beta, el oncogén alfa relacionado con el crecimiento, el factor neurotrófico derivado del cerebro, el anticuerpo anti-*Saccharomyces cerevisiae* de tipo IgA, el anticuerpo anti-CBir 1, el anticuerpo anti-transglutaminasa tisular humana, el inductor débil de la apoptosis similar al factor de necrosis tumoral, el anticuerpo anticitoplasma de los

neutrófilos, el inhibidor tisular de la metaloproteinasa 1 y la lipocalina asociada a la gelatinasa de los neutrófilos.

Se recolectaron muestras de sangre de 1 721 individuos adultos, de los cuales 235 eran saludables, 876 eran pacientes con SII, 398 tenían una enfermedad inflamatoria intestinal, 57 eran celíacos y 155 presentaban otras entidades gastrointestinales funcionales como constipación funcional, diarrea funcional y dispepsia funcional.

El 60% de las muestras se recolectó en centros con experiencia en enfermedades gastrointestinales funcionales y el 40% fue obtenido por gastroenterólogos generales de los EE.UU. Además, el 70% de las muestras se obtuvo como parte de un estudio prospectivo que utilizó los criterios diagnósticos de *Roma III* para identificar los pacientes con SII, mientras que el 30% fue obtenido en seis centros de enfermedades gastrointestinales funcionales que usaron los criterios de *Roma II*. En cuanto a la distribución de los subtipos de SII, el 34% correspondió al tipo constipación, el 31% al tipo diarrea, el 33% al tipo mixto y el 2% resultó clasificable.

Se utilizó el *Smart Diagnostic Algorithm*, una herramienta tecnológica de reconocimiento de patrones. Para crear el *Smart Diagnostic Algorithm* para la prueba diagnóstica de SII, los valores de los marcadores séricos de las 1 721 muestras fueron distribuidas aleatoriamente en una cohorte de entrenamiento (1 205 muestras) y una cohorte de validación (516 muestras); las características demográficas de los pacientes eran similares en ambos grupos.

En la fase de entrenamiento se midieron las concentraciones de los 10 marcadores en las muestras de los pacientes cuyos diagnósticos de SII o no SII estaban confirmados. En la fase de validación, el *Smart Diagnostic Algorithm* se aplicó a los 10 marcadores en la cohorte de validación, la cual fue utilizada para evaluar el funcionamiento de la prueba.

Al utilizar el *Smart Diagnostic Algorithm* en la cohorte de validación se observó que de un total de 516 pacientes, 129 fueron diagnosticados correctamente como portadores de SII (verdaderos positivos) y 30 fueron diagnosticados incorrectamente como portadores de SII (falsos positivos), mientras que 230 fueron identificados correctamente como no portadores de SII (verdaderos negativos) y 127 fueron identificados incorrectamente como no portadores de SII (falsos negativos).

Por lo tanto, la sensibilidad para diferenciar el SII de otras entidades resultó de 50% y la especificidad de 88%. La exactitud global de la prueba diagnóstica para el SII (definida como el porcentaje de predicciones correctas) fue de 70% y el área bajo la curva ROC observada fue 0.763.

El SII se considera tradicionalmente un diagnóstico de exclusión. Las demoras en su diagnóstico aumentan los costos de los sistemas de salud y deterioran la calidad de vida de los pacientes. Los autores consideran que la prueba diagnóstica que utiliza los marcadores séricos diferenció el SII de otras entidades con una sensibilidad y una especificidad razonables y sostienen que tiene el potencial de aumentar la seguridad global en el diagnóstico de este síndrome.

Es importante mencionar que para una correcta interpretación de los resultados de la prueba se debe considerar la probabilidad previa de cada paciente de presentar el síndrome; si la probabilidad previa es alta (75%), el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de la prueba son 94% y 38%, respectivamente, y esto sugiere que una prueba positiva garantiza un alto nivel de seguridad, mientras que una prueba negativa no excluye con seguridad el diagnóstico de SII.

Por otra parte, si la probabilidad previa es baja (15%), el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de la prueba son 48% y 93%, respectivamente, y esto sugiere que el diagnóstico de SII es menos seguro con una prueba positiva,

mientras que una prueba negativa sugiere que el paciente no tiene SII.

Los investigadores plantean que la prueba diagnóstica de los marcadores no debe utilizarse sola sino como un estudio más. Clínicamente, la prueba puede ser útil para confirmar el diagnóstico de SII en aquellos pacientes en los que esta entidad es sospechada; por otra parte, en los casos con una baja probabilidad previa de SII, una prueba negativa descartaría este síndrome.

Es importante mencionar que varios de los marcadores utilizados en la prueba, como el anticuerpo anti-*Saccharomyces cerevisiae* de tipo IgA, el anticuerpo anticitoplasma de los neutrófilos o el anticuerpo antitransglutaminasa tisular humana se utilizan habitualmente en la evaluación de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal o con enfermedad celíaca, las cuales forman parte del diagnóstico diferencial del SII.

Por último, las muestras de sangre fueron obtenidas en diferentes centros en los cuales se utilizaban los criterios diagnósticos de *Roma III* o *Roma II*, lo cual puede haber conducido a una población más heterogénea; si se hubiesen utilizado sólo los criterios de *Roma II*, se hubiese introducido un sesgo, ya que estos criterios son más estrictos que los de *Roma III* y, por lo tanto, se hubiesen incluido sólo los pacientes más graves.

Los autores utilizaron diversos marcadores en un algoritmo de reconocimiento de patrones para diferenciar el SII de otras entidades intestinales y están planeando nuevos estudios con cohortes de pacientes mejor definidas y con una recolección prospectiva de las muestras de sangre con el propósito de mejorar el funcionamiento global de la prueba. Finalmente, proponen estudiar la superposición entre el SII y la enfermedad inflamatoria intestinal.

 Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/105227](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/105227)

## 11 - La Sensación de Distensión Abdominal se Asocia con Cambios en la Pared y en el Contenido del Abdomen

Accarino A, Perez F, Malagelada J y colaboradores

*Gastroenterology* 136(5):1544-1551, May 2009

La distensión abdominal es un síntoma frecuente que se presenta después de la ingesta o al final del día y deteriora la calidad de vida de los pacientes.

Los mecanismos responsables de este síntoma aún no se conocen completamente.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la relación entre la sensación de distensión abdominal y las modificaciones que se producen tanto en la pared como en el contenido del abdomen.

Se incluyeron 12 individuos sanos, sin síntomas abdominales y 56 pacientes que presentaban sensación de distensión abdominal. De estos últimos, 47 tenían trastornos funcionales de acuerdo con los criterios *ROMA II* (17 presentaban distensión funcional y 30 síndrome de intestino irritable, de los cuales 20 tenían constipación y 10, alternancia de constipación con diarrea); los restantes 9 pacientes con sensación de distensión abdominal presentaban dismotilidad intestinal (7 de tipo neuropático y 2 de tipo miopático, según sus características manométricas).

La sensación de distensión abdominal se clasificó de acuerdo con un puntaje de 0 a 6 (desde "no perceptible" hasta "extremadamente molesta").

Se utilizó la tomografía computarizada helicoidal multicorte sin contraste oral ni intravenoso con el individuo en posición supina y sin respirar. Los cambios en la morfología y el volumen intestinales se analizaron mediante un *software* original creado en el laboratorio de los autores.

A todos los pacientes se les realizaron dos tomografías, una cuando el individuo consideró que su síntoma era "no perceptible" o "leve" (basal) y otra dentro de la primera hora de haber comenzado un episodio de sensación de distensión "intensa" (grado 4).

Asimismo, y como control, los sujetos sanos fueron sometidos a una tomografía en condiciones basales.

De los 12 individuos sanos, 11 eran de sexo femenino y entre los pacientes con trastornos funcionales o con dismotilidad intestinal también predominaban las mujeres (44 de 47 y 7 de 9, respectivamente).

En el grupo numeroso de pacientes con trastornos funcionales, el volumen y la distribución del gas intestinal en condiciones basales fueron similares a los observados en los individuos sanos, mientras que durante el episodio de sensación de distensión intensa se verificó un aumento significativo del perímetro y el diámetro abdominal anteroposterior, además de un incremento sustancial de la cantidad de gas (fundamentalmente en el colon) y del volumen abdominal total.

Es importante mencionar que el aumento del gas y del volumen abdominal total no se correlacionó con la magnitud del incremento del diámetro abdominal anteroposterior. Además, la sensación de distensión grave en este grupo se asoció con un descenso importante del diafragma, lo que se correlacionó con el grado de protrusión de la pared abdominal anterior.

Los autores no observaron diferencias entre los subgrupos de pacientes con trastornos funcionales (distensión funcional, síndrome de intestino irritable tanto con predominio de constipación como con predominio de alternancia de constipación y diarrea). El síntoma fue vespertino en 23 individuos y posprandial en 19, sin que se encontraran diferencias significativas entre estos dos subgrupos.

Con respecto a los pacientes con dismotilidad intestinal, el volumen de gas intestinal en condiciones basales fue significativamente mayor que en los sujetos con trastornos funcionales y en los individuos sanos. A su vez, durante el episodio de sensación de distensión intensa se observó un aumento del perímetro y de la protrusión de la pared abdominal anterior. Se debe destacar que el aumento del volumen abdominal total se correlacionó con el del diámetro anteroposterior. Además, casi la mitad del incremento del volumen total correspondió al gas, aunque el cambio en el contenido de éste no fue estadísticamente significativo. En este grupo de pacientes, tanto el aumento en el contenido de gas como el incremento del volumen abdominal total fueron sustancialmente mayores que en aquellos con trastornos funcionales; sin embargo, no se registró descenso del diafragma. En este grupo, el síntoma fue posprandial.

Los resultados del presente estudio revelan que la sensación de distensión abdominal se asocia con cambios en la pared abdominal. En la mayoría de los pacientes, la distensión se debe a una alteración de la regulación de la actividad de la pared abdominal y al desplazamiento caudo-ventral de su contenido y, sólo en los casos graves de dismotilidad intestinal, se relaciona con un aumento real del contenido abdominal.

Los autores observaron que, en condiciones basales, el volumen de gas era normal en los enfermos con trastornos funcionales, pero estaba aumentado en aquellos con dismotilidad intestinal, por lo que interpretaron que en estos últimos el incremento del volumen intrabdominal produce un desplazamiento de las paredes abdominales, mientras que en

los sujetos con trastornos funcionales sólo se produce un aumento pequeño pero significativo del gas intestinal y del volumen intrabdominal total.

Este es el primer estudio que demostró que la distensión en los pacientes con trastornos funcionales se asocia con un descenso importante del diafragma. En investigaciones previas se observó que, en individuos sanos, la pared abdominal y el diafragma se acomodan al volumen intrabdominal mediante una respuesta abdomino-diafragmática coordinada, de manera tal que un aumento en el volumen causa la relajación y ascenso del diafragma y la contracción de la pared abdominal anterior; en los pacientes con trastornos funcionales, en cambio, se verificó una respuesta paradójica por la contracción diafragmática y la relajación de la pared abdominal anterior con su consecuente protrusión exagerada.

Se cree que los enfermos con trastornos funcionales presentan una alteración de los reflejos viscerales y que esto puede ocasionar un tránsito anormal del contenido intestinal; además, la existencia de una hipersensibilidad visceral puede causar la sensación de distensión aún sin un aumento verdadero del perímetro abdominal.

En la mayoría de los pacientes, la distensión se debe a una alteración de la regulación de la actividad de la pared abdominal y al desplazamiento caudo-ventral de su contenido, y sólo en los casos graves de dismotilidad intestinal se relaciona con un aumento real del contenido abdominal.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/resiic.php/104859](http://www.sicisalud.com/dato/resiic.php/104859)

## 12 - Analizan si la Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica es una Entidad Heredable

*Schwimmer J, Celedon M, Sirlin C y colaboradores*

**Gastroenterology** 136(5):1585-1592, May 2009

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) es la hepatopatía crónica más frecuente en los países desarrollados y, si bien se asocia con la obesidad, se presenta también en individuos cuyo peso corporal es normal. Esta entidad es más frecuente en los hispanoamericanos y existen familias con más de un miembro afectado; estos datos sugieren la participación de ciertos factores genéticos en la patogenia de la enfermedad. El objetivo del presente estudio fue investigar si la EHGNA es una entidad heredable.

Los probandos del estudio fueron niños con sobrepeso u obesos con EHGNA y sin ella. Se consideró como EHGNA a la presencia de esteatosis macrovesicular en al menos el 5% de los hepatocitos en el estudio histológico, asociada con la ausencia de otras causas de hepatopatía crónica tales como hepatitis B y C, hepatitis autoinmune, déficit de alfa1 antitripsina, enfermedad de Wilson y hepatopatía alcohólica, entre otras.

Se incluyeron los familiares de primero, segundo y tercer grado de los probandos. Se excluyeron los familiares menores de 8 años, las mujeres embarazadas, los que no podían realizarse una resonancia magnética nuclear (RMN) y aquellos con causas potenciales de EHGNA (consumidores de glucocorticoides, amiodarona, alcohol o individuos con hepatopatías de otra etiología).

Se registraron los siguientes datos: edad, sexo, etnia, peso corporal, talla e índice de masa corporal (IMC). Los niños se clasificaron según el percentilo de su IMC en: peso normal (entre el percentilo 5 y el 84), sobrepeso (entre el 85 y el 94) y obesidad (percentilo 95 o mayor).

Los adultos se clasificaron de acuerdo con su IMC en: peso normal (18.5 a 24.9), sobrepeso (25.0 a 29.9) y obesidad (30 o mayor).

Se realizaron determinaciones bioquímicas de glucemia, insulinemia, triglicéridos, transaminasas y colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad. El contenido de grasa del hígado se estableció mediante una RMN. Se consideró "hígado graso" al porcentaje de grasa en hígado superior al 5%.

Los probandos fueron 33 niños con EHGNA y 12 sin EHGNA; la edad y el IMC eran similares en ambos grupos. El porcentaje de niños con sobrepeso y obesos también fue el mismo en los dos grupos (18% y 82%, respectivamente). Con respecto a la etnia de los niños con EHGNA, el 70% eran hispanos blancos, el 21% eran blancos no hispanos y el 9% eran de origen hispano indamericano. Entre los niños sin EHGNA, el 50% eran hispanos blancos, el 17% eran blancos no hispanos, el 25% eran hispanos indamericanos y el 8% era de origen isleño del Pacífico no hispano.

El nivel promedio de transaminasas de los niños con EHGNA fue significativamente más alto que el de aquellos con sobrepeso pero sin EHGNA. Todos los participantes con EHGNA tenían un porcentaje medio de grasa en el hígado sustancialmente superior al observado en los niños sin EHGNA (18.1% y 1.6%, respectivamente).

Se estudiaron un total de 152 familiares de los probandos; los de los niños con EHGNA incluyeron 29 hermanos, 55 padres y 27 familiares de segundo o tercer grado, mientras que los familiares de los niños sin EHGNA fueron 12 hermanos, 19 padres y 10 familiares de segundo o tercer grado.

La insulinemia y los niveles de triglicéridos fueron significativamente más altos en los familiares de los niños con EHGNA que en los de los niños sin esta entidad. El 22% de los familiares de los pacientes con EHGNA tenía diabetes, respecto del 17% de los de los niños sin EHGNA.

El porcentaje hepático de grasa resultó sustancialmente mayor en los hermanos y en los padres de los niños con EHGNA comparados con los hermanos y los padres de los niños sin EHGNA. El porcentaje hepático de grasa se correlacionó significativamente con el IMC en todos los participantes del estudio, incluidos los probandos, aunque fue más importante en las familias de los niños con EHGNA.

Se diagnosticó "hígado graso" en el 59% de los hermanos y en el 78% de los padres de los niños con EHGNA y en el 17% de los hermanos y en el 37% de los padres de los niños sin EHGNA, diferencia que resultó relevante. De acuerdo con los resultados, la EHGNA resulta significativa y altamente heredable, sobre todo al realizar los ajustes similares a la regresión según el sexo, la edad, la etnia y el IMC. De acuerdo con los hallazgos de la presente investigación, la EHGNA es una enfermedad altamente heredable.

Existen varios estudios previos, aunque retrospectivos, cuyos resultados demostraron que los individuos con hígado graso o con cirrosis criptogénica tienen uno o más familiares que presentan hígado graso. En el presente ensayo, la frecuencia de "hígado graso" observada en los hermanos y en los padres de los niños sin EHGNA concuerda con la de la población general, mientras que la mayoría de los familiares de los niños con EHGNA presentó esteatosis hepática. Es importante mencionar que en los familiares de los pacientes con EHGNA, la gravedad de la esteatosis se correlacionó notablemente con el IMC, mientras que en los familiares de los niños sin EHGNA, esta correlación fue menos relevante. Estas observaciones sugieren que el IMC es un factor determinante importante de la intensidad de la esteatosis en los individuos con una susceptibilidad heredable al "hígado graso", pero no en aquellos sin esa susceptibilidad.

Los autores sostienen que el uso de RMN permitió establecer en forma precisa y objetiva el porcentaje de grasa

del hígado. Por otra parte, sin embargo, reconocen que la falta de biopsias hepáticas de los familiares estudiados y la cantidad importante de familias hispanas pueden considerarse limitaciones de la presente investigación.

Si se tiene en cuenta que la EHGNA presenta una agrupación familiar, deberían realizarse mayores esfuerzos para lograr que las familias modifiquen sus estilos de vida, fundamentalmente las conductas relacionadas con la dieta y la actividad física. Los investigadores concluyen que deberían realizarse más estudios con familias con el propósito de investigar las interacciones complejas entre los genes y el ambiente en la patogénesis de la EHGNA.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/104882](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/104882)

### 13 - Eficaz Efecto del Infliximab en la Prevención de la Recurrencia de la Enfermedad de Crohn después de la Resección Ileal

*Regueiro M, Schraut W, Plevy S y colaboradores*

**Gastroenterology 2009;** 136: 441 – 450, 2009

Aproximadamente un 75% de los pacientes con enfermedad de Crohn (EC) requerirán una resección intestinal para el tratamiento de complicaciones como fístulas o estenosis. Dicha cirugía no es curativa y la mayoría de los sujetos sufrirán una recurrencia de la enfermedad en la proximidad de la anastomosis. Los autores afirman que la recurrencia histológica de la EC puede aparecer precozmente, a la semana de la operación. El 70% al 90% de los enfermos presentan recurrencias verificables por endoscopia al año de la cirugía y un tercio de los casos presentará recidivas clínicas a los 3 años. Un 70% de los pacientes que recurren, necesitarán otra cirugía.

Los expertos informan que varios estudios han evaluado la eficacia de distintos fármacos para prevenir la recurrencia posoperatoria de la EC. Con la administración de antibióticos nitroimidazólicos se ha observado una recurrencia endoscópica mayor del 50% al año. Los ensayos que utilizaron azatioprina (AZA) o 6 mercaptopurina (6MP) verificaron tasas variables de reducción de la recurrencia clínica, aunque la mayoría de los pacientes presentaron recurrencia endoscópica al año de la cirugía.

Los autores refieren que el infliximab es eficaz para el tratamiento de inducción y de mantenimiento de la EC moderada a grave. Los hallazgos de algunos estudios no controlados han sugerido que podría resultar beneficioso para prevenir las recurrencias clínicas y endoscópicas posoperatorias. En este trabajo aleatorizado y controlado con placebo, los investigadores evaluaron la eficacia del infliximab para prevenir la recurrencia endoscópica, clínica e histológica de la EC después de un año de efectuada una resección intestinal. El ensayo se efectuó en el Centro Médico de la Universidad de Pittsburgh y consistió en un estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo. Entre 2005 y 2007, 24 pacientes con EC fueron sometidos a una resección ileal o ileocolónica. Entre 2 y 4 semanas después de la cirugía, todos ellos ingresaron al estudio.

Se excluyeron enfermos con EC de más de 10 años de evolución con el antecedente de una cirugía previa como tratamiento de una estenosis fibrótica corta, a aquellos con enfermedad activa macroscópica no resecada durante la cirugía, a quienes se les efectuó un ostoma y a los que habían presentado reacciones graves al infliximab.

Los pacientes recibieron infusiones de infliximab de 5mg/kg o placebo de idéntica apariencia a las 0, 2 y 6 semanas del ingreso y luego cada 8 semanas hasta completar 54 semanas.

Los enfermos que recibían corticoides y antibióticos a su ingreso, interrumpieron la medicación en un plazo de 12 semanas a partir de la cirugía. Los que recibían inmunomoduladores (AZA, 6MP) y mesalamina con dosis estable en las 12 semanas previas a la cirugía, mantuvieron la administración de dichos fármacos durante el estudio.

El objetivo principal fue determinar la proporción de pacientes con recurrencia endoscópica al año después de la cirugía. Se efectuó una ileocolonoscopia entre 2 y 4 semanas después de la última infusión, a las 54 semanas de tratamiento. Se utilizó el puntaje de Rutgeerts para su evaluación con 5 posibilidades: i0, ausencia de lesión; i1, 5 o menos lesiones aftoides; i2, más de 5 lesiones aftoides con mucosa normal entre ellas o lesiones sobre la anastomosis ileocólica; i3, ileítis difusa con mucosa inflamada y lesiones aftoides; i4, inflamación difusa con úlceras, nódulos o estenosis. Se consideró que había recurrencia endoscópica con un puntaje i2, i3 o i4. Por el contrario, un puntaje i0 o i1 fue considerado indicativo de remisión. Adicionalmente, se contaron las úlceras del íleon terminal. En un caso en el que la visualización del íleon no fue posible, se recurrió a una endocápsula. Las endoscopias fueron grabadas en video para su posterior revisión en forma ciega por otros dos operadores. Cada uno de ellos asignó el puntaje correspondiente. En los casos en los que no hubo coincidencia (2 en total) establecieron un acuerdo por consenso.

Los objetivos secundarios fueron la recurrencia clínica de la EC, la remisión de la actividad histológica, la normalización de la proteína C reactiva (PCR) y de la tasa de eritrosedimentación (ERS). La recurrencia y la remisión clínicas fueron definidas por el *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI).

En el nuevo íleon terminal, se tomaron 6 a 8 biopsias, independientemente de la presencia de lesiones o no, para ser analizadas por un patólogo especialista en enfermedades gastrointestinales. Se asignó un puntaje semicuantitativo de actividad histológica a cada biopsia.

Los pacientes fueron evaluados antes de cada infusión: se determinó el CDAI, se realizó control de laboratorio y se interrogó sobre la aparición de efectos adversos. Entre las semanas 56 y 60 o al abandonar el estudio, se efectuó la ileocolonoscopia. Se incluyeron 24 pacientes: 11 recibieron infliximab y 13, placebo. Tres enfermos abandonaron el estudio antes de concluirlo: 2 del primer grupo y 1 del grupo placebo. Los dos grupos fueron similares en cuanto a edad, sexo, duración, comportamiento y localización de la EC, uso previo de infliximab y resecciones quirúrgicas anteriores.

En el grupo que recibió el fármaco, hubo mayor cantidad de fumadores (45.5% frente a 7.7%) y menor cantidad de pacientes tratados con inmunomoduladores (36.4% frente a 53.8%) y mesalamina (9.1% frente a 53.8%), respecto del grupo placebo. Además, la ERS y la PCR basales fueron significativamente mayores en el grupo asignado a infliximab.

Uno de los 11 pacientes tratados con infliximab (9.1%) tuvo recurrencia endoscópica comparado con 11 de los 13 enfermos del grupo control (84.6%) ( $p = 0.0006$ ). El paciente del primer grupo que presentó recurrencia tuvo un puntaje i3. Entre los enfermos del grupo control que recidivaron, 4 tuvieron un puntaje i4.

Teniendo en cuenta el CDAI, ninguno de los individuos que recibió infliximab tuvo recurrencia clínica comparados con 5 sujetos de 13 (38.5%) del grupo placebo ( $p = 0.046$ ). La recurrencia clínica en esos 5 casos se correlacionó con la recurrencia endoscópica y la evidencia de inflamación por los datos bioquímicos. Además, 3 de los 11 pacientes tratados con infliximab (27.3%) tuvieron signos de actividad histológica

dada por la presencia de neutrófilos, respecto de 11 individuos de 13 (84.6%) del grupo control.

Los dos grupos tuvieron una cantidad similar de efectos adversos. Dos pacientes del grupo que recibió infliximab y 1 del grupo placebo debieron abandonar precozmente el tratamiento. Uno de los enfermos tratados presentó dolor abdominal intenso para el que no pudo demostrarse el origen, mientras que el otro tuvo una reacción al fármaco consistente en dolor precordial, disnea y artralgias. El paciente del grupo control sufrió una exacerbación grave de la EC en la semana 36 y fue tratado con infliximab con resolución rápida y completa de sus síntomas.

Los autores demostraron que el infliximab pudo prevenir la recurrencia de la EC en el íleon a un año de una cirugía resectiva, desde el punto de vista clínico, endoscópico e histológico. Se destaca que el porcentaje de pacientes con recurrencia endoscópica al año fue del 9.1% en el grupo tratado respecto del 84.6% de los que recibieron placebo. Además, la recurrencia clínica e histológica fue muy inferior en quienes recibieron infliximab (0% frente a 27.3%, respectivamente) en comparación con los asignados a placebo (38.5% y 84.6%, respectivamente). Los investigadores hacen notar que el infliximab resultó seguro en el grupo de pacientes evaluados.

La elección de evaluar la recurrencia endoscópica como objetivo principal se basó en el concepto de Rutgeerts en cuanto a la posibilidad de predecir una recidiva clínica futura al hallar una recurrencia endoscópica (un puntaje i0 o i1 se correlaciona con una probabilidad de recurrencia clínica menor del 10% a los 10 años, mientras que un puntaje i3 e i4 se asocia con una probabilidad del 50% a 100% de recurrencia y de una posible reoperación).

Los autores señalan que en los estudios posoperatorios publicados, en los que se utilizó mesalamina, antibióticos o inmunomoduladores, la recurrencia endoscópica al año varió entre el 40% y el 60%. Los resultados más alentadores se obtuvieron en el presente estudio aleatorizado y controlado.

Es importante destacar que uno de los factores de riesgo que se ha asociado con la recurrencia posoperatoria de la EC es el hábito de fumar. Llamativamente, 5 de los 11 pacientes que recibieron infliximab en este ensayo eran fumadores, a pesar de lo cual lograron una respuesta completa con el tratamiento.

Debe notarse que 11 de los 13 pacientes del grupo control recibían mesalamina o inmunomoduladores, lo cual no les aportó beneficio alguno dado que en el 84.6% de ellos se verificó recurrencia endoscópica.

La limitación que los investigadores reconocen en su trabajo es el escaso número de pacientes. A pesar de ello, enfatizan, los resultados fueron francamente favorables en los enfermos que recibieron infliximab.

Los autores explican que decidieron incluir también pacientes tratados previamente con el fármaco para reproducir así la situación clínica cotidiana. Ocho de los individuos habían recibido la droga con el intento de evitar la cirugía y 3 de ellos que lo recibieron también en el posoperatorio, evolucionaron favorablemente.

En conclusión, se demostró que el infliximab fue eficaz para prevenir la recurrencia endoscópica, clínica e histológica de la EC después de una cirugía resectiva, aunque sugieren que serían necesarios estudios con mayor número de participantes para comprobarlo. En su práctica actual, los autores indican la profilaxis con infliximab a todos los pacientes con EC en los que efectúan cirugías resectivas por complicaciones estenóticas o fistulizantes.



# Autoevaluaciones de Lectura

Por cada artículo extenso de Trabajos Distinguidos se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del respectivo trabajo, se indica en el sector Respuestas Correctas, acompañada de su correspondiente fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD N°	Enunciados	Seleccione sus opciones
1	Señale en qué situación resulta de utilidad la tomografía por emisión de positrones en el enfoque de un paciente con cáncer colorrectal:	A) Para la detección de recurrencias de la enfermedad. B) Para la detección de enfermedad residual después de la cirugía. C) En la evaluación preoperatoria de las resecciones de metástasis. D) En todas ellas.
2	¿Cuál de las siguientes es una característica endoscópica de la esofagitis eosinofílica?	A) Mucosa sin lesiones. B) Presencia de surcos longitudinales. C) Presencia de anillos y estenosis. D) Todas son correctas.
3	¿Para cuál de las siguientes neoplasias del esófago es la ingesta de alcohol un factor de riesgo?	A) Para el carcinoma espinocelular. B) Para el adenocarcinoma. C) Para el adenocarcinoma de la unión gastroesofágica. D) Para ninguno de ellos.
4	¿Cuál es el mecanismo por el cual la aspirina causa lesiones gastrointestinales?	A) Efectos locales. B) Inhibición sistémica de la síntesis de las prostaglandinas protectoras de la mucosa. C) El mecanismo depende de la dosis. D) Las dos primeras son correctas.
5	¿Cuál de las siguientes afirmaciones referidas a la dispepsia es correcta?	A) El síntoma típico es el dolor abdominal superior y recurrente. B) La ecografía de abdomen no es útil para su estudio. C) Debe realizarse una endoscopia a todos los pacientes mayores de 55 años. D) Todas las opciones son correctas.
6	¿Cuál de las siguientes opciones referidas a la enfermedad celíaca es correcta?	A) Se caracteriza por la presencia de linfocitos CD4 con un fenotipo de células T colaboradoras tipo 1. B) La presencia de anticuerpos antiendomiso es útil para el diagnóstico. C) Puede asociarse con la tiroiditis autoinmune. D) Todas las opciones son correctas.
7	¿Cuál de los siguientes procedimientos endoscópicos demostró una mayor eficacia para tratar los tumores de 20 mm o mayores?	A) Resección mucosa endoscópica. B) Resección mucosa endoscópica posterior al precorte circunferencial. C) Disección submucosa endoscópica. D) Los tres procedimientos presentan una eficacia similar.
8	¿Cuál de las siguientes opciones referidas a la cirrosis biliar primaria es correcta?	A) Es una hepatopatía crónica. B) Presenta aumento de la fosfatasa alcalina y prurito. C) Los anticuerpos antimitocondriales están presentes en la mayoría de los casos. D) Todas las opciones son correctas.

## Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
1	En todas ellas.	La tomografía por emisión de positrones tiene un papel establecido para la toma de decisiones en los pacientes con cáncer colorrectal, principalmente para detectar enfermedad residual o recurrente y en la evaluación preoperatoria de las resecciones de metástasis.	D
2	Todas son correctas.	Las características endoscópicas de esta enfermedad incluyen desde una mucosa sin lesiones hasta la presencia de surcos longitudinales, anillos y estenosis.	D
3	Para el carcinoma espinocelular.	El riesgo de carcinoma espinocelular esofágico se incrementa significativamente en quienes beben alcohol en una cantidad superior a 170 g/semana.	A
4	Las dos primeras son correctas.	Las lesiones gastrointestinales causadas por la aspirina resultan tanto de sus efectos locales como de la inhibición sistémica de la síntesis de las prostaglandinas protectoras de la mucosa.	D
5	Todas las opciones son correctas.	El síntoma típico es el dolor abdominal superior y recurrente. Los estudios por imágenes no son útiles para su estudio. Los pacientes mayores de 55 años deben realizarse una endoscopia, aun en ausencia de signos y síntomas de alarma.	D
6	Todas las opciones son correctas.	La enfermedad celíaca se caracteriza por la presencia de linfocitos CD4 con un fenotipo de células T colaboradoras tipo 1 y anticuerpos antiendomiso. Las características histológicas del intestino son útiles para el diagnóstico. Esta entidad puede asociarse con otras enfermedades autoinmunes.	D
7	Disección submucosa endoscópica.	La disección submucosa endoscópica demostró una mayor eficacia para tratar los tumores de 20 mm o mayores.	C
8	Todas las opciones son correctas.	La cirrosis biliar primaria es una hepatopatía crónica colestásica autoinmune y con anticuerpos antimitocondriales presentes en la mayoría de los casos.	D