

Serie Gastroenterología

Volumen 13, Número 3, diciembre 2012

es una publicación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas..... 3

Artículos distinguidos

- A - Infección por *Helicobacter pylori* y Epidemiología del Cáncer Gástrico: Pruebas y Controversias**
Matthew Naanlep Tanko, SIIC 4

Informes seleccionados Reseñas seleccionadas

- 1 - Tratamiento de los Tumores Neuroendocrinos Pancreáticos**
Halperin D, Kulke M
Gastroenterology Clinics of North America 41(1):119-131, Mar 2012..... 9
- 2 - Estudio Prospectivo de una Única Rama de Dos Semanas de Tratamiento con Rabeprozol para la Cicatrización de las Úlceras Posteriores a la Disección Submucosa Gástrica Endoscópica**
Niimi K, Fujishiro M, Koike K y col.
Digestive Endoscopy 24(2):110-116, Mar 2012..... 11
- 3 - Revisión Sistemática: Tratamiento con Antidepresivos de los Pacientes con Dolor Precordial no Cardíaco**
Nguyen T, Eslick G
Alimentary Pharmacology & Therapeutics 35(7):493-500, Abr 2012 13
- 4 - Seguridad y Eficacia de la Terapia de Mantenimiento a Largo Plazo con Rabeprozol en Dosis de 10 mg Diarios en Pacientes con Esofagitis por Reflujo**
Fujimoto K, Hongo M
Internal Medicine 50(3):179-188, 2011..... 14
- 5 - Los Linfomas de Tejido Linfoide No Asociado con Mucosas de Origen Gástrico e Intestinal Difieren en sus Características Clínicas: Experiencia de un Solo Centro**
Chen L, Lin S, Yu M
Journal of the Chinese Medical Association 74(9):400-407, Sep 2011..... 16
- 6 - Eliminación, Reinfeción y Persistencia del Virus de la Hepatitis C, con Evaluación de los Estudios con Usuarios de Drogas por Vía Intravenosa: Hacia una Vacuna**
Grebely J, Prins M, Dore G
Lancet Infectious Diseases 12(5):408-414, May 2012..... 17
- 7 - Suplemento de Vitamina D: Normativa e Información en Relación con la Deficiencia Subclínica**
Pramyothin P, Holick M
Current Opinion in Gastroenterology 28(2):139-150, 2012..... 19

Novedades seleccionadas

- 8 - Analizan los Factores de Riesgo y las Distintas Estrategias Terapéuticas para las Complicaciones Biliares Posteriores al Trasplante Hepático**
Chang T, Ho M, Hu R
Journal of the Formosan Medical Association 110(3):183-189, Mar 2011..... 22
- 9 - Los Factores Clínicos y los Patrones de Reflujo como Predictores de Respuesta a los Inhibidores de la Bomba de Protones en la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico**
Zerbib F, Belhocine K, Galmiche J y col.
Gut 61(4):501-506, Mar 2012..... 22
- 10 - Evalúan los Resultados de la Pesquisa del Cáncer Colorrectal con las Pruebas Inmunoquímicas para Detectar Sangre Oculta en Materia Fecal**
Van Rossum L
Clinical Gastroenterology and Hepatology 10(6):570-572, Jun 2012..... 24
- 11 - La Resonancia Magnética Permite el Diagnóstico Precoz de la Colitis Isquémica**
Iacobellis F, Beritto D, Grassi R y col.
World Journal of Gastroenterology 18(13):1496-1501, Abr 2012..... 25

Más Novedades seleccionadas.....26-28
 Contacto directo..... 29
 Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas..... 30

Conexiones Temáticas

Los artículos de Trabajos Distinguidos, Gastroenterología, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

Especialidades	Artículos, números
Administración Hospitalaria.....	2
Anatomía Patológica.....	A, 2, 4, 11
Atención Primaria.....	1, 4, 7, 9, 10
Bioquímica.....	4, 7, 10
Cardiología.....	3
Cirugía.....	1, 8, 11, 12, 13
Diagnóstico por Imágenes.....	1, 11
Diagnóstico por Laboratorio.....	1, 4, 7, 10
Educación Médica.....	1
Endocrinología y Metabolismo.....	1, 4, 7
Epidemiología.....	A, 1, 2, 4, 7, 12
Farmacología.....	1-4, 7, 9, 13
Geriatría.....	1, 4, 7, 9, 10
Hematología.....	5
Infectología.....	A, 2, 4, 6
Medicina Familiar.....	1, 7, 9, 10
Medicina Farmacéutica.....	2-4, 9
Medicina Interna.....	1-4, 7-10, 12, 13
Nefrología y Medio Interno.....	7
Nutrición.....	7
Oncología.....	A, 1, 5
Osteoporosis y Osteopatías Médicas.....	7
Pediatría.....	7
Psiquiatría Clínica de Adultos.....	3
Salud Mental.....	3
Salud Pública.....	A, 10
Trasplantes.....	8



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Consejo Superior (PEMC-SIIC)

Eliás N. Abdala, Miguel Allevato, Arturo Arrighi, Michel Batlouini, Pablo Bazerque, 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, Juan Gagliardi, J.G. de la Garza, Estela Giménez, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Rafael Hurtado, León Jaimovich, Miguel A. Larguía, Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Carlos Mautalén, Pablo Mazure¹, José María Méndez Ribas, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Roberto Nicholson, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, 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 Valentinuazzi, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer
Avda. Belgrano 430, (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina.
Tel.: +54 11 4342 4901
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, Provisión (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 Kourí», Departamento de Virología,
Laboratorio de Arbovirus, Apdo Postal 601, Marianao 13

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

SIIC España: Oficina Científica Barcelona,
Director: Dr. Ignacio Balaguer Víntró
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 conceptos vertidos en esta publicación pertenecen a los autores y no necesariamente reflejan las opiniones y recomendaciones de Laboratorios Phoenix S.A.I.C. y F. 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


Artículo completo en
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Gastroenterología

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Dirección Científica

Graciela Salis, Luis A. Colombato

Comité de expertos

Julián Arabehehy, Oscar A. Bedini, Luis Boerr, Néstor Chopita, Luis Colombato, Ernesto Coria, Rodolfo Corti, Enrique Covián, Albert Czaja, Jorge Daruich, Roque Antonio Emiliani, Francisco Esquivel Rodríguez, Jorge Findor, Bernardo Frider, Raffaella Giacchino, Carlos González del Solar, Alfredo Graziano, Vicente Gutiérrez Maxwell, Rubén Hojman, Arturo Jorge, Jaime Katz, Leon Kesner, Samuel Kohan, Oscar Laudanno, Roberto Sergio Lima, Fernando Magnanini, Marcelo Martiarena, Nahum Méndez Sánchez, Pedro Morgante, Luis F. Mundo Gallardo, Antonio Musi, Raúl Olaeta Elizalde, Alejandro Oría, Héctor Orozco Zepeda, Moacyr Padua Vilela, Alfredo Palazzo, Rodolfo Pedrana, Víctor Pérez, Leonardo Pinchuk, Alejandro Pulpeiro, Beatriz Ríos, Guillermo Robles Díaz, Graciela Salis, Patricia San Miguel, Mauricio Schraier, José Luis Tamayo de la Cuesta, Miguel Tanimoto Weki, Hugo Tanno, Rubén Terg, Miguel Ángel Valdivinos Díaz, Emilio Varela, Jorge Venturini, Bruno Zilberstein.

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 Pediatría
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 Laparoendoscopic & 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 Laparoendoscopic 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.siicsalud.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 relacionen 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 - Infección por *Helicobacter pylori* y Epidemiología del Cáncer Gástrico: Pruebas y Controversias



Matthew Naanlep Tanko

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: FMC Path, Associate Professor and Head of the Department of Pathology, University of Botswana School of Medicine, Gaborone, Botswana

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



+ Artículo en inglés, bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores, autoevaluación.

Abstract

Helicobacter pylori infection is thought to be associated with the development of gastric cancer. Indeed several studies have postulated, tested and supposedly proven this association. Unfortunately many of these studies have actually produced conflicting results. It sometimes seems that the association exists and is strong, but at other times there is uncertainty as to whether any material association between this pathogen and gastric cancer can be proven. At least 50% of all studies designed to prove this association have generated results with a negative association between *Helicobacter pylori* and gastric cancer. Even those that have had positive association results are not reproducible suggesting lack of consistency. Moreover, epidemiological evidence alone is inadequate to prove causality. In fact, the few animal experiments that have been conducted to establish a definite link with gastric cancer have not been so successful in doing so. At present therefore, *Helicobacter pylori* does not seem to have a "cause and effect" association with gastric cancer. We think that the classification of this pathogen by IARC in 1994 as a Group 1 human carcinogen was premature and a re-classification of *Helicobacter pylori* into a more appropriate category may be warranted due to lack of consistent evidence.

Resumen

Se cree que la infección por *Helicobacter pylori* se asocia con la aparición de cáncer gástrico. De hecho, varios estudios han postulado, probado y supuestamente demostrado esta asociación. Lamentablemente, muchos de estos estudios han arrojado resultados contradictorios. Al parecer, en algunas ocasiones existe una asociación sólida, pero en otras oportunidades no queda claro si esto es así. Al menos el 50% de todos los estudios destinados a demostrar esta asociación han observado una asociación negativa entre esta bacteria y el cáncer gástrico. Incluso aquellos que han logrado resultados con asociación positiva no son reproducibles, lo que sugiere una falta de congruencia. Por otra parte, los datos epidemiológicos son insuficientes para demostrar la causalidad por sí mismos. Tan es así que los experimentos que se han realizado en animales para establecer un vínculo claro entre la infección y el cáncer gástrico no han sido muy exitosos. Por ende, en la actualidad, *Helicobacter pylori* no parece tener una asociación de tipo "causa y efecto" con el cáncer gástrico. Creemos que la clasificación de este patógeno por la AIIC en 1994 dentro del grupo de los carcinógenos humanos del grupo 1 fue prematura, y que se justifica realizar una reclasificación de esta bacteria en una categoría más apropiada, debido a la falta de pruebas firmes.

Introducción

Desde el descubrimiento de *Helicobacter pylori* hace más de veinte años, se han llevado a cabo numerosas investigaciones y debates sobre esta bacteria. En el momento de su descubrimiento (por Barry Marshall y Robin Warren), su relevancia en relación con las enfermedades de los seres humanos era incierta. Sin embargo, más adelante se acumularon datos científicos que confirmaban su asociación con determinadas enfermedades humanas, específicamente con la gastritis crónica, la enfermedad de úlcera péptica y

las neoplasias malignas gástricas alejadas del cardias.¹⁻³ En la actualidad, la infección por *Helicobacter pylori* se considera la infección bacteriana más común en las personas de todo el mundo,⁴⁻⁶ y en el África subsahariana y el resto de los países en desarrollo es vista como un fenómeno ubicuo, con una prevalencia cercana al 100% en la edad adulta. Aunque sólo el 20% de los infectados son sintomáticos, los estudios histológicos de estos pacientes suelen demostrar la presencia de gastritis, ya sea con síntomas o sin ellos.^{7,8} La prevalencia de la infección varía de acuerdo con el tipo de lesión gastroduodenal observada, y es menor (60% al 70%) entre los pacientes con úlcera gástrica que en aquellos con úlcera duodenal (90% al 100%). Del mismo modo, la gastritis

antral confirmada por estudios histológicos es más intensa en los pacientes con úlcera duodenal, aunque pueden estar involucradas todas las porciones del estómago.

El objetivo de esta revisión es analizar los datos epidemiológicos y experimentales actuales que conectan la infección por *Helicobacter pylori* con la aparición de cáncer gástrico y las crecientes controversias que existen en la bibliografía sobre esta asociación.

Métodos

Se realizó una búsqueda en la base de datos PubMed, con búsquedas manuales adicionales en listas de referencia de artículos relevantes. Para la búsqueda se utilizó una combinación de palabras clave (*Helicobacter pylori* y cáncer gástrico, datos epidemiológicos, revisión sistemática, estudios experimentales, metanálisis, controversias). No se aplicaron restricciones de idioma en las búsquedas.

Breve perspectiva histórica

Los organismos espiralados históricamente fueron observados por los patólogos europeos⁹ en la mucosa gástrica de los pacientes en repetidas ocasiones durante el siglo pasado, pero se pensaba que eran contaminantes pasajeros, por lo que no fueron tenidos en cuenta. El renovado interés en estos organismos se encendió cuando, en 1979, Robin Warren (que se desempeñaba como patólogo en Perth, Australia) observó que los organismos curvados solían estar presentes en las muestras de biopsia gástrica. Barry Marshall, quien entonces era un aprendiz de Medicina Interna, se interesó por la observación de Warren, y los dos se propusieron aislar el organismo. En 1982, el organismo fue aislado por casualidad cuando una de las placas de cultivo se incubó por error durante cinco días en el feriado por Pascuas.⁹ Poco después, muchos investigadores en todo el mundo confirmaron la presencia de este microorganismo.¹⁰⁻¹² En principio se lo llamó *Campylobacter pyloridis*, pero más tarde pasó a llamarse *Helicobacter pylori*, como se lo conoce actualmente. Desde entonces ha habido muchos ensayos que detectaron una relación firme entre este organismo y las enfermedades gastroduodenales, más fuertemente asociado con la gastritis crónica y la úlcera péptica, y en menor medida con el cáncer gástrico. Muchos investigadores se sorprendieron al descubrir que la úlcera péptica era, en realidad, una enfermedad infecciosa. En aquel momento, la frase de “sin ácido no hay úlcera” se cambió por “sin bacteria no hay úlcera”, debido a la fuerza de la asociación. En 1994, un panel del Instituto Nacional de Salud llegó a la conclusión de que *Helicobacter pylori* es responsable de la enfermedad por úlcera péptica y formuló la recomendación para su tratamiento óptimo de incluir una combinación de antagonistas H₂ o inhibidores de la bomba de protones (IBP) y antibióticos de amplio espectro.

Características epidemiológicas de la infección por *Helicobacter pylori*

Epidemiología descriptiva

Se estima que más de la mitad de la población mundial está infectada por *Helicobacter pylori*. En los países en desarrollo, la prevalencia de la infección (70% a 90%) es mayor que en los países desarrollados (25% a 50%).¹³ La infección suele adquirirse en la infancia, y a la edad de 10 años el 50% de los niños de los países en desarrollo ya son portadores de *Helicobacter pylori*.¹⁴ Las tasas de prevalencia son menores en los países con mejor nivel económico que en los países más

pobres.¹⁵ Las tasas de prevalencia disminuyeron en los países desarrollados,^{15,16} probablemente debido al llamado “efecto cohorte”. En la era de “los microbios emergentes”, *Helicobacter pylori* se “sumergió” de la universalidad a un porcentaje menor de niños que se infectaban, especialmente en los países desarrollados.¹⁷ Se cree que la mejora de las condiciones de vida y la introducción de los antibióticos fueron responsables de esta disminución, y casi todos los estudios epidemiológicos han sugerido que la infección por *Helicobacter pylori* se relaciona inversamente con el nivel socioeconómico.¹⁸ Por ejemplo, los blancos no hispanos que residen en los Estados Unidos presentan una menor prevalencia de esta infección que los afroamericanos y los hispanos.¹⁹

Transmisión

El modo de transmisión de *Helicobacter pylori* sigue siendo poco claro. Si bien se supone que los seres humanos son el único reservorio de esta bacteria, la forma en que se transmite desde el estómago de una persona a otra es objeto de controversia. La hipótesis más aceptada es que se transmite a través del “contacto cercano”.²⁰ La presencia de la bacteria en la saliva, la placa dental y el vómito sugiere que la vía oral-oral podría ser uno de los métodos de transmisión. La segunda es la vía fecal-oral; debido a que *Helicobacter pylori* puede ser detectado en heces diarreicas, los posibles métodos de contagio consistirían en beber agua potable contaminada con heces o consumir verduras crudas que han estado expuestas a la contaminación. Aunque el estómago humano es el único reservorio conocido por *Helicobacter pylori*, los gatos domésticos y animales de corral pueden ser infectados por una bacteria similar conocida como *Helicobacter heilmannii*. Este organismo es capaz de colonizar el estómago humano, causando una gastritis crónica activa que es generalmente más leve que la gastritis por *Helicobacter pylori*. Aún queda por esclarecer si este organismo está asociado con la enfermedad de úlcera péptica y el cáncer gástrico.

Epidemiología del cáncer gástrico

Tendencias demográficas

Las estadísticas han demostrado que existe una disminución global en la incidencia de cáncer gástrico distal, pero sigue siendo común y ocupa el segundo lugar en mortalidad por cáncer en todo el mundo.^{21,22} La razón de la disminución de la incidencia de cáncer gástrico se desconoce, ya que esta tendencia se observaba incluso antes del descubrimiento de *Helicobacter pylori*. Por el contrario, el cáncer de cardias gástrico ha ido en aumento durante las últimas tres décadas, y casi la mitad de los tumores malignos de estómago entre los varones en los EE.UU. y el Reino Unido se localizan a nivel del cardias gástrico.^{23,24} De igual modo, durante el mismo período se detectó una tendencia al alza en el adenocarcinoma de esófago. Los expertos creen que la enfermedad por reflujo gastroesofágico, la obesidad y el esófago de Barrett están vinculados con esta tendencia. Las neoplasias del cardias gástrico y del esófago distal comparten características epidemiológicas similares, por lo que podrían ser parte de una misma entidad.

Distribución geográfica

Las tasas de incidencia de cáncer gástrico son muy diferentes en todo el mundo, y son especialmente más altas en Japón y Corea.²⁵⁻²⁷ El adenocarcinoma gástrico que no compromete el cardias tiene altas tasas de incidencia en el Este de Asia,

Europa oriental y América Central y del Sur, mientras que el Norte y el Sur de Asia, América del Norte, Australia y Nueva Zelanda tiene bajas tasas de incidencia. La incidencia de los tumores gástricos proximales está en aumento en el mundo occidental; en contraste, en Japón siguen predominando los tumores distales, a pesar de haberse observado un aumento relativo de la proporción de tumores proximales entre los varones.²⁸ Diversos estudios han demostrado que cuando las poblaciones de las zonas de alto riesgo migran a zonas con una baja incidencia de esta entidad, el riesgo de incidencia disminuye considerablemente y las siguientes generaciones adquieren niveles de riesgo similares a los de las poblaciones nativas.²⁹ Esta importante observación sugiere que la enfermedad está modulada por factores ambientales y dietéticos.

Sexo, edad y distribución étnica

La proporción de hombres y mujeres para el cáncer gástrico que no compromete el cardias es de aproximadamente 2:1. Las personas de raza negra y los individuos de bajo nivel socioeconómico de los países en desarrollo tienen altas tasas de incidencia. La incidencia aumenta progresivamente con la edad, con un pico entre la quinta y séptima décadas de vida. Por el contrario, el cáncer de cardias gástrico afecta a los hombres cinco veces más que a las mujeres y a los individuos de raza blanca dos veces más que a los de raza negra.³⁰ Los polimorfismos genéticos pueden explicar la variación en la susceptibilidad al cáncer de estómago de acuerdo con la localización del tumor.³¹ Los resultados anteriores sugieren que ambos tipos de adenocarcinoma representan diferentes entidades con un comportamiento biológico distinto, lo cual puede ser útil para la terapia y el pronóstico.

Consideraciones patológicas

La mayoría de las neoplasias de estómago son adenocarcinomas, que consisten en dos grandes tipos histológicos. El adenocarcinoma bien diferenciado de tipo intestinal se presenta sobre un fondo de gastritis predominante en el cuerpo gástrico, con atrofia glandular y metaplasia intestinal, mientras que el tipo difuso está relacionado con pangastritis, sin atrofia. El adenocarcinoma de tipo intestinal predomina en el sexo masculino, los sujetos de raza negra y las personas de edad avanzada, mientras que el tipo difuso no muestra diferencias en la proporción de sexos y suele afectar a personas más jóvenes. Por otra parte, mientras que los tumores de tipo intestinal se producen con más frecuencia en las zonas de incidencia alta, los de tipo difuso tienen una distribución geográfica bastante uniforme.³²

Factores de riesgo

Muchos factores han sido implicados en la carcinogénesis gástrica antes de la publicación del primer artículo de referencia sobre *Helicobacter pylori* y su asociación con enfermedades gastroduodenales. Poco después de dicha publicación, una serie de estudios postuló la relación entre esta bacteria y el cáncer gástrico, en especial las neoplasias del estómago distal.^{33,34} Es interesante observar que cuando Marshall propuso la asociación por primera vez, en 1983, ni siquiera existía acuerdo entre los médicos y científicos sobre su relación con la gastritis.^{35,36} Una década más tarde, en 1994, a pesar de que los resultados eran contradictorios, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (AIIC) clasificó a *Helicobacter pylori* como un carcinógeno humano de grupo 1.³⁷

Datos epidemiológicos sobre la asociación entre *Helicobacter pylori* y el cáncer gástrico

Consistencia

Varios estudios epidemiológicos en seres humanos han arrojado resultados que conectan la infección por *Helicobacter pylori* con el cáncer gástrico. Se dice que una asociación es coherente cuando los resultados son reproducibles en diferentes entornos utilizando diferentes métodos. En el caso de *Helicobacter pylori* y el cáncer gástrico, se ha demostrado una asociación positiva en aproximadamente el 50% de los estudios, mientras que la otra mitad de los trabajos mostraron una asociación negativa.³⁸⁻⁴⁰ Por lo tanto, no existe consistencia en los datos que relacionan la infección por *Helicobacter pylori* con el cáncer gástrico.

Fuerza de la asociación

Tal como ocurre con la consistencia, se observa una considerable variación en la fuerza de asociación entre *Helicobacter pylori* y el cáncer gástrico. En algunos estudios en los que se ha encontrado una asociación negativa los *odds ratio* (OR) llegan a ser tan bajos como 0.54, con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%), mientras que en aquellos que muestran una asociación positiva, los OR llegan a 13.3 con un IC 95%.^{41,42} La fuerza de la asociación promedio de varios metanálisis arrojó un OR de 2.0.

Especificidad

A pesar de que *Helicobacter pylori* se encuentra casi exclusivamente en el estómago humano, y está asociado con la aparición de gastritis, úlcera péptica y cáncer gástrico, también se lo ha implicado en enfermedades que no afectan al estómago, por ejemplo, retraso del crecimiento intrauterino,⁴³ cardiopatía isquémica,⁴⁴ encefalopatía hepática,⁴⁵ tiroiditis autoinmune⁴⁶ y enfermedad de Parkinson.⁴⁷ Por lo tanto, hasta el momento los datos demuestran que *Helicobacter pylori* carece de asociaciones específicas con enfermedades, ya sea dentro como fuera del estómago humano.

Relación dosis-respuesta

Se cree que una mayor densidad de colonización de la mucosa gástrica por *Helicobacter pylori* a lo largo del tiempo aumenta el riesgo de cáncer gástrico. También se sabe que la infección por *Helicobacter pylori* provoca una respuesta inflamatoria crónica al cabo de muchos años,⁴⁸ lo que a su vez puede llevar a una alteración biológica de la mucosa gástrica, allanando el camino para la aparición del cáncer.

Plausibilidad biológica

La posible asociación entre los agentes infecciosos y el cáncer se ha propuesto desde hace siglos, pero fue sólo en la última década que se propusieron sugerencias y manifestaciones fuertes, en particular para el virus del papiloma humano (HPV), los virus de hepatitis B y C, el virus de Epstein-Barr (VEB), el virus del herpes humano tipo 8 (HHV-8) y *Schistosoma haematobium*. Parece posible que *Helicobacter pylori* puede causar cáncer gástrico,⁴⁹⁻⁵¹ pero los mecanismos exactos no están claros.

Coherencia

Para que una asociación sea coherente, debe estar de acuerdo con las teorías y conocimientos actuales sobre el tema en cuestión. En el caso de *Helicobacter pylori* y su

relación con el cáncer gástrico, los estudios epidemiológicos muestran una asociación muy clara entre el agente y la enfermedad en algunas zonas donde la alta prevalencia de infección se correlaciona con una alta incidencia de cáncer gástrico, como en Japón.^{52,53} Sin embargo, en otras áreas de alta prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* se ha encontrado una baja incidencia de cáncer gástrico, lo cual dio origen al llamado "enigma africano".^{54,55}

Estudios experimentales en seres humanos

La asociación entre *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico sólo puede determinarse en forma concluyente si los ensayos controlados muestran que la prevención o erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* es capaz de prevenir la aparición de cáncer gástrico. Para probar esto, se llevó a cabo un ensayo prospectivo en seres humanos, aleatorizado, controlado con placebo. Ochocientos diecisiete pacientes infectados por *Helicobacter pylori* recibieron un tratamiento de erradicación y 813 recibieron placebo. Ambos grupos fueron seguidos durante 7.5 años. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de cáncer gástrico entre los dos grupos ($p = 0.33$),⁵⁶ pero los críticos observaron que el estudio había sido detenido demasiado pronto. En un ensayo similar, pero no aleatorizado, realizado por Kamada y col., 1 787 pacientes infectados por *Helicobacter pylori* recibieron tratamiento de erradicación y fueron seguidos durante 9 años.⁵⁷ Veinte pacientes (1.1%) contrajeron cáncer gástrico, y en 6 de 105 (5.7%) sujetos que habían sido sometidos a una resección endoscópica se demostró la presencia de cáncer gástrico temprano. Los autores de ese estudio recomendaron la vigilancia endoscópica luego de la erradicación de *Helicobacter pylori*, a fin de detectar los casos de cáncer gástrico temprano oculto.

Se han realizado varios metanálisis para evaluar la relación entre *Helicobacter pylori* y el cáncer gástrico. Muchos de ellos informaron heterogeneidad y falta de consistencia en los estudios examinados; sin embargo, algunos encontraron una relación consistente entre el agente y la enfermedad. En particular, cinco metanálisis informaron que la infección por *Helicobacter pylori* se relaciona con un aumento de dos veces en el riesgo de cáncer gástrico.^{38-40,58,59} La fuerza de la asociación y la consistencia comunicados en esos metanálisis en cuanto a la falta de heterogeneidad sugieren que las observaciones son fiables. Los OR combinados de esos cinco estudios variaron entre 1.92 y 2.56, con un promedio de 2.28 y un IC de 1.35 a 3.55.

Estudios experimentales en animales

A partir de los postulados de Koch, que fueron revisados en 1976,⁶⁰ se puede establecer una relación causal entre un agente y una enfermedad. De acuerdo con estos postulados, el agente debe poder ser aislado mediante cultivos de muestras de todos los pacientes que presentan la enfermedad, y no debe asociarse con cualquier otra enfermedad. En la actualidad, el 50%³⁸⁻⁴⁰ de los estudios con seres humanos y experimentos con animales informan una relación positiva entre *Helicobacter pylori* y el cáncer gástrico, pero sólo el 1% de los individuos infectados llega a padecer cáncer gástrico. Se ha sugerido que *Helicobacter pylori* podría estar implicado en los procesos iniciales de la carcinogénesis gástrica, pero que una vez que han aparecido lesiones precursoras significativas en la mucosa gástrica, su presencia constante puede no ser necesaria para la eventual aparición de un cáncer gástrico.⁶¹

Controversias

Algunas de las controversias sobre la relación causal entre la infección por *Helicobacter pylori* y el cáncer gástrico ya se han mencionado en las secciones iniciales de esta revisión. La prueba más convincente en contra de dicha asociación es el hecho de que *Helicobacter pylori* se asocia con otras enfermedades gastrointestinales como la gastritis crónica, la úlcera gástrica, la úlcera duodenal, el linfoma de tejido linfoide asociado con la mucosa gástrica (linfoma MALT), así como con enfermedades que no comprometen el estómago.^{43,45-47} Por ende, no puede afirmarse que *Helicobacter pylori* tenga una relación causal con el cáncer gástrico en un sentido estricto. Por otra parte, los estudios longitudinales han demostrado que, en general, tan sólo el 1% de los pacientes infectados con *Helicobacter pylori* presentan cáncer gástrico con el tiempo, aunque en ciertas poblaciones, como el Changle, en China, hasta el 20% de los sujetos infectados pueden contraer esta neoplasia. Si la relación entre *Helicobacter pylori* y el cáncer gástrico fuese de tipo "causa y efecto", lo esperable sería que todas las personas infectadas por este organismo y que no reciben el tratamiento de erradicación finalmente padecieran cáncer gástrico. En efecto, si se estima que el 50% de la población mundial está infectada, esto debería traducirse en 300 millones de casos potenciales de cáncer gástrico. Se trata de un gran número de neoplasias que serían prevenibles si existiera la relación de causalidad mencionada. Sin embargo, según los datos epidemiológicos de las estadísticas de cáncer a nivel mundial (GLOBOCAN 2002), en ese año se produjeron 933 937 casos nuevos de cáncer gástrico y 700 349 muertes por esta causa.⁵⁵

En 1994, la AIIC informó de que había pruebas suficientes para establecer la relación de "causa y efecto" entre *Helicobacter pylori* y el cáncer gástrico. A continuación, se clasificó esta bacteria dentro del Grupo 1 de carcinógenos humanos.³⁷ Sin embargo, la manera en que los expertos llegaron a esta conclusión es controvertida. El informe concluyó que "había pruebas suficientes de carcinogenicidad en seres humanos, pero no había pruebas suficientes o faltaban datos con respecto a la experimentación con animales, debido a las grandes limitaciones cualitativas y cuantitativas". En ciertos casos excepcionales, un agente puede ser clasificado como un carcinógeno del Grupo 1 cuando existen pruebas suficientes de carcinogenicidad en modelos experimentales con animales y también datos sólidos, aunque tal vez insuficientes, sobre su carcinogenicidad en seres humanos. Con respecto a *Helicobacter pylori*, se dio el caso contrario. La conclusión de la AIIC llegó cuatro años antes de que se publicasen los primeros resultados de los estudios epidemiológicos experimentales en seres humanos y sus metanálisis.^{38,62} Es claro que la conclusión de la AIIC fue prematura y llegó mucho antes que cualquier dato experimental. Desde el punto de vista de una teoría de "causa y efecto", los datos de los experimentos con animales serían esenciales antes de clasificar un agente dentro del Grupo 1. En la asociación entre la infección por *Helicobacter pylori* y la gastritis, se estableció una relación de "causa y efecto" con firmeza cuando Marshall ingirió 10 ml de unidades formadoras de colonias de *Helicobacter pylori* y presentó los síntomas diez días después. El informe de este experimento se encuentra en sus publicaciones en la Revista de Medicina de Australia^{63,64} en 1985. No queda claro por qué la AIIC llegó a esta conclusión. Cabe preguntarse si otra clasificación habría sido más apropiada, pero en ese caso, la pregunta sería: ¿cuál? Por lo

tanto, actualmente parece correcto afirmar que *Helicobacter pylori* carece de una clara relación de "causa y efecto" con el cáncer gástrico, y quizá la AICC debería considerar la reclasificación de este organismo en una categoría más apropiada.

Conclusiones

Los estudios epidemiológicos y metanálisis sobre la asociación entre *Helicobacter pylori* y el cáncer gástrico todavía arrojan datos contradictorios. Muchos metanálisis sugieren que

a lo sumo existiría una relación pasiva. Además, los resultados del 50% de estos estudios realmente muestran una asociación negativa entre ambos. Tal vez la adhesión a los criterios de *Bradford Hills* y a los postulados revisados de Koch permitirían asegurar una determinación más precisa de la existencia de una relación de "causa y efecto" entre *Helicobacter pylori* y el cáncer gástrico. Se necesitan otros estudios epidemiológicos y con animales, así como estudios ensayos controlados y aleatorizados preventivos que investiguen la erradicación de *Helicobacter pylori* para llegar a una conclusión definitiva.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2012
www.siiisalud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Bibliografía

- Axon ATR. Relationship between *Helicobacter pylori* gastritis, gastric cancer and gastric acid secretion. *Advances in Medical Sciences* 52:55-60, 2007.
- Tanko MN, Manasseh AN, Echejoh GO, et al. Relation between *Helicobacter Pylori*, inflammatory (neutrophil) activity, chronic gastritis, gastric atrophy and intestinal metaplasia. *Nig J Clin Pract* 11(3):210-214, 2008.
- Takafumi A, Yasukuyi G, Osamu M, et al. Causal role of *H. pylori* infection in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 12(2):181-186, 2006.
- Brown LM. *Helicobacter pylori* epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev* 22:283-297, 2000.
- Vahid M, Masha M, Hamid MS, Mohamme RZ. *Helicobacter pylori* infection and expression of DNA mismatch repair proteins. *World J Gastroenterol* 14(43):6717-6721, 2008.
- Ihsan A, Maysloon A, Abdulmohsin J, Saad H. Clinical findings and prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with gastritis B in Al-Basrah Governorate. *OMJ* 24(3):208-211, 2009.
- Cansel T, Mustafa E, Nukhet B, Sibel Y, Elife E, Benan K. *Helicobacter pylori* and histopathological findings in patients with dyspepsia. *Turk J Gastroenterol* 22(2):122-127, 2011.
- Tanko MN, Echejoh GO, Mandong BM, Manasseh AN, Malu OA. Gastric histopathological findings in mucosal biopsies of symptomatic patients in Jos, Central Nigeria. *Nig J Med* 16(2):113-118, 2007.
- Bruce ED, Hartley C, Martin JB. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev* 10(4):720-741, 1997.
- Jones DM, Lessells AM, Eldridge J. *Campylobacter-like* organisms on the gastric mucosa: culture, histological and serological studies. *J Clin Path* 37:1002-1006, 1984.
- Langerberg ML, Tybat GNJ, Schipper MEI, Rietra PGM, Zanen HG. *Campylobacter-uke* organisms in the stomach of patients and healthy individuals. *Lancet Inf Dis* 323(8390): 1348-1349, 1984.
- McNulty CMA, Watson DM. Spiral bacteria of the gastric antrum. *Lancet Inf Dis* 323 (8385):1068-1069, 1984.
- Segal I, Ally R, Mitchell H. *Helicobacter pylori*-an African perspective. *Q J Med* 94:561-565, 2001.
- Personnet J. *Helicobacter pylori*: The size of the problem. *Gut* 43(1):6-9, 1998.
- Personnet J. The incidence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 9:45-51, 1995.
- Personnet J, Blaser MJ, Perez-Perez GI, Hargrett-Bean N, Tauxe RV. Symptoms and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of epidemiologists. *Gastroenterol* 102:4-46, 1998.
- Banatvala N, Mayo K, Megradd F, Jennings R, Deeks J.J, Feldman R. The cohort effect and *Helicobacter pylori*. *J Inf Dis* 219-221, 1993.
- German RA, Guadalupe A, Geny FZ. *Helicobacter pylori*. Recent advances in the study of its pathogenicity and prevention. *Salud Publica Mex* 43:237-247, 2001.
- English version available at <http://www.insp.mx/salud/index.html>.
- Eslick GD. *Helicobacter pylori* infection causes gastric cancer? A review of the epidemiological, meta-analytic and experimental evidence. *World J Gastroenterol* 12(19):2991-2999, 2006.
- Dominci P, Bellentani S, Di Biase AR, et al. Familial clustering of *Helicobacter pylori* infection: Population-based study. *Br Med J* 319(7209):537-540, 1999.
- Aba R, Gerardo N. Diet, *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer: Evidence and controversies. *World J Gastroenterol* 13(21):2901-2912, 2007.
- Annie OOC, Benjamin CYW, Shui KL. Gastric cancer: past, present and future. *Can J Gatsreoenterol* 15(7):469-474, 2001.
- Brown LM, Devesa SS. Epidemiologic trends in oesophageal and gastric cancer in the United States. *Surg Oncol Clin N Am* 11:235-256, 2002.
- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J. Cancer incidence in five continents, Vol. VII. Lyon, France: IARC 822-823, 1997.
- Stewart BW, Kleihues P. *World Cancer Report Lyon*: IARC Press, 2003.
- Yamamoto S. Stomach cancer incidence in the world. *Jpn J Clin Oncol* 31:471, 2001.
- Nomura A. Stomach cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, eds. *Cancer Epidemiology and prevention* 2nd edn. New York, NY, Oxford University Press pp. 707-724, 1996.
- Liu Y, Kaneko S, Sobue T. Trends in reported incidences of gastric cancer by tumour location from 1975 to 1989 in Japan. *Int J Epidemiol* 33(4):808-15, 2004.
- Michael AJ, McCall MG, Hartshorne JM, Woodings TL. Patterns of gastrointestinal cancer in European migrants to Australia: The role of dietary change. *Int J Cancer* 25:431-437, 1980.
- El-Serag HB, Mason AC, Petersen N, Key CR. Epidemiological differences between adenocarcinoma of the oesophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia in the USA. *Gut* 50:368-372, 2002.
- Shen H, Xu Y, Qian Y, et al. Polymorphisms of the DNA repair gene XRCC1 and risk of gastric cancer in a Chinese population. *Int J Cancer* 88:601-606, 2000.
- Munoz N, Correa P, Cuello C, Duque E. Histologic types of gastric adenocarcinoma in high - and low-risk areas. *Int J Cancer* 3:809-818, 1968.
- Fielding JW, Powell J, Allum WH. Cancer of the stomach. London: The MacMillan Press, 1989.
- IARC Unit of Descriptive Epidemiology: WHO Cancer Mortality databank. *Cancer Mondial* (2001), available from URL: www-dep.iarc.fr/ataava/globocan/who/htm.
- McNulty CA. The discovery of *Campylobacter-like* organisms. *Curr Top Microbiol Immunol* 241:1-9, 1999.
- Allen P. What is the story of *Helicobacter pylori*? *Lancet* 357-694, 2001.
- Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon 7-14 June 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 61:1-241, 1994.
- Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterol* 114:1169-1174, 1998.
- Eslick GD, Lim LL, Byles JE, Xia HH, Talley NJ. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 94:2373-2379, 1999.
- Danesh J. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: a systematic review of epidemiological studies. *Aliment Pharmacol Ther* 13:851-856, 1999.
- Estevens J, Fidalgo P, Tendeiro T et al. Anti-*Helicobacter pylori* antibodies prevalence and gastric adenocarcinoma on Portugal: a report of a case control study. *Eur J Cancer Rev* 2:377-380, 1993.
- Kikuchi S, Wado O, Nakajira T et al. Serum anti-*Helicobacter pylori* antibody and carcinoma among adults: Research Group on Prevention of gastric cancer among young Adults. *Cancer* 75:2759-2793, 1995.
- Eslick GD, Yan P, Xia HH, Murray H, Spurrett B, Talley NJ. Foetal intrauterine growth restriction with *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 16:1677-1682, 2002.
- Aceti A, Are R, Sabino G et al. *Helicobacter pylori* active infection in patients with acute coronary heart disease. *J Infect* 49:8-12, 2004.
- Zullo A, Hassan C, Morimi S. Hepatic encephalopathy and *Helicobacter pylori*: a critical appraisal. *J Clin Gastroenterol* 37:164-168, 2003.
- Tomasi PA, Dore MP, Fanciulli G, Sancin F, Realdi G, Delitala G. Is there anything to the reported association between *Helicobacter pylori* infection and autoimmune thyroiditis? *Dig Dis Sci* 50:385-388, 2005.
- Pierantozzi M, Pietrousti A, Galante A et al. *Helicobacter pylori*-induced reduction of acute levodopa absorption in Parkinson's disease patients. *Ann Neurol* 50:686-687.
- Israel DA, Peek RM. Pathogenesis of *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation. *Aliment Pharmacol Ther* 15:1271-1290, 2001.
- Yamaguchi N, Kakizoe T. Synergistic interaction between *Helicobacter pylori* gastritis and gastric cancer. *Lancet Oncol* 2:88-94, 2001.
- Peek RM, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal adenocarcinomas. *Nat Rev Cancer* 2:28-37, 2002.
- Xia HH, Talley NJ. Apoptosis in gastric epithelium induced by *Helicobacter pylori* infection: implications in gastric carcinogenesis. *Am J Gastroenterol* 96:16-26, 2001.
- Crespi M, Citarda F. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: an overrated risk? *Scand J Gastroenterol* 31:1041-1046, 1996.
- Tajima K. Challenging epidemiological strategy for paradoxical evidence on the risk of gastric cancer from *Helicobacter pylori* infection. *Jpn J Clin Oncol* 32:275-276, 2002.

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 SIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

Reseñas seleccionadas

1 - Tratamiento de los Tumores Neuroendocrinos Pancreáticos

Halperin D, Kulke M

Brigham and Women's Hospital, Boston; Dana-Farber Cancer Institute, Boston, EE.UU.

[Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors]

Gastroenterology Clinics of North America 41(1):119-131, Mar 2012

En esta reseña se analizan las causas y la genética de los tumores neuroendocrinos pancreáticos, la presentación clínica, el diagnóstico por imágenes, la estadificación y las modalidades terapéuticas.

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEP) representan menos del 5% de todos los cánceres de páncreas, con una incidencia global estimada en 5 casos por millón por año, si bien en los últimos años, debido en parte a la mejor detección y diagnóstico, se observó un incremento en su incidencia. Los TNEP se asocian con síndromes característicos de hipersecreción hormonal que pueden controlarse casi siempre de modo eficaz con tratamiento médico. En los casos de tumores localizados se puede proceder a la resección quirúrgica, pero la mayoría de los TNEP son clínicamente silentes y se presentan en un estadio más avanzado. Hasta la aparición de las nuevas terapias biológicas dirigidas, se contaba con pocas opciones terapéuticas contra los TNEP avanzados. En esta reseña se analizan las causas y la genética de los TNEP, la presentación clínica, el diagnóstico por imágenes, la estadificación y las modalidades terapéuticas.

Causas y genética

Clásicamente se consideró que los TNEP derivaban de las células de los islotes del páncreas productoras de hormonas, pero estudios recientes indicaron que pueden originarse de las células progenitoras ductales. Una minoría de los TNEP se asocia con síndromes genéticos hereditarios, como la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (NEM1), la enfermedad de von Hippel-Lindau, la neurofibromatosis y el complejo de la esclerosis tuberosa.

Presentación clínica y diagnóstico

Cerca del 70% de los TNEP no se asocian con síntomas de hipersecreción hormonal, sino con síntomas abdominales vagos relacionados con el efecto de masa. La cromogranina A es un componente de los gránulos de centro denso de las células neuroendocrinas que es cosecretada con los productos neurohormonales. Si bien puede ser útil como adyuvante junto a otras modalidades diagnósticas, en la mayoría de los estudios no se la consideró lo suficientemente sensible o específica para ser un marcador independiente. En los pacientes con síntomas de hipersecreción hormonal, estos dependen en gran medida de la hormona específica secretada. Los tumores y los síndromes característicos se describen a continuación.

Insulinoma

Los síntomas o signos característicos del insulinoma son la hipoglucemia (confusión intermitente, sudoración, debilidad, náuseas) hasta la pérdida de la conciencia en los casos graves. La tríada de síndrome de hipoglucemia y los síntomas neuroglucopénicos o simpáticos se describieron en 1935. Para confirmar el estado hiperinsulinémico endógeno se realizan determinaciones séricas de insulina, proinsulina, péptido C y glucemia; la ausencia de cetosis o metabolitos de la sulfonilurea en la sangre o la orina es otro criterio para el diagnóstico de insulinoma. En cuanto al tratamiento médico, las comidas frecuentes de poco volumen pueden normalizar la glucemia en la mayoría de los casos. En otros casos pueden ser necesarias las infusiones de dextrosa. El diazóxido se utiliza también para normalizar los niveles de glucemia. En estudios recientes se encontró que el everolimus, un inhibidor de mTOR (*mammalian target of rapamycin*), es altamente eficaz para normalizar los niveles de glucemia en los pacientes con insulinomas sintomáticos. Más del 90% de los tumores son pequeños y solitarios, lo cual permite la resección quirúrgica.


Gastrinoma

Los gastrinomas provocan un síndrome de hipergastrinemia y enfermedad ulcerosa péptica refractaria que lleva el nombre de sus descubridores: Zollinger y Ellison. Los síntomas de presentación típicos comprenden reflujo gastroesofágico, dolor abdominal, diarrea y úlceras duodenales múltiples. El diagnóstico puede confirmarse por los niveles plasmáticos elevados de gastrina en ayunas o el aumento a niveles suprafisiológicos de su secreción con la prueba de estimulación de secretina. El tratamiento se basa en inhibidores de la bomba de protones para bloquear los efectos de la gastrina o análogos de la somatostatina para suprimir la secreción de gastrina y, en algunos casos, para controlar el crecimiento del tumor.

Los gastrinomas pueden encontrarse tanto en el páncreas como en sitios extrapancreáticos. Los avances en las técnicas de gammagrafía de los receptores de somatostatina mejoraron la localización preoperatoria de los TNEP, pero aun así el 30% de los tumores son indetectables (60% de los tumores menores de 1 cm). La cirugía empírica con duodenotomía puede considerarse en determinados pacientes con hipergastrinemia y diagnóstico presuntivo de gastrinoma.

Glucagonoma

Los síntomas y signos del glucagonoma son eritema necrosante migratorio (dermatitis), caquexia, diabetes y mayor riesgo de trombosis venosa profunda. La demostración de niveles plasmáticos aumentados de glucagón confirma la presencia de síndrome de glucagonoma. En la mayoría de los casos, en el momento de presentación los tumores son grandes y están en estadios más avanzados que otros tumores neuroendocrinos. Cuando es posible el tratamiento, consiste

 Información adicional en www.siiusalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

en la resección quirúrgica y, en caso contrario, en análogos de la somatostatina para el control de los síntomas.

Tumores que secretan péptido intestinal vasoactivo (VIPomas)

Los pacientes con tumores que secretan péptido intestinal vasoactivo (VIP) (VIPomas) se presentan con un síndrome de diarrea secretoria masiva (más de 3 litros por día) con hipopotasemia en ausencia de úlceras gástricas. La confirmación de niveles aumentados de VIP en un tumor neuroendocrino pancreático es diagnóstica. Los síntomas secretorios asociados con los VIPomas tienen una alta respuesta a los análogos de la somatostatina.

Otros TNEP

Se informaron TNEP que secretan somatostatina; hormona adrenocorticotrófica con síndrome de Cushing; factor liberador de hormona de crecimiento con acromegalia y otras hormonas, como eritropoyetina y hormona luteinizante.

Tumores no funcionantes

Los tumores no funcionantes son detectados por la producción de un efecto de masa. El tratamiento es la resección tumoral y, en los casos de enfermedad irresecable, la terapia para el control tumoral.

Diagnóstico por imágenes

La técnica por imágenes inicial por su disponibilidad es la tomografía computarizada (TC) que se utiliza para localizar el tumor primario cuando se identifica un síndrome hormonal. Los tumores no funcionantes se detectan en el marco de la investigación de los síntomas relacionados con un efecto de masa. Dada la vascularización de las lesiones, se recomienda el uso de contraste intravenoso y de imágenes multifásicas. Una alternativa es la resonancia magnética dinámica con gadolinio, aunque sólo aumenta la sensibilidad levemente en comparación con la TC. La gammagrafía de los receptores de somatostatina con un análogo de la somatostatina marcado con indio 111 aporta una gran sensibilidad y especificidad para la detección de los TNEP. Las técnicas por imágenes tradicionales suelen ser insuficientes para la localización de todos los TNEP, especialmente los menores de 1 cm. La ecografía endoscópica puede ser más sensible para la detección de las lesiones pequeñas y permite realizar una biopsia diagnóstica. El uso de contraste ecogénico puede mejorar la sensibilidad y la especificidad para los carcinomas exocrinos y los tumores neuroendocrinos en las lesiones inferiores a 2 cm. Cuando esta técnica se utiliza junto con la aspiración con aguja fina, la sensibilidad para la detección de los tumores malignos alcanza el 100% (es del 92% cuando no se utiliza el contraste).

Estadificación y pronóstico

Diversas organizaciones, como la *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS) y el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), propusieron para estadificar los TNEP el sistema TNM (tumor, ganglios, metástasis). El estadio produce el mayor impacto en el pronóstico. Los pacientes en estadios iniciales, con tumores resecables, tienen altas tasas de curación. El sistema TNM-ENETS modificado predijo una tasa de supervivencia a los 5 años del 100% para los tumores en estadio I (menores de 4 cm restringidos al páncreas), 93% para aquellos en estadio II (tumores > 4 cm, pero restringidos al páncreas), 65% para el estadio III (tumores que invaden las estructuras adyacentes o con ganglios linfáticos positivos) y del 35% para aquellos en estadio IV (metastásicos). Se propusieron diversos sistemas de clasificación histológica para subclasificar los tumores neuroendocrinos. A pesar de

algunas diferencias, todos reflejan un espectro que va de tumores bien diferenciados (bajo grado y grado intermedio) a los mal diferenciados (de alto grado). Los tumores de alto grado (grado 3) son neoplasias muy agresivas, con un comportamiento clínico que difiere marcadamente del de los tumores bien diferenciados.

Tratamiento de la enfermedad localizada

La resección quirúrgica es el único tratamiento curativo para los pacientes con TNEP y se recomienda generalmente para aquellos con enfermedad localizada. Los enfoques quirúrgicos específicos difieren según el tamaño tumoral y la localización. Los tumores pequeños de bajo grado en muchos casos pueden researse con enucleación. A diferencia de los adenocarcinomas pancreáticos, los TNEP se originan en la cola del páncreas y pueden researse con una pancreatometomía distal. Las resecciones de Whipple se reservan para los tumores más grandes localizados en la cabeza del páncreas. No hay un papel establecido para la terapia adyuvante (radioterapia o quimioterapia sistémica) luego de la resección de un TNEP, a diferencia de los adenocarcinomas pancreáticos. Es controvertido el papel de la resección quirúrgica en los pacientes con NEM1, ya que en la mayoría de los casos hay tumores múltiples en todo el páncreas y los síntomas generalmente pueden controlarse con el tratamiento médico.

Tratamiento de la enfermedad avanzada

En los pacientes con un número limitado de metástasis hepáticas y con el tumor primario resecado, puede considerarse la resección hepática. Los ensayos no controlados mostraron beneficios con la cirugía citorréductora para las metástasis hepáticas. El trasplante hepático ortotópico se propone para la enfermedad oligometastásica hepática, con resultados alentadores en la mayoría de las series en cuanto a la supervivencia a los 5 años, aunque las tasas de recidiva tumoral son elevadas.

En los pacientes con enfermedad predominantemente hepática no pasible de resección quirúrgica puede considerarse la embolización de la arteria hepática. Las tasas de respuesta con las distintas técnicas superan el 50%.

Los análogos de la somatostatina se utilizan de rutina para el control de los síntomas de hipersecreción hormonal en los pacientes con TNEP. No se ha dilucidado su papel en el control del crecimiento tumoral.

En los TNEP avanzados son activos los regímenes de quimioterapia sistémica basados en la estreptozocina que fueron aprobados para este uso en 1982. Estudios retrospectivos recientes indicaron que los regímenes basados en la temozolomida tienen una eficacia similar a los basados en la estreptozocina en los TNEP avanzados. Los pacientes con tumores mal diferenciados (grado 3) suelen ser tratados con regímenes basados en platino similares a los utilizados en el carcinoma de células pequeñas. Algunos investigadores agregan taxanos a estos regímenes. Si bien pueden observarse tasas de respuesta con estos regímenes, la duración suele ser breve.

La *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó al everolimus para el tratamiento de los TNEP avanzados en mayo de 2011, a partir de los resultados de un estudio aleatorizado, RADIANT-3, que incluyó a 400 pacientes. Los pacientes tratados con everolimus tuvieron una supervivencia sin progresión (mediana) de 11 meses en comparación con 4.6 meses en el grupo con placebo ($p = 0.01$ o menos). Los enfermos que recibieron placebo en el momento de la progresión tumoral pasaron a everolimus y no se encontraron diferencias en la supervivencia entre ambos grupos. Se evaluaron los inhibidores de la tirosina quinasa dirigidos contra

el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular y de otros receptores de la tirosina quinasa en los TNEP avanzados como pazopanib, sorafenib y sunitinib. En estudios de fase II, las tasas de respuesta totales encontradas con estos agentes oscilaron entre 11% y 19%. El sunitinib fue evaluado en un ensayo aleatorizado y controlado con placebo que originalmente estaba planeado para incluir a 340 pacientes. Sin embargo, después de incorporar a 171 pacientes, la mediana de la supervivencia sin progresión fue de 11.4 meses en el grupo con sunitinib en comparación con 5.5 meses en el grupo con placebo, lo que llevó a que la FDA aprobara ese fármaco para el tratamiento de los TNEP avanzados.

Hay estudios de fase II con terapia con radionúclidos dirigidos contra los receptores de somatostatina en los TNEP avanzados, dada la prevalencia de la expresión de receptores de somatostatina en la mayoría de los subtipos tumorales neuroendocrinos. En uno de ellos, de tipo prospectivo, 90 pacientes con tumores carcinoides metastásicos con síntomas refractarios a la octreotida fueron tratados con itrio-90 edotreotida; más del 50% de los participantes lograron la mejora en el control de los síntomas, con leve respuesta en el tamaño del tumor (4% con respuesta parcial y 70% con enfermedad estable). Deben realizarse estudios prospectivos aleatorizados para definir la actividad antitumoral y la toxicidad a largo plazo de los análogos de la somatostatina radiomarcados.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/129790

2 - Estudio Prospectivo de una Única Rama de Dos Semanas de Tratamiento con Rabeprazol para la Cicatrización de las Úlceras Posteriores a la Disección Submucosa Gástrica Endoscópica

Niimi K, Fujishiro M, Koike K y colaboradores

University of Tokyo, Tokio, Japón

[Prospective Single-Arm Trial of Two-Week Rabeprazole Treatment for Ulcer Healing after Gastric Endoscopic Submucosal Dissection]

Digestive Endoscopy 24(2):110-116, Mar 2012

En los enfermos con úlceras gástricas artificiales, secundarias a la disección submucosa realizada por vía endoscópica, el tratamiento con 10 mg diarios de rabeprazol durante 15 días es suficiente y se asocia con índices altos de cicatrización de las lesiones.

Las opciones terapéuticas recomendadas para los pacientes con enfermedad gástrica ulcerosa incluyen la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori*, la interrupción del tratamiento con antiinflamatorios no esteroides (AINE) en los sujetos que reciben estos agentes y la utilización de inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa-2 o análogos de prostaglandinas en combinación con los AINE, según el caso.

En los últimos años, y especialmente en los países asiáticos, aumentó considerablemente el número de resecciones endoscópicas como parte de los programas nacionales para la detección temprana del cáncer gástrico. Por ejemplo, un estudio del *National Cancer Center Hospital* de Tokio reveló que las resecciones endoscópicas superaron en frecuencia a las gastrectomías quirúrgicas, a partir de 2001, en el contexto del tratamiento del cáncer gástrico temprano. En este escenario surgió una nueva categoría de lesiones ulcerosas que merecen especial atención: las úlceras artificiales posteriores a la resección endoscópica de la mucosa (REM)


y a la disección submucosa efectuada por vía endoscópica (DSE). Aunque se dispone de muy poca información al respecto, en la mayoría de los casos, y especialmente en las lesiones ocasionadas por la DSE, se aplica la misma modalidad terapéutica que se utiliza en los enfermos sin infección por *H. pylori* y sin tratamiento con AINE, la cual consiste en la administración de inhibidores de la bomba de protones (IBP) durante aproximadamente ocho semanas.

En dos estudios previos, los autores demostraron que dicho esquema en combinación con sucralfato es suficiente para lograr la cicatrización de las lesiones ocasionadas por DSE, incluso de las lesiones extensas, cuando los tumores tratados no presentan fibrosis submucosa. Para las REM, un grupo sugirió que el tratamiento con IBP durante una semana era igual de eficaz que la terapia por cuatro semanas. La información en conjunto sugiere que las úlceras artificiales vinculadas con la resección endoscópica cicatrizarían antes que aquellas asociadas con la infección por *H. pylori* o con el tratamiento con AINE. El objetivo de la presente investigación prospectiva fue evaluar el índice de cicatrización de las úlceras posteriores a la DSE e identificar los factores que demoran la cicatrización luego de dos semanas de tratamiento con IBP, en la endoscopia índice realizada ocho semanas después de la DSE.

Pacientes y métodos

Se incluyeron enfermos que serían sometidos a DSE por neoplasias gástricas epiteliales en el *University of Tokyo Hospital*, entre 2007 y 2010. Los autores recuerdan que la DSE se transformó en el procedimiento de elección para las lesiones con diagnóstico prequirúrgico de adenomas gástricos o de posibles cánceres gástricos en estadio temprano con ganglios negativos: cáncer intramucoso de tipo intestinal sin hallazgos ulcerosos, independientemente del tamaño (M-UL[-]; cáncer intramucoso de tipo intestinal con indicios ulcerosos, de 3 cm o menos (M-UL[+]) o cáncer de tipo intestinal con invasión de la submucosa < 500 µm más allá de la *muscularis mucosae*, de 3 cm o menos de tamaño (SMI). Los enfermos fueron informados acerca de los riesgos y beneficios de las opciones terapéuticas, entre ellas, DSE, REM convencional, terapia de ablación y gastrectomía quirúrgica. Se excluyeron los sujetos tratados con agentes antitrombóticos, corticoides o AINE, los enfermos con hipersensibilidad a los IBP y los pacientes con trastornos renales, hepáticos o respiratorios y con más de una úlcera posterior a la DSE o con hallazgos ulcerosos. De hecho, señalan los autores, en un estudio previo se comprobó que las lesiones ulcerativas tardan en cicatrizar, incluso cuando se administran IBP y sucralfato durante ocho semanas.

En dos series anteriores, los índices de sangrado luego de la DSE fueron de 3.4% y 6.1%; todas las complicaciones hemorrágicas se produjeron en las primeras dos semanas posteriores al procedimiento, motivo por el cual se consideró que el tratamiento con IBP durante dos semanas sería suficiente para evitar la hemorragia. Los enfermos recibieron 10 mg diarios de rabeprazol por vía oral desde el día previo a la DSE hasta 14 días después del procedimiento. Durante dicho período se prohibió el uso de otros fármacos que pueden comprometer la cicatrización. La primera endoscopia de seguimiento se realizó en el transcurso de la semana posterior a la DSE con la finalidad de detectar hemorragia reciente. En presencia de vasos sangrantes o de vasos visibles no sangrantes se practicó hemostasia profiláctica con distintas técnicas. Los pacientes que no presentaron

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

complicaciones durante la internación fueron dados de alta en el transcurso de la semana posterior a la DSE.

La hemorragia posterior a la DSE se estableció en los enfermos que requirieron endoscopia de urgencia por hematemesis o melena o que presentaron modificaciones en los signos vitales o anemia progresiva y en quienes el estudio reveló una lesión sangrante; en estos casos se aplicaron las mejores técnicas hemostáticas.

La endoscopia índice se realizó ocho semanas después de la DSE; el estado de cicatrización se clasificó con la escala de seis estadios de Sakita-Miwa. El estadio S1 definió la cicatrización. El parámetro primario de evaluación fue el índice de cicatrización (IC) posterior a la DSE, ocho semanas después del procedimiento. La necesidad de endoscopia de urgencia y los efectos adversos graves relacionados con la DSE fueron parámetros secundarios de evaluación. Sobre la base de estudios previos, la evolución se consideró aceptable cuando la administración de rabeprazol durante dos semanas se asoció con un IC > 80%. Las características de los enfermos se compararon con pruebas de *chi* al cuadrado y de la *t*. Mediante modelos de regresión logística se identificaron los factores predictivos de la cicatrización.

Resultados

Entre 2007 y 2010 se evaluaron 75 lesiones en 75 pacientes; en el análisis final por protocolo se incluyeron 55 lesiones correspondientes a 55 enfermos. Once lesiones mejoraron hasta los estadios H2 y 44 hasta el estadio S1, respectivamente, a las ocho semanas de la DSE, de manera que el IC (S1) fue de 80% (44 de 55). Los modelos de variables únicas revelaron que las lesiones en la curvatura menor (respecto de las de otras localizaciones) y que el tamaño de la resección (> 40 mm) se asociaron con diferencias en el IC a las ocho semanas. Sin embargo, en el análisis de variables múltiples, sólo este último factor se mantuvo significativo (*odds ratio* [OR] = 6.26; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.36 a 32.10; *p* = 0.0207).

En 33 de los 55 pacientes se realizó una tercera endoscopia. Durante los 10.3 meses de seguimiento, en promedio, todas las úlceras posteriores a la DSE progresaron al estadio S1, sin la administración adicional de IBP. Dicha evolución se comprobó incluso en las seis úlceras que presentaron estadio H2 en la endoscopia índice.

La primera endoscopia de seguimiento se llevó a cabo en 74 de las 75 lesiones a una mediana de un día después de la DSE (1 a 8 días). En 18 de ellas se debió practicar algún procedimiento hemostático endoscópico por vasos sangrantes o vasos visibles no sangrantes (24.3%). Los índices de perforación y de hemorragia posquirúrgica que motivaron endoscopias de urgencia fueron de 1.3% (1 de 75) y 2.7% (2 de 75), respectivamente; las complicaciones hemorrágicas se produjeron el segundo y el séptimo día posteriores a la DSE, respectivamente. Ningún paciente debió ser operado de urgencia ni requirió transfusiones por hemorragia importante.

Discusión

Los hallazgos del presente estudio prospectivo confirman que el tratamiento con IBP durante dos semanas después de la DSE es suficiente para lograr la cicatrización de las lesiones, en enfermos sin otros trastornos graves y sin tratamiento con fármacos que pueden comprometer la curación. Asimismo, el abordaje es eficaz cuando las lesiones no se asocian con compromiso submucoso.

En un trabajo previo, los autores demostraron que alrededor de una semana después de la administración de IBP en combinación con sucralfato, las lesiones se cubren con una capa mucoide y que aproximadamente al mes, su

tamaño se reduce prácticamente a la mitad. A los dos meses, los defectos de la mucosa desaparecieron por completo, independientemente de la localización o del tamaño de la resección.

Los autores destacan que el mayor flujo sanguíneo en la mucosa gástrica, en los márgenes de las úlceras, es un factor decisivo para garantizar la regeneración tisular. De hecho, en un estudio se comprobó que el flujo sanguíneo en los márgenes de las úlceras asociadas con la REM es mayor respecto del que se produce en los bordes de las úlceras pépticas, estas últimas más vulnerables a la recidiva.

En el trabajo presentado en esta ocasión, el proceso de cicatrización continuó en forma espontánea incluso después de la interrupción del tratamiento con IBP; aunque no existen sustentos científicos firmes que avalen la interrupción de la terapia a las dos semanas, se sabe que las complicaciones más graves (sangrado y perforación) por lo general tienen lugar en el transcurso de los 15 días que siguen al procedimiento.

Antes de la identificación del papel de *H. pylori* en la enfermedad ulcerosa péptica, las úlceras gástricas se consideraban el resultado de desequilibrios entre los factores gástricos adversos (secreción ácida y de pepsina) y protectores (secreción de moco y flujo sanguíneo). Sin embargo, la gastritis atrófica que precede al cáncer gástrico se caracteriza por la baja acidez y la escasa producción de pepsina. Por lo tanto, la eficacia de la supresión ácida mediante IBP podría ser limitada en las úlceras posteriores a la DSE. Estas últimas, añaden los expertos, deberían considerarse una entidad particular, ya que los factores que participan en la cicatrización serían distintos.

En el presente trabajo, si bien no todas las úlceras posteriores a la DSE cicatrizaron hacia la octava semana, se comprobó cicatrización espontánea posterior, en ausencia de tratamiento específico. Aunque la localización de las lesiones en la curvatura menor y aquellas con un tamaño de resección > 40 mm fueron las que presentaron más dificultades para la cicatrización, en los modelos de variables múltiples, sólo el tamaño de la resección endoscópica fue un factor predictivo de la cicatrización.

La erradicación de la infección por *H. pylori* es un factor decisivo en la curación de las úlceras pépticas y para evitar las recidivas; en cambio, en el contexto de las úlceras artificiales, dicho abordaje sería innecesario porque en la patogenia de las úlceras posteriores a una DSE sólo intervienen factores mecánicos y no la degradación de la mucosa gástrica, mediada por el microorganismo.

A pesar de las limitaciones de la investigación, especialmente relacionadas con los criterios de exclusión, los resultados globales sugieren que la administración de IBP durante dos semanas es suficiente para garantizar la cicatrización de las úlceras posteriores a una DSE; este abordaje es seguro y no incrementa el riesgo de efectos adversos, cuando no existen factores que comprometen la correcta cicatrización.

Posiblemente, en el futuro, este tipo de úlceras deba considerarse una entidad particular; el proceso de cicatrización, por lo tanto, debería evaluarse distintivamente en los enfermos con lesiones posteriores a la DSE y en los pacientes con úlceras pépticas, añaden por último los especialistas.

3 - Revisión Sistemática: Tratamiento con Antidepresivos de los Pacientes con Dolor Precordial no Cardíaco

Nguyen T, Eslick G

Sydney University, Sydney, Australia

[Systematic Review: The Treatment of Noncardiac Chest Pain with Antidepressants]

Alimentary Pharmacology & Therapeutics 35(7):493-500, Abr 2012

Los pacientes con dolor precordial no cardíaco presentan una alteración de su desempeño cotidiano, malestar emocional y disminución de la calidad de vida, acompañados por un aumento de la utilización de recursos de los sistemas de salud. Esto pone de manifiesto la importancia de su tratamiento adecuado.

Se estima que aproximadamente el 25% de la población padece dolor precordial de causa no cardíaca. Este cuadro se caracteriza por episodios recurrentes de dolor torácico de origen no cardíaco. Entre el 40% y 60% de estos cuadros se vinculan con trastornos esofágicos como la hipersensibilidad, la disfunción motora y el reflujo. Entre las causas no esofágicas se incluyen los trastornos musculoesqueléticos y psicológicos. En general, los pacientes con dolor precordial no cardíaco presentan una alteración de su desempeño cotidiano, malestar emocional y disminución de la calidad de vida, acompañados por un aumento de la utilización de recursos del sistema de salud. La evaluación inicial de estos pacientes tiene lugar con frecuencia luego de varios años de sufrir dolor precordial de origen no cardíaco.

Las comorbilidades psiquiátricas se observan en el 17% al 43% de los pacientes con dolor precordial no cardíaco. Los cuadros más prevalentes son el trastorno de pánico, la ansiedad y la depresión. Esto suscitó el empleo de psicofármacos para el tratamiento de los pacientes con dolor precordial no cardíaco, aunque las drogas de primera línea son los inhibidores de la bomba de protones debido al origen esofágico de la mayoría de los cuadros. En muchos casos, la ausencia de respuesta a los inhibidores de la bomba de protones se asoció con hipersensibilidad visceral. Este síntoma también se presenta en pacientes con otras entidades, como el síndrome de intestino irritable y la fibromialgia, y puede mejorar mediante el empleo de dosis bajas de antidepresivos. Según se sugirió, los antidepresivos pueden ser de utilidad en pacientes con dolor precordial no cardíaco e hiperalgesia visceral.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de los antidepresivos para el tratamiento de los pacientes con dolor precordial no cardíaco que no presentan reflujo gastroesofágico.

Pacientes y métodos

Se llevó a cabo una revisión sistemática de estudios aleatorizados y controlados con placebo. Las bases de datos consultadas fueron Medline, Pubmed y Embase. También se consultó la lista de referencias incluida en los artículos de interés. La información se extrajo de un modo estandarizado. No se evaluó la calidad de los estudios ni se contactó a los autores para obtener información adicional.

Resultados

Se incluyeron seis estudios clínicos aleatorizados, que sumaron un total de 251 pacientes tratados con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) paroxetina y sertralina, el antidepresivo tricíclico (ATC) imipramina, el

inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS) venlafaxina y la triazolopiridina trazodona. Entre las limitaciones de los estudios incluidos se menciona la cantidad reducida de participantes y la aplicación de parámetros de evaluación heterogéneos.

Para realizar el presente análisis se tuvo en cuenta el porcentaje de disminución de la gravedad, la frecuencia y la intensidad del dolor precordial ante la administración de sertralina, imipramina y venlafaxina, respectivamente. Dichos parámetros resultaron significativos. En cambio, la disminución de la intensidad del dolor ante la administración de imipramina no fue significativa en comparación con lo observado al administrar placebo. Lo mismo se observó al considerar la disminución del dolor asociada con el empleo de paroxetina y la modificación de la frecuencia e intensidad del dolor ante la administración de imipramina.

El estudio sobre el empleo de imipramina no arrojó diferencias significativas en comparación con el placebo en términos de mejoría del dolor. En cambio, la administración de venlafaxina se asoció con una mejoría significativa del dolor, el estado emocional y la percepción general de la salud en comparación con el placebo. La sertralina mejoró significativamente el estado general de salud, en tanto que no arrojó resultados significativos para el resto de las subescalas del *Short Form 36 Health Survey* (SF-36). La comparación entre los diferentes antidepresivos permitió observar que la venlafaxina y la sertralina son los antidepresivos de elección para disminuir el dolor precordial y mejorar el estado de salud en general, en tanto que la paroxetina se posicionó en último lugar.

El tratamiento antidepresivo se asoció con una mayor frecuencia de eventos adversos en comparación con la administración de placebo. No obstante, en la mayoría de los casos dicha diferencia no resultó significativa o no se contó con información sobre su magnitud. La incidencia de efectos adversos ante la administración de imipramina o placebo fue 75% y 55%, respectivamente. Esta droga generó una prolongación significativa del intervalo QT corregido (QTc), aunque no se registraron interrupciones del tratamiento vinculadas con la aparición de efectos adversos. La venlafaxina generó una frecuencia significativa de eventos adversos en comparación con el placebo. Dichos cuadros incluyeron los trastornos del sueño, las náuseas, los mareos, la disminución del apetito, la fatiga y la constipación. En este caso la interrupción del tratamiento sólo tuvo lugar en un paciente, en tanto que en la mayoría de los casos la tolerabilidad se mejoró mediante la variación de la dosis de venlafaxina.

El 33% y 21% de los pacientes tratados con trazodona y placebo, respectivamente, presentaron efectos adversos vinculados con el sistema nervioso central, respectivamente. Dichos cuadros fueron leves y no difirieron significativamente entre ambos grupos. La interrupción del tratamiento con trazodona tuvo lugar en dos pacientes, en tanto que un participante interrumpió el tratamiento con placebo.

El 33% de los enfermos que recibieron sertralina presentaron efectos adversos leves como inquietud, náuseas, disminución de la libido y retraso en el tiempo hasta la eyaculación. La administración de paroxetina se asoció con una incidencia elevada de cefaleas y somnolencia en comparación con el placebo. La droga también generó insomnio, xerostomía y náuseas, entre otros síntomas. No se contó con información sobre la diferencia de incidencia de eventos adversos entre la sertralina o la paroxetina y el placebo.

En general, los pacientes que recibieron antidepresivos abandonaron los estudios debido a la aparición de efectos adversos más frecuentemente en comparación con el grupo

que recibió placebo. Dicho hallazgo no incluyó la sertralina, ya que no se contó con información sobre los motivos de abandono del tratamiento entre los pacientes que la recibieron. No se hallaron diferencias significativas respecto del puntaje correspondiente a la depresión entre el inicio y el final del tratamiento antidepressivo.

Discusión

Los resultados obtenidos permitieron observar la disminución del dolor precordial de origen no cardíaco ante la administración de antidepressivos. Mientras que la sertralina y la imipramina disminuyeron significativamente la intensidad y la frecuencia del dolor, respectivamente, la paroxetina resultó inferior en comparación con el placebo en términos de disminución de la duración e intensidad del dolor. En coincidencia, se informó la efectividad superior de la terapia cognitivo conductual en comparación con la administración de paroxetina para disminuir el dolor precordial. Esto podría deberse al nivel bajo de aceptabilidad del tratamiento con paroxetina por parte de los pacientes.

La administración de antidepressivos se asoció con efectos adversos leves, aunque éstos motivaron la interrupción del tratamiento en el 53% de los pacientes. Es decir, los efectos adversos pueden no ser significativos desde el punto de vista clínico pero igualmente generan malestar a los pacientes. Por lo tanto, resulta fundamental evaluar las consecuencias de los efectos adversos de los antidepressivos.

Todos los antidepressivos mejoraron el estado de salud general de los pacientes, lo cual podría corresponderse con un efecto positivo sobre el bienestar y la salud, independientemente de la modificación de las características del dolor precordial no cardíaco. Dada la prevalencia elevada de trastornos psiquiátricos entre los pacientes, es posible que los efectos de los antidepressivos sobre el estado psicológico hayan contribuido con la disminución del dolor precordial no cardíaco. De todos modos, los resultados pusieron de manifiesto la independencia entre el efecto modulador del dolor y el efecto psicológico de los antidepressivos, lo cual se correspondería con la existencia de mecanismos de acción diferentes.

Según los resultados del estudio sobre la administración de imipramina, el diagnóstico de enfermedades psiquiátricas no constituye un predictor positivo de respuesta analgésica en pacientes con dolor precordial no cardíaco que reciben antidepressivos. No se halló una correlación entre el resultado tratamiento con sertralina y el antecedente de angiografía. Lo mismo se observó al evaluar el antecedente de evaluación cardiológica, esofágica y psiquiátrica en pacientes tratados con imipramina. El resultado del tratamiento con trazodona no se asoció con la edad, el sexo, la duración de los síntomas esofágicos y el cuadro psiquiátrico, entre otras variables.

Entre las limitaciones de los estudios evaluados se destaca la inclusión de una cantidad limitada de pacientes, la falta de información sobre las características de los pacientes que abandonaron o cumplieron el tratamiento y la ausencia de un seguimiento adecuado. Hasta el momento no se cuenta con una información concluyente sobre el papel de los antidepressivos respecto del tratamiento de los pacientes con dolor precordial no cardíaco. De todos modos, los resultados obtenidos resultan promisorios. Concretamente, los antidepressivos permitirían mejorar el dolor y la salud del paciente en general. Es necesario contar con estudios adicionales para obtener conclusiones definitivas sobre el papel de los antidepressivos para el tratamiento de los pacientes con dolor precordial de origen no cardíaco.

4 - Seguridad y Eficacia de la Terapia de Mantenimiento a Largo Plazo con Rabeprazol en Dosis de 10 mg Diarios en Pacientes con Esofagitis por Reflujo

Fujimoto K, Hongo M

Tohoku University Hospital, Sendai, Japón

[Safety and Efficacy of Long-Term Maintenance Therapy with Oral Dose of Rabeprazole 10 mg Once Daily in Japanese Patients with Reflux Esophagitis]

Internal Medicine 50(3):179-188, 2011

El estudio realizado en un número considerable de pacientes de Japón confirma la seguridad y la eficacia de la terapia de mantenimiento con 10 mg diarios de rabeprazol, en los enfermos con esofagitis por reflujo y recidiva de la enfermedad por reflujo gastroesofágico al interrumpir el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones.

La esofagitis por reflujo (ER), una complicación importante de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), tiende a recidivar incluso después de la terapia apropiada. En estos enfermos está indicado el tratamiento de mantenimiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP), asociados con un fuerte efecto antisecretores. La terapia de mantenimiento con IBP fue aprobada en Japón en el año 2000; sin embargo, no existe información de estudios prospectivos sobre la eficacia y la seguridad de la terapia con IBP durante más de un año, en enfermos japoneses con ER.

Se sabe que la atrofia de la mucosa es un factor que predispone a la aparición de cáncer gástrico; un estudio de 1996 demostró que la atrofia de la mucosa del cuerpo gástrico progresa como consecuencia del tratamiento prolongado con IBP en pacientes con ER e infección por *Helicobacter pylori*. Por otra parte, los estudios de toxicidad en ratas también mostraron carcinoides de células símil enterocromafines (CEC) en el estómago, luego de la administración prolongada de IBP, posiblemente como consecuencia de la hipergastrinemia vinculada con la fuerte supresión de la secreción ácida, inducida por los IBP. De hecho, la gastrina se asocia con efectos tróficos sobre las células de la mucosa gástrica. Sobre la base de estas observaciones se realizaron numerosos trabajos en Europa y los Estados Unidos, los cuales sugirieron que la terapia es segura. Sin embargo, para la población japonesa de edad avanzada con ER, en la cual la frecuencia de infección por *H. pylori* es muy alta, se dispone de muy poca información. Por este motivo, los autores realizaron un estudio de 104 semanas (2 años) con la finalidad de determinar la eficacia y seguridad del rabeprazol en dosis de 10 mg diarios, como terapia de mantenimiento de la ER en pacientes de Japón.

Pacientes y métodos

El estudio se llevó a cabo en 27 centros de Japón y tuvo un diseño abierto y prospectivo. Los participantes fueron tratados con 10 mg diarios de rabeprazol durante todo el estudio. Para la inclusión fue requisito que los enfermos tuvieran 20 años o más; además, debían haber recibido IBP por ER y necesitaban terapia de mantenimiento, por recidiva de las lesiones o por persistencia de los síntomas luego de la interrupción del tratamiento. Por último, los pacientes no debían tener lesiones de la mucosa esofágica de grado A, B, C o D de la clasificación de Los Ángeles. Se excluyeron los enfermos con perforación, estenosis pilórica o várices esofágicas, los pacientes con antecedentes de cirugía del tracto gastrointestinal superior o vagotomía y los sujetos con otras enfermedades importantes. La adhesión al tratamiento con 10 mg de rabeprazol se valoró en cada control; el cumplimiento se cuantificó en $\geq 90\%$,

< 90%, $\geq 75\%$, < 75%, $\geq 50\%$ y < 50%. Durante el estudio no se permitió la utilización de otros IBP, antagonistas de los receptores H₂ de la histamina, antagonistas selectivos de los receptores muscarínicos y procinéticos.

En cada control, los enfermos refirieron los síntomas de la ERGE (dolor epigástrico, dolor torácico, pirois, regurgitación ácida o síntomas de reflujo, disfagia y náuseas o vómitos) en la semana previa, en escalas de frecuencia: de 0 (sin manifestaciones) a 3 puntos (6 días o más por semana), y de gravedad: de 1 (síntomas leves) a 3 puntos (síntomas importantes con interferencia de las actividades diarias). Para calcular el puntaje de la ERGE se combinaron ambas puntuaciones.

Mediante endoscopia se valoró la progresión de la atrofia de la mucosa gástrica, según el sistema de clasificación de Kimura-Takemoto (C-1, C-2, C-3, O-1, O-2 y O-3). Se consideró progresión cuando, al final al estudio, el grado se modificó en un punto o más respecto del estadio basal. Durante la endoscopia se tomaron muestras del fondo gástrico para estudio histopatológico con tinción con hematoxilina y eosina (HE) y de Grimelius y para análisis inmunohistoquímico para cromogranina A. La tinción con HE permitió identificar todas las células de la mucosa en tanto que las tinciones de Grimelius y con cromogranina A detectaron células neuroendocrinas, especialmente CEC. Se calculó la densidad de las células fúndicas (células/mm²) y los porcentajes de células positivas con la tinción de Grimelius y de células cromogranina A positivas. Se determinaron los cambios en los niveles séricos de gastrina, mediante radioinmunoensayo y se analizaron los efectos adversos asociados con el tratamiento. Los índices de evolución sin recidiva (EsR) de la ER se calcularon con curvas de Kaplan-Meier.

Resultados

Fueron reclutados 194 enfermos; 129 finalizaron las 104 semanas de tratamiento. La mayoría de los pacientes tuvo una adhesión igual o mayor del 90%.

Los índices de EsR a las 24, 52, 76 y 104 semanas de comenzada la terapia fueron de 94%, 91%, 89.6% y 87.3%, respectivamente. En la población evaluable de 191 enfermos, el puntaje sintomático basal de la ERGE fue de 0 en el 79.1% de los casos (n = 151). El 51.7% de ellos permaneció libre de síntomas durante todo el estudio. La manifestación clínica más frecuente durante la terapia fue la pirois, seguida de la regurgitación y de los síntomas de reflujo. El 42.9% de los enfermos con recidiva de la ER confirmada endoscópicamente presentaron alguna manifestación clínica compatible con ERGE.

La gravedad de la atrofia de la mucosa gástrica al inicio se evaluó en relación con la presencia o ausencia de infección por *Helicobacter pylori*. La extensión de la atrofia de la mucosa gástrica tendió a ser mayor en los enfermos con infección por *H. pylori*; respecto de los hallazgos basales, se comprobó progresión de la atrofia en 8 pacientes (5.8%); en todos los casos se registró un cambio de un grado en la clasificación de Kimura-Takemoto. En el 88.5% de los enfermos no se observaron modificaciones.

En 140 pacientes fue posible comparar los resultados histopatológicos, al inicio y luego de la terapia. Se constató un aumento significativo de células positivas con la tinción de Grimelius, a las 104 semanas de comenzado el tratamiento (p = 0.006). En cambio, no se observaron modificaciones en el porcentaje de células cromogranina A positivas.

Al inicio, los niveles promedio de la gastrinemia fueron de 215.1 pg/ml (por encima del límite superior de normalidad). A las 24 semanas, la concentración plasmática de gastrina fue de 259.1 pg/ml, con un cambio respecto de los valores basales de 44 pg/ml (p = 0.001). Después de las 24 semanas

prácticamente no se observaron cambios en la concentración plasmática de la gastrina.

Se detectaron pólipos de las glándulas fúndicas y pólipos hiperplásicos en unos pocos enfermos pero no se comprobaron carcinoides de CEC. En 180 pacientes se produjeron 1 011 efectos adversos, 29 de ellos en relación con el tratamiento. En este último caso, los más frecuentes fueron el aumento de la presión arterial, la hipertrigliceridemia y los exantemas. Seis pacientes debieron interrumpir la terapia por efectos adversos (exantemas, dos pacientes; urticaria, un enfermo; aumento de la presión arterial, un caso; hipertrigliceridemia, un sujeto, y descenso del recuento de glóbulos blancos y plaquetas, un paciente). Todos ellos, añaden los autores, son manifestaciones esperables en el contexto del tratamiento con IBP.

Discusión

En el presente estudio, el índice de EsR de la ER fue del 87.3% a las 104 semanas de iniciado el tratamiento con 10 mg diarios de rabeprazol, de forma tal que el esquema sería eficaz para evitar a largo plazo la recurrencia de la ER. En un estudio europeo previo, la administración de 10 mg o 20 mg diarios de rabeprazol se asoció con efectos similares en tanto que en una investigación de los Estados Unidos, el beneficio fue más importante en los enfermos tratados con 20 mg/día de rabeprazol. Aunque los motivos de las diferencias no se conocen, en opinión de los autores podrían estar relacionados con el estado basal de infección por *H. pylori*. De hecho, un grupo demostró que el efecto del tratamiento con IBP es mayor en los pacientes infectados. En la investigación, la administración de rabeprazol durante 104 semanas se asoció con índices de EsR de 94.2% y 82.2% en los sujetos con infección por *H. pylori* y en los enfermos sin infección, respectivamente.

En un estudio previo que analizó la relación entre los hallazgos endoscópicos y los síntomas sugestivos de ERGE, alrededor del 60% de los enfermos con recidiva de la ER no tuvieron síntomas, al momento de la recurrencia. Posteriormente, otros trabajos confirmaron esta observación, especialmente en los sujetos de edad avanzada. En el presente estudio, los dos casos de recidiva grave de la ER se produjeron en personas ancianas que no presentaron síntomas de ERGE.

A diferencia de lo referido por otro grupo, en esta investigación no se comprobó progresión de la atrofia de la mucosa gástrica en los enfermos con infección por *H. pylori* tratados con rabeprazol. Por lo tanto, los resultados sugieren que los enfermos japoneses presentan un riesgo bajo de presentar atrofia de la mucosa gástrica, en el contexto del tratamiento prolongado con rabeprazol. Aun así, según los hallazgos de un trabajo previo se recomienda la terapia de erradicación de *H. pylori* en los enfermos que serán tratados en forma prolongada con IBP.

El análisis histopatológico tuvo por finalidad detectar la presencia de células neuroendocrinas, esencialmente CEC. Sin embargo, la tinción de Grimelius y la inmunohistoquímica para cromogranina A mostraron resultados diferentes. No se diagnosticaron casos de tumores carcinoides.

Los niveles séricos basales de la gastrina estuvieron aumentados debido a que los enfermos habían recibido IBP antes del estudio; la concentración se incrementó en alrededor de 20% a las 24 semanas pero se mantuvo constante posteriormente.



+ Información adicional en www.siiisalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Un trabajo previo de toxicidad en ratas sugirió que el tratamiento con rabeprazol podría asociarse con toxicidad de la glándula tiroidea; sin embargo, en la presente ocasión sólo un paciente presentó aumento de los niveles de la TSH, con remisión espontánea durante el estudio.

En conclusión, los hallazgos del presente estudio confirman que el tratamiento de mantenimiento con 10 mg diarios de rabeprazol durante dos años es eficaz en los pacientes japoneses con ER.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/132676

5 - Los Linfomas de Tejido Linfoide No Asociado con Mucosas de Origen Gástrico e Intestinal Difieren en sus Características Clínicas: Experiencia de un Solo Centro

Chen L, Lin S, Yu M

Kaohsiung Veterans General Hospital, Kaohsiung, Taiwán

[Nonmucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphomas of Gastric and Intestinal Origin Differ in their Clinical Features: A Single Institute Experience]

Journal of the Chinese Medical Association 74(9):400-407, Sep 2011

Luego de excluir los linfomas de tejido linfoide asociado con mucosas (MALT), los cuales tienen características muy particulares, los linfomas de origen gástrico aún presentan características diferentes de las de los linfomas intestinales, tanto en sus manifestaciones clínicas como en su histología, pronóstico y manejo terapéutico.

Los linfomas gastrointestinales son causa de entre el 10% y el 15% de todos los linfomas no Hodgkin y de entre el 30% y el 40% de los linfomas extraganglionares, aunque su incidencia se encuentra en ascenso. La localización más común del linfoma gastrointestinal es el estómago (60% a 75%), seguido del intestino delgado, íleon, ciego, colon y recto. Los principales subtipos histológicos son el linfoma difuso de células grandes de fenotipo B y el linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT).

La erradicación del *Helicobacter pylori* es el tratamiento de elección para el linfoma MALT, el cual suele presentar mejores resultados en comparación con otros subtipos. Salvo para el caso del linfoma MALT, la inmunoterapia (con radiación de campo extendido o sin ella) ha reemplazado a la cirugía con fines curativos como tratamiento de elección para los linfomas gástricos. La cirugía se reserva para las complicaciones quirúrgicas o para el caso de enfermedad residual localizada luego del tratamiento conservador de primera línea. Por el contrario, la modalidad de tratamiento más adecuada para el linfoma intestinal aún es motivo de controversia.

En este contexto, se llevó a cabo un estudio con el fin de identificar las diferencias existentes en las características de los linfomas no MALT de origen gástrico y de origen intestinal, para lo cual se investigaron las manifestaciones clínicas, el manejo y los resultados sobre la supervivencia para ambos tipos de linfomas. Los pacientes con diagnóstico de linfoma MALT fueron excluidos del estudio debido a su particular evolución y a la estrategia terapéutica definida que se utiliza en esos casos.

Métodos

Un total de 84 pacientes fueron diagnosticados de linfoma no MALT de origen gastrointestinal entre enero de

2001 y febrero de 2010, y fueron incluidos en el estudio. Los procedimientos para determinar el estadio del tumor incluyeron examen físico, hemograma completo, demás análisis de laboratorio y tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis. La aspiración de médula ósea y la biopsia se realizaron en la mayor parte de los casos. Asimismo, la evaluación clínica incluyó el estado funcional según la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group*, la presencia de síntomas B (fiebre, sudores nocturnos y pérdida de más del 10% del peso corporal), el Índice Pronóstico Internacional (IPI) y la identificación de lesiones de 10 cm o más en su diámetro mayor.

Se definieron cuatro estadios clínicos: estadio I, lesión gastrointestinal única; estadio II, enfermedad extendida localmente o a ganglios linfáticos abdominales; estadio III, compromiso ganglionar por encima o por debajo del diafragma; y estadio IV, compromiso de órganos distantes o de médula ósea.

Asimismo, la evaluación de la respuesta fue definida de la siguiente manera: remisión completa, al producirse la desaparición de todas las lesiones por un período de al menos cuatro semanas y con hallazgos endoscópicos negativos; remisión parcial, al producirse una disminución de al menos el 50% de la masa tumoral, y enfermedad progresiva, ante la presencia de nuevas lesiones o el incremento de tamaño de las lesiones ya existentes. Todo paciente no clasificado con remisión completa, remisión parcial o enfermedad progresiva fue clasificado con enfermedad estable.

Por otra parte, se registró la supervivencia total desde la fecha del diagnóstico hasta el deceso o la fecha del último seguimiento. A su vez, la supervivencia libre de progresión (SLP) fue definida como el tiempo transcurrido desde el comienzo del tratamiento curativo hasta el momento de progresión de la enfermedad o hasta la presencia de remisión completa sostenida hasta el último control de seguimiento.

Resultados

Los participantes fueron divididos en dos grupos según si se trataba de un linfoma gástrico (n = 59) o de un linfoma intestinal (n = 25). Los pacientes con linfoma intestinal fueron significativamente más jóvenes y presentaron un mejor estado funcional al momento del diagnóstico de la neoplasia que los que tenían un linfoma gástrico.

Las manifestaciones más comúnmente informadas fueron dolor abdominal (61.9%), molestias inespecíficas (45.2%), hemorragia digestiva (33.3%), pérdida de peso (27.4%) y anemia (22.6%). La obstrucción gastrointestinal y la intususcepción fueron significativamente más frecuentes en el grupo de sujetos con linfoma intestinal en comparación con el otro grupo. En cambio, diversos grados de hemorragia digestiva tuvieron una mayor frecuencia en el grupo de linfomas gástricos.

Histológicamente, el 73.8% de los casos fueron clasificados como linfomas difusos de células grandes de fenotipo B, que fue el más común en el grupo de pacientes con linfomas gástricos. Del total de pacientes, el 10.7% tenía un linfoma de células T, y todas las enteropatías asociadas con linfomas de células T se originaron en el intestino. Asimismo, el 8.3% de los casos mostraron evidencias de transformación a partir de un linfoma MALT de bajo grado.

Por otra parte, el 28.6% de los pacientes recibió sólo quimioterapia, el 26.2% fue sometido a cirugía seguida de quimioterapia, el 19% recibió sólo tratamiento quirúrgico, y el 16.7%, tratamiento paliativo debido a la edad, al estado funcional o al rechazo a una terapia más agresiva. Al analizar cada modalidad en particular, el 50% del total de pacientes fueron sometidos a cirugía, con un porcentaje significativamente más alto en el grupo de los linfomas

intestinales. De los pacientes con linfomas intestinales tratados quirúrgicamente, sólo en el 22.1% la cirugía se hizo con fines curativos; en el resto de los casos la intervención fue motivada por obstrucción, intususcepción, perforación, hemorragia o exploración de una masa tumoral por laparotomía.

La mediana de duración del seguimiento fue de 10.2 meses, período en el cual fallecieron 41 pacientes (48.8%) y 24 (28.6%) sufrieron progresión o recurrencia de la enfermedad. Las causas de muerte más frecuentes fueron infecciones, progresión de la enfermedad neoplásica y hemorragias.

Asimismo, las tasas de remisión completa y remisión parcial del total de pacientes fueron del 66.7% y 17.6%, respectivamente. En el análisis de subgrupos, el grupo de linfomas gástricos obtuvo una tasa de remisión completa del 68.6% y una tasa de remisión parcial del 22.9%, mientras que para el grupo que padecía linfomas intestinales estas tasas fueron del 62.5% y 6.3%, respectivamente.

Por otra parte, las tasas de supervivencia total a 1 y 2 años fueron del 57.7% y 47.1% para el grupo con linfomas gástricos, y del 64.7% y 48.5% para el de los linfomas intestinales, mientras que los porcentajes de SLP a 1 y 2 años fueron del 74.2% y 70.6% en el caso de los linfomas gástricos y del 51.3% y 30.8% en el caso de los intestinales. Las tasas de respuesta global fueron similares en ambos grupos. Asimismo, no se hallaron diferencias significativas entre los grupos con respecto a las complicaciones de los diversos tratamientos.

En el análisis de variable única sobre la supervivencia total para el linfoma gástrico, se hallaron los siguientes factores de mal pronóstico: mal estado funcional, puntaje IPI alto, baja concentración de albúmina, y ausencia de quimioterapia y de tratamiento con rituximab. No obstante, sólo la administración de quimioterapia y el IPI elevado tuvieron significación pronóstica independiente en el análisis de variables múltiples. Por su parte, en el análisis de variables múltiples para el linfoma intestinal, el linaje de células T y el mal estado funcional demostraron ser los factores de mal pronóstico para la supervivencia global.

Discusión y conclusión

En los linfomas gastrointestinales, la clasificación histológica determina en gran parte la evolución y la respuesta al tratamiento. La quimioterapia tiene gran actividad en los linfomas de células B, mientras que la cirugía desempeña un papel limitado. En cambio, los linfomas intestinales de células T frecuentemente se presentan con complicaciones quirúrgicas graves, estadio avanzado, evolución agresiva y mala respuesta al tratamiento.

En el presente estudio, el linfoma difuso de células grandes de fenotipo B fue el tipo histológico más comúnmente hallado, tanto en los linfomas gástricos como en los intestinales, aunque el porcentaje fue significativamente más alto en el grupo de linfomas gástricos. Por su parte, el linfoma de células T fue significativamente más común en el grupo de los linfomas intestinales en comparación con el otro grupo. El linaje de células T afectó negativamente la supervivencia global y la SLP en el grupo de linfomas intestinales, efecto que no pudo demostrarse en el otro grupo debido al escaso número de linfomas gástricos de células T.

En los linfomas gástricos, la inmunoterapia constituye el tratamiento de primera línea, mientras que la cirugía se ha convertido en el tratamiento de rescate de complicaciones o de terapias conservadoras poco exitosas. En este sentido, en el presente estudio el tratamiento con quimioterapia en el grupo de pacientes con linfomas gástricos tuvo un efecto claramente positivo sobre la supervivencia global.

Por otra parte, en algunos estudios sobre linfomas intestinales la resección quirúrgica ha demostrado ser

beneficiosa para el control local, pero el uso de quimioterapia aún genera controversias. En el presente estudio, las emergencias quirúrgicas (tales como obstrucción e intususcepción) fueron significativamente más frecuentes en el grupo de pacientes con linfomas intestinales y, por lo tanto, más pacientes de este grupo fueron sometidos a resección quirúrgica. Además, el 55.6% de los pacientes con linfomas intestinales sometidos a cirugía también recibieron quimioterapia. Sin embargo, ni la cirugía ni la quimioterapia obtuvieron beneficios sobre la supervivencia global o la SLP en los linfomas intestinales. De hecho, los factores pronósticos significativos sobre la supervivencia global fueron el subtipo histológico y el estado funcional. De todos modos, y a pesar de que aún no se pueda definir con certeza el papel de la quimioterapia, la cirugía continúa jugando un papel importante en el caso de los linfomas intestinales debido a que las emergencias quirúrgicas son más frecuentes en éstos que en los linfomas gástricos.

En conclusión, los linfomas intestinales difieren de los gástricos en sus características clínicas, histopatológicas, manejo terapéutico y pronóstico. La cirugía aún cumple una función importante en los linfomas intestinales debido a su mayor frecuencia de emergencias quirúrgicas como forma de presentación. Además, si se excluyen los linfomas de tipo MALT, los resultados obtenidos en los linfomas gástricos no superan los obtenidos en los linfomas intestinales. De todas maneras, debido al limitado número de participantes de este estudio, serán necesarios ensayos a gran escala para validar sus resultados.

 Información adicional en www.sicsalud.com/dato/resic.php/132665

6 - Eliminación, Reinfeción y Persistencia del Virus de la Hepatitis C, con Evaluación de los Estudios con Usuarios de Drogas por Vía Intravenosa: Hacia una Vacuna

Grebely J, Prins M, Dore G

University of New South Wales, Sidney, Australia

[Hepatitis C Virus Clearance, Reinfection, and Persistence, with Insights from Studies of Injecting Drug Users: Toward a Vaccine]

Lancet Infectious Diseases 12(5):408-414, May 2012

Se presenta una revisión de los mecanismos involucrados en la respuesta inmunitaria en pacientes con reinfeción por el virus de la hepatitis C, con la meta de definir las estrategias para la elaboración de una eventual vacuna contra la enfermedad.

Si bien se reconocen los avances en términos del conocimiento y el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC), se admite que no se dispone de vacunas eficaces. Dado que se observa resolución espontánea de la infección en el 25% de los pacientes durante los primeros 6 meses posteriores a la infección, se advierte el interés en la investigación acerca del papel protector de este proceso en relación con la reinfeción y la persistencia del virus.

En modelos con animales y en estudios con seres humanos, se ha descrito que, tras la reinfeción por VHC, se observa un mejor control de la replicación viral, menor duración de la infección y mayor probabilidad de eliminación del virus. Asimismo, en ensayos de cohortes con pacientes usuarios de drogas por vía intravenosa, se ha señalado que, en caso de eliminación viral espontánea, se verifica protección contra la

reinfección por VHC, si bien los resultados de los estudios no han sido congruentes.

Métodos

Se llevó a cabo una revisión en la base de datos Medline acerca de los ensayos publicados en inglés relacionados con el VHC, la historia natural de la enfermedad y la reinfección por este virus hasta septiembre de 2011. Se seleccionaron los trabajos de mayor relevancia en términos del diseño, la implementación y el análisis de los datos.

Infección aguda y eliminación viral

Tras la exposición inicial al VHC, se demuestran niveles circulantes de los 2 a los 14 días, mientras que la elevación de las transaminasas hepáticas y de los anticuerpos específicos contra VHC sucede entre los 20 y los 150 días. Si bien la primoinfección es en general asintomática, un 15% a un 30% de los pacientes evoluciona con hepatitis aguda de 2 a 12 semanas de duración, en general leve y con síntomas no específicos. En alrededor del 25% de los enfermos se comprueba eliminación viral, con niveles séricos indetectables del ARN específico para VHC. No obstante, la mayor parte de los enfermos persiste con viremia después de los 6 meses, con tendencia a la infección crónica y progresión a la cirrosis en el 5% al 10% de los pacientes dentro de los 20 años.

La persistencia o la eliminación del VHC dependen de la interacción de diversos factores vinculados con el virus y el hospedero. En diversos estudios prospectivos, se ha asociado al sexo femenino, la respuesta inmunitaria inicial, la presencia de anticuerpos neutralizantes específicos y las variables genéticas del hospedero con la eliminación del virus. Ciertos factores relacionados con el patógeno (genotipo y cuasiespecies virales) también se han correlacionado con mayor probabilidad de eliminación viral. Aunque ciertos polimorfismos de proteínas del hospedero (receptores de los linfocitos *natural killer*, quimioquinas, interleuquinas) se han vinculado con el control de la infección por VHC, estas asociaciones no han sido confirmadas en cohortes independientes y difieren en los distintos grupos. No obstante, se admite una correlación entre la eliminación del virus y el gen *IL28B*, el cual codifica al interferón delta-3; esta asociación parece independiente del sexo y de la presencia de síntomas como la ictericia. Esta forma de interferón se vincula con efecto antiviral directo en estudios *in vivo*.

Asimismo, tanto la respuesta inmunitaria innata como la adaptativa desempeñan un papel relevante para la eliminación viral. Se postula que el VHC podría impedir la acción del sistema inmunitario innato por medio de la interrupción de las señales celulares que inducen la síntesis de interferón y la interferencia de la expresión de genes estimulados por esa citoquina.

Además, los anticuerpos neutralizantes específicos contra el VHC pueden modificar el pronóstico de la enfermedad y asociarse con protección en caso de reinfección. De todos modos, los resultados de los diferentes estudios no han sido congruentes.

Reinfección por VHC

Se reconoce que los estudios acerca de la reinfección por VHC brindan información relevante para la elaboración de vacunas. En modelos con chimpancés se ha obtenido información en el marco de protocolos de diseño adecuado para el análisis de la reexposición y la reinfección por este virus. En estos estudios, la reinfección se ha vinculado con

mejor control de la replicación viral, menor duración de la infección y mayor probabilidad de eliminación del virus. El rápido control virológico se ha atribuido a la respuesta específica de los linfocitos T contra el VHC. Tanto la depleción de los linfocitos T CD4+ como de aquellas células T CD8+ se ha relacionado con viremia más prolongada. Aunque se describe inmunidad cruzada para distintos genotipos, la persistencia viral parece más probable en el contexto de reinfección heteróloga.

Se advierte que, en forma general, en los estudios disponibles se verificó que las cohortes de pacientes usuarios de drogas por vía intravenosa constituyen un modelo para evaluar la protección contra la infección por el VHC, en los que resulta posible definir la incidencia de reinfección, la proporción de sujetos que evoluciona con reinfección persistente y la historia natural de este proceso. En un estudio en el cual se intentó definir si la eliminación viral durante una infección previa se asociaba con menor riesgo de reinfección por VHC, se comprobó una reducción de esta probabilidad a la mitad durante el seguimiento, incluso tras el ajuste estadístico por la presencia de conductas de riesgo. No obstante, en otras cohortes se señalaron datos antagónicos, ya que en modelos retrospectivos no se comprobaron diferencias en la incidencia de infección por VHC entre sujetos con eliminación viral previa e individuos sin exposición previa a este agente.

Se admite que, si bien la reinfección por VHC es frecuente, este proceso no conduce a la infección persistente en la totalidad de los casos. Se ha informado de la eliminación viral espontánea en sujetos con reinfección, con diferencias en la capacidad de eliminación del VHC entre distintos individuos. La elevada tasa de eliminación en pacientes con reinfección por VHC podría atribuirse a que esos individuos ya han experimentado una eliminación del virus durante la primoinfección, en el marco de características propias del hospedero que favorecen este proceso. Se reconoce que las tasas de eliminación viral después de la reinfección se encontrarían subestimadas en muchos estudios, dado que las determinaciones de los niveles de ARN viral efectuadas con intervalos mayores de un mes podrían asociarse con la falta de identificación del proceso de eliminación y, en consecuencia, dar lugar a sesgos.

En relación con la historia natural de la reinfección por VHC, se señala que la concentración de ARN viral específico es más reducida, de naturaleza transitoria y de menor duración, en comparación con lo informado para la primoinfección. Por lo tanto, se postula la aparición de una respuesta inmunitaria adaptativa y protectora. Asimismo, el surgimiento de un nuevo virus dominante durante la infección crónica, sin una etapa libre de viremia, no se correlaciona con un incremento del recuento de nuevos linfocitos T específicos; este hallazgo se atribuye a tolerancia inmunológica inducida por el virus o bien a agotamiento de la respuesta. Por el contrario, se ha informado de diferentes respuestas de los linfocitos T específicos contra el VHC durante la reinfección viral. Si bien los anticuerpos neutralizantes en general no actúan sobre pseudopartículas heterólogas del virus durante la fase aguda de las infecciones que evolucionan a la cronicidad, se presume que la reinfección se asocia con la aparición de anticuerpos con reactividad cruzada. Sin embargo, de acuerdo con los resultados de algunos estudios, si bien la optimización de la respuesta inmunitaria humoral y celular desempeña un papel en el control de la reinfección por VHC, no parecen suficientes para asegurar la protección en todos los casos. Se requieren más estudios con diseño longitudinal para la evaluación de la participación de la inmunidad adaptativa en la primoinfección y la reinfección para reconocer las características de la respuesta inmunológica vinculadas con la eliminación de la infección viral.



Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Conclusiones

Si bien se reconocen las limitaciones de la información disponible en la actualidad, se destaca que los datos obtenidos de experiencias con chimpancés y de estudios con seres humanos permiten sospechar que la infección previa por VHC no parece asociarse con la inducción de protección en casos de reinfección. Sin embargo, la caracterización de la evolución de la primoinfección y de las reinfecciones permite presumir la inducción de cierto nivel de protección contra la reinfección persistente.

Por consiguiente, una vacuna que permitiera estimular la eliminación espontánea de la primoinfección por VHC podría resultar más factible que una estrategia de inmunización destinada a impedir la infección inicial por este virus. Así, el objetivo principal de esta vacuna constituiría la posibilidad de impedir la infección crónica en caso de exposición reiterada, en virtud de que las formas crónicas de infección por VHC se asocian con elevados índices de morbilidad y mortalidad.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/132666

7 - Suplemento de Vitamina D: Normativa e Información en Relación con la Deficiencia Subclínica

Pramyothin P, Holick M

Boston University School of Medicine, Boston, EE.UU.

[*Vitamin D Supplementation: Guidelines and Evidence for Subclinical Deficiency*]

Current Opinion in Gastroenterology 28(2):139-150, 2012

Se describe una actualización de las normativas actuales acerca de la definición de la deficiencia de vitamina D, así como de las estrategias para el diagnóstico, la profilaxis y el tratamiento de esta afección.

En el pasado, se definía a la deficiencia de vitamina D a partir de la detección de niveles circulantes de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) inferiores a 10 ng/ml (25 nmol/l), dado que esas concentraciones se asociaban con el raquitismo y la osteomalacia. Sin embargo, se ha informado la necesidad de alcanzar niveles de 30 ng/ml (75 nmol/l) para mantener un adecuado estado de salud. La deficiencia subclínica de vitamina D, definida como una concentración de 25(OH)D de entre 21 y 29 ng/ml, podría asociarse con mayor riesgo de enfermedades crónicas (osteomalacia, osteoporosis, menor desempeño físico y, probablemente, cáncer, enfermedad cardiovascular, diabetes tipo 2, infecciones y enfermedades autoinmunes). En las recientes normativas de Estados Unidos, se ha sugerido un aumento de las dosis diarias recomendadas de vitamina D, las cuales se presentan en este análisis, en el marco de una revisión de la información científica disponible.

Deficiencia de vitamina D

Las fuentes de vitamina D incluyen la exposición solar, la dieta y los suplementos. La vitamina D₂ constituye la única forma farmacéutica aprobada en Estados Unidos. La vitamina D₃ se sintetiza en la piel y se encuentra presente en el pescado. Ambas variantes forman parte de alimentos fortificados (leche, yogur, quesos, jugo de naranja, cereales) y de suplementos nutricionales. La vitamina D se metaboliza en el hígado a 25(OH)D, la cual se considera el biomarcador más adecuado de los niveles de esta hormona. A nivel renal, la 25(OH)D se convierte en la forma activa o 1,25-dihidroxi-

vitamina D (1,25[OH]₂D), la cual es regulada por la parathormona (PTH), la calcemia, la fosfatemia y el factor de crecimiento de los fibroblastos tipo 23. La deficiencia grave de vitamina D provoca reducción de la absorción de calcio, así como estimulación de las glándulas paratiroides con inducción de hiperparatiroidismo secundario. Esta alteración endocrina mantiene la calcemia en niveles normales a expensas de la movilización de calcio óseo y de mayor pérdida renal de fosfato, con alteraciones asociadas de la mineralización ósea (raquitismo y osteomalacia).

Mientras que la *US Endocrine Society* propone la evaluación y tratamiento de los sujetos con riesgo de deficiencia de vitamina D, las normativas del *US Institute of Medicine* (US IOM) se enfocan en la ingesta diaria de referencia en la población sana. Así, se elaboraron propuestas para la dosis diaria recomendada (DDR, definida como 2 desviaciones estándar por encima de la mediana requerida para satisfacer el requerimiento de al menos el 97.5% de los habitantes), el promedio estimado de requerimiento y la máxima ingesta tolerable. En este contexto, la *US Endocrine Society* propone como umbral para definir a la deficiencia de vitamina D a un nivel de 25(OH)D inferior a 20 ng/ml (50 nmol/l); en este modelo, la insuficiencia de vitamina D corresponde a un intervalo de 21 a 29 ng/ml, mientras que el margen de seguridad para minimizar el riesgo de hipercalcemia se define en 100 ng/ml. En cambio, en las recomendaciones del US IOM se informa que una concentración de 25(OH)D de 16 ng/ml (40 nmol/l) asegura los requerimientos de alrededor de la mitad de la población, mientras que un nivel de 20 ng/ml (50 nmol/l) comprende a no menos del 97.5% de la población general. Las diferencias entre ambas recomendaciones, según señalan los autores, pone de manifiesto los distintos enfoques de la información disponible.

Deficiencia subclínica de vitamina D

Los parámetros vinculados con la salud ósea se han considerado como los indicadores nutricionales principales relacionados con la vitamina D. Estos marcadores se utilizan para definir a los niveles de 25(OH)D asociados con la suficiencia de vitamina D. En un ensayo reciente se señaló que, al correlacionar la presencia de osteomalacia en función de los cambios morfométricos en biopsias óseas de 675 pacientes, no se reconocieron alteraciones compatibles con esa enfermedad en los individuos con concentraciones de 25(OH)D superiores a 30 ng/ml. Al aplicar un umbral de 20 ng/ml, el US IOM informó que el 1% de los enfermos tenía signos de osteomalacia; no obstante, la proporción exacta fue de 8.5%. Muchos sujetos con niveles inferiores a 20 ng/ml no tenían osteomalacia, como consecuencia de una adecuada ingesta de calcio, que pudo limitar el efecto deletéreo de los bajos niveles de vitamina D.

Por otra parte, en numerosos ensayos se ha reconocido una relación inversa entre los niveles circulantes de 25(OH)D y de PTH; por consiguiente, el umbral de 25(OH)D a partir del cual se describe un incremento de la PTH ha sido propuesto como biomarcador para definir el nivel óptimo de vitamina D. Sin embargo, se admite que la concentración de PTH varía con el momento del día, la función renal, la edad, el sexo y la ingesta de calcio y fósforo. En modelos previos, se señaló el requerimiento de niveles de 25(OH)D de 30 ng/ml para lograr una absorción optimizada de calcio; no obstante, en ensayos más recientes se demostraron limitaciones en la absorción para esa concentración de vitamina D.

En otro orden, los autores señalan a la debilidad muscular como un síntoma destacado de la deficiencia de vitamina D. En un estudio con 4 100 individuos no menores de 60 años de la *Third National Health and Nutrition Examination*

Survey (NHANES III), se informó que los mayores niveles de 25(OH)D se correlacionaban con mejor funcionalidad de los miembros inferiores. En distintos estudios controlados y aleatorizados se confirmaron efectos positivos del suplemento con vitamina D sobre la función muscular y la prevención de las caídas. En este contexto, las fracturas y la densidad mineral ósea representan los indicadores de mayor relevancia en términos de la salud esquelética. En numerosos ensayos de observación, se ha demostrado una relación entre los niveles elevados de 25(OH)D y la densidad mineral ósea, con reducción del riesgo de fracturas de cadera. En un análisis de los datos del NHANES III en el cual se incluyeron los individuos de no menos de 20 años, las mayores concentraciones de 25(OH)D se asociaron con mayor densidad mineral ósea en un intervalo de 10 a 38 ng/ml para todos los grupos étnicos. En cambio, en el *Women's Health Initiative Observational Study*, se describió una asociación entre los bajos niveles de 25(OH)D y un mayor riesgo de fracturas de cadera en mujeres posmenopáusicas. Resultados similares se comprobaron en los varones que participaron en el estudio *Osteoporotic Fractures in Men*. Asimismo, en la mayor parte de los ensayos aleatorizados y controlados, se afirmó la eficacia del suplemento con calcio y vitamina D en relación con la reducción de la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales. En un metanálisis de estos protocolos se demostró una relación entre la dosis de vitamina D y la respuesta obtenida, con mayores beneficios para la indicación de 700 a 1 000 unidades diarias o para los niveles de 25(OH)D de entre 30 y 44 ng/ml. En caso de discrepancias entre los datos de estudios controlados y aleatorizados, por un lado, y de ensayos de observación, por el otro, en las normativas del US IOM se ha priorizado al primer grupo de protocolos, por lo cual no se ha considerado la información acerca de los beneficios de los niveles de 25(OH)D de entre 20 y 30 ng/ml.

Normativas para el uso de vitamina D

En la actualidad, el US IOM propone como DDR de vitamina D a las 400 UI diarias en menores de 1 año, al uso de 600 UI diarias para pacientes de al menos 1 año y hasta los 70 años y de 800 UI al día en sujetos de mayor edad, dado el mayor riesgo de deficiencia. En las normativas de la *US Endocrine Society* se sugiere considerar la DDR propuesta por el US IOM como la dosis mínima recomendada, dado que no se ha definido si esta dosificación puede asegurar todos los potenciales beneficios no esqueléticos de la vitamina D. En consecuencia, se sugiere el uso diario de 400 a 1 000 UI en menores de 1 año, 600 a 1 000 UI para niños mayores de 1 año y 1 500 a 2 000 UI en adultos, o eventualmente dosis mayores para lograr niveles circulantes de 25(OH)D por encima de 30 ng/ml.

En relación con el límite máximo superior para pacientes de al menos 9 años, las normativas del US IOM han elevado el umbral de 2 000 a 4 000 UI diarias. En caso de falta de supervisión médica, la *US Endocrine Society* recomienda no superar las 4 000 UI diarias en sujetos mayores de 8 años, aunque se admite la posibilidad de utilizar dosis mayores en contextos de deficiencia de vitamina D.

Diagnóstico y pesquisa

La deficiencia de vitamina D es muy frecuente en el marco de los síndromes de malabsorción, como se describe en la enfermedad inflamatoria intestinal y en la cirugía de derivación (*bypass*) gástrica. Los autores afirman que los


pacientes con enfermedad de Crohn se caracterizan por una reducción del 30% en su capacidad para absorber la vitamina D administrada por vía oral, en forma independiente del estadio de la afección. Asimismo, a pesar de una ingesta diaria adecuada y de la movilización de depósitos ante la pérdida de masa grasa, en los sujetos con *bypass* gástrico se describe una reducción de los niveles circulantes de 25(OH)D. En las normativas de la *US Endocrine Society* se propone duplicar o triplicar el aporte de vitamina D en sujetos con síndrome de malabsorción y obesidad, así como en aquellos enfermos que emplean fármacos que modifican el metabolismo de la vitamina D. Además, acotan que, según esa asociación científica, la pesquisa de la suficiencia de vitamina D se efectúa mediante la medición de los niveles de 25(OH)D. Se considera el rastreo de deficiencia de vitamina D en individuos con raquitismo, osteomalacia, osteoporosis, insuficiencia renal crónica, insuficiencia hepática, síndrome de malabsorción (fibrosis quística, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, cirugía bariátrica, enteritis actínica), hiperparatiroidismo, uso de ciertos fármacos (antiepilépticos, corticoides, antimicóticos, antirretrovirales), niños y adultos de origen hispano o afroamericano, embarazadas, mujeres en fase de lactancia, ancianos con antecedentes de caídas o fracturas no traumáticas, niños y adultos obesos, enfermedades granulomatosas y algunos linfomas.

Tratamiento y prevención

De acuerdo con las recomendaciones de la *US Endocrine Society*, puede indicarse tanto vitamina D₂ como vitamina D₃ para la terapia y la profilaxis de la deficiencia de esta hormona. Se propone un abordaje adecuado para alcanzar niveles circulantes de 25(OH)D asociados con una relación favorable entre los riesgos y los beneficios, con minimización de los efectos deletéreos de la deficiencia de vitamina D, bajo costo y reducción del riesgo de toxicidad. Una alternativa consiste en indicar 50 000 UI semanales de vitamina D₂ por 8 semanas y evitar la recurrencia con un mantenimiento de 50 000 UI de esta formulación cada 2 semanas. Este esquema no se ha vinculado con toxicidad en un seguimiento de hasta 6 años.

Conclusiones

En el contexto de los posibles efectos beneficiosos que exceden los parámetros de la salud esquelética, se señala la necesidad de más protocolos de intervención acerca del uso de vitamina D en sujetos con distintos niveles circulantes de 25(OH)D. En el estudio en curso *Vitamin D and Omega-3 Trial* (VITAL) se ha propuesto definir el efecto de la administración de 2 000 UI diarias de vitamina D₃ y ácidos grasos omega-3 en la prevención del cáncer y la enfermedad cardiovascular en varones y mujeres de al menos 50 y 55 años, respectivamente. Se postula que los resultados de ese ensayo permitirán obtener más información para orientar las futuras recomendaciones.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/130269



Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

Acceda
a la *edición virtual* de
Trabajos Distinguidos
de Gastroenterología



Ingrese a

www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte los números anteriores en

www.trabajosdistinguidos.com

Actualícese en castellano,
con artículos originales
e informes seleccionados por expertos
provistos por las mejores fuentes internacionales.



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Novedades seleccionadas

8 - **Analizan los Factores de Riesgo y las Distintas Estrategias Terapéuticas para las Complicaciones Biliares Posteriores al Trasplante Hepático**

Chang T, Ho M, Hu R

Journal of the Formosan Medical Association 110(3):183-189, Mar 2011

Las complicaciones biliares representan un problema frecuente en pacientes con trasplante hepático (TH). Los factores de riesgo que se asocian con este tipo de complicaciones dependen de la patogénesis de la complicación. El manejo no quirúrgico suele ser exitoso como terapia inicial; la cirugía debería reservarse para aquellos casos en los que ha fracasado el tratamiento conservador.

El TH constituye el tratamiento definitivo para la enfermedad hepática en etapa terminal. En las últimas décadas, los avances en la técnica quirúrgica, en los inmunosupresores y en los conservantes de órganos han logrado alcanzar una alta tasa de éxito para este tipo de trasplante. Sin embargo, las complicaciones biliares posquirúrgicas aún se encuentran con cierta frecuencia, con tasas que van del 9% al 32%. Específicamente, el uso de tubo en T para la reconstrucción biliar ha sido asociado con una alta tasa de complicaciones.

Por lo tanto, se llevó a cabo un estudio retrospectivo a fin de evaluar la influencia de distintos factores de riesgo sobre la incidencia de las complicaciones biliares posteriores a un TH, así como su tratamiento.

Con este objetivo, se revisaron 253 casos de pacientes que fueron sometidos a TH entre octubre de 1989 y diciembre de 2007 en el Hospital Nacional Universitario de Taiwán. El 56.1% eran de sexo masculino. Ochenta y siete eran pacientes pediátricos (< 18 años) y 166, adultos. Se registraron las siguientes características clínicas en cada caso: sexo, edad al momento del trasplante, etiología, grupo etario, tipo de donante, tiempo de isquemia, métodos de anastomosis, uso de tubo en T o de endoprótesis intrahepática recta, tipo de inmunosupresores utilizados y presencia de rechazo. Las complicaciones biliares fueron documentadas mediante colangiografía o tomografía computarizada. Para minimizar la complejidad de los datos, sólo se analizaron dos complicaciones, la fístula biliar y la estenosis biliar, en búsqueda de posibles factores de riesgo.

La tasa total de complicaciones biliares fue del 17%. Se observó una tasa del 7.9% para la fístula biliar y del 6.7% para la estenosis biliar. La indicación más frecuente de trasplante en los adultos tuvo relación con el virus de la hepatitis B, mientras que la atresia biliar primaria fue la principal indicación en el grupo pediátrico. El 62% de los pacientes fueron sometidos a coledoco-coledocostomía, y el 38% a hepato-yeyunostomía en Y de Roux. El tubo en T fue utilizado en el 30.4% de los casos (todos ellos, antes de 2003).

En cuanto al análisis de factores de riesgo, la mayor edad y el uso de tubo en T resultaron ser los únicos factores de riesgo independiente para la fístula biliar, y el único factor protector fue el uso de endoprótesis intrahepática recta. Por su parte, el único factor de riesgo independiente asociado

con estenosis biliar fue la presencia de rechazo del injerto, mientras que el sexo femenino parece ser un factor protector independiente.

El tratamiento inicial de las complicaciones utilizado con mayor frecuencia fue el drenaje por colangiografía transhepática percutánea (DCTP) (62.8%) y el drenaje externo continuo (20.9%). Sólo el 14% de los pacientes fueron sometidos a cirugía. La tasa de éxito global fue del 62.7%; la del grupo que recibió tratamiento no quirúrgico fue del 64.9%, mientras que en el grupo sometido a cirugía la tasa de éxito fue del 50%. Asimismo, la tasa de éxito para el tratamiento no quirúrgico de la fístula biliar fue del 73.3%, mientras que para la estenosis biliar fue del 58.8%.

Por lo tanto, si bien el manejo de las complicaciones biliares varía entre los distintos centros, el presente estudio indica que el abordaje no quirúrgico con dilatación con balón mediante DCTP ha demostrado ser un tratamiento inicial satisfactorio para la estenosis biliar, y que la fístula biliar puede manejarse con drenaje externo continuo. Sin embargo, una fístula grave debe resolverse rápidamente mediante intervención quirúrgica.

En conclusión, las complicaciones biliares continúan siendo una causa importante de morbilidad luego del TH. Además de identificar factores de riesgo, el estudio permitió determinar que el abordaje no quirúrgico inicial suele ser satisfactorio en muchos casos. Se necesitan más estudios para investigar la influencia del rechazo del injerto, de la respuesta inmunológica hepática y del sexo sobre las complicaciones biliares posteriores al TH.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/insiic.php/125112

9 - **Los Factores Clínicos y los Patrones de Reflujo como Predictores de Respuesta a los Inhibidores de la Bomba de Protones en la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico**

Zerbib F, Belhocine K, Galmiche J y colaboradores

Gut 61(4):501-506, Mar 2012

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es un trastorno frecuente provocado por el reflujo del contenido gástrico hacia el esófago, con un papel central del componente ácido. Los trastornos funcionales digestivos con frecuencia se asocian con la ERGE. Las terapias supresoras del ácido demostraron su eficacia en la curación de las lesiones de la mucosa y el alivio de los síntomas. Sin embargo, un subgrupo de pacientes con ERGE prevalece refractario a la terapia supresora del ácido y hasta en un 40% se observa el control inadecuado de los síntomas después de un curso de 4 semanas con una dosis única de inhibidores de la bomba de protones (IBP). Según datos de diversos estudios, la enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE) constituye un fenotipo de la ERGE que se asocia con una respuesta inferior a los IBP. Los mecanismos subyacentes del fracaso terapéutico de los IBP se evalúan por pHmetría de 24 horas, y estos estudios demostraron que los pacientes con exposición ácida normal tienen una tasa inferior de respuesta a los IBP. Los estudios de pHmetría de 24 horas también demostraron que la asociación síntomas/reflujo positiva se relaciona con mejor respuesta a los IBP. Así, se definió subgrupo de pacientes



Información adicional en www.sicisalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

con exposición ácida esofágica normal y una asociación sintomática positiva que refleja hipersensibilidad visceral y se denomina "esófago hipersensible al ácido". Generalmente, estos individuos tienen ERNE y, con frecuencia, síntomas dispépticos asociados. En comparación con la pHmetría sola, la combinación de impedanciometría con pHmetría esofágica permite la detección y la caracterización de todos los tipos de episodios de reflujo y su extensión al esófago proximal. Estos estudios también permitieron demostrar que los síntomas persistentes a pesar de la terapia con IBP se relacionan con frecuencia con eventos leves de reflujo ácido.

Según los autores, la monitorización con impedanciometría con pHmetría nunca se utilizó para evaluar los patrones de reflujo asociados con el fracaso de la terapia con IBP. El objetivo de la presente investigación fue determinar los perfiles clínicos y los patrones de reflujo gastroesofágico asociados con fracaso de la terapia con IBP mediante impedanciometría con pHmetría de 24 horas (I + pH 24 horas).

El estudio se realizó en 3 hospitales universitarios franceses y se incluyeron pacientes consecutivos con síntomas característicos de ERGE (regurgitación o pirosis) derivados para I + pH 24 horas.

Se consideró respuesta a la terapia con IBP a la presencia de menos de 2 días de síntomas leves por semana bajo terapia estándar o dosis doble de IBP por al menos 4 semanas. En cambio, se consideró falta de respuesta a la presencia de más de 2 días de síntomas leves por semana bajo terapia estándar o el doble de dosis de IBP por al menos 4 semanas. Se derivaron, para la realización de I + pH 24 horas, los pacientes con respuesta a la terapia como parte de la evaluación preoperatoria, a aquellos con síntomas refractarios que controlaron sus síntomas con la optimización del tratamiento o como evaluación basal en la participación en los ensayos clínicos farmacológicos, mientras que aquellos con falta de respuesta a la terapia se derivaron para demostrar la presencia de reflujo gastroesofágico patológico. Los criterios de exclusión fueron esofagitis grado C/D, antecedentes de cirugía torácica, esofágica o gástrica, trastornos de la motilidad esofágica grave primaria o secundaria (acalasia, esclerodermia).

En todos los casos, se recolectaron los datos demográficos, el peso y la estatura para determinar el índice de masa corporal (IMC). No se realizaron endoscopias en forma sistemática, pero las previas se tuvieron en cuenta. Se determinó la presencia de dispepsia funcional o síndrome de intestino irritable asociados mediante la clasificación de Roma III. La impedanciometría con pHmetría esofágica se realizó en forma ambulatoria luego de una noche de ayuno y después de haber suspendido la terapia con IBP al menos 7 días antes.

Los episodios de reflujo se definieron como líquidos, gaseosos o mixtos por la impedanciometría y como ácidos, levemente ácidos o levemente alcalinos por la pHmetría. Todos los episodios de reflujo se analizaron con el paciente en posición de pie y supina, y se registraron las siguientes variables obtenidas por impedanciometría con pHmetría esofágica: exposición ácida esofágica total (%), número de episodios de reflujo (ácido, levemente ácido), exposición al bolo (tiempo de porcentaje de reflujo) y número de episodios de reflujo con extensión proximal. No se tuvieron en consideración los episodios de reflujo levemente alcalinos, debido a que son extremadamente raros en pacientes no tratados con IBP. Cada variable se consideró como normal o anormal en comparación con los valores normales obtenidos en 72 personas sanas estudiadas en forma ambulatoria. Se consideraron en el límite superior normal, los valores en el percentil 95.

Se realizó el análisis para la asociación de síntomas/reflujo mediante el índice de síntomas (IS) y la probabilidad de asociación de síntomas (PAS). Para cada síntoma individual

(en los casos en que los pacientes registraran diversos tipos de síntomas), se realizó un análisis separado. El IS y la PAS se calcularon para el reflujo ácido y levemente ácido. Los síntomas se consideraron relacionados con el reflujo si se produjeron dentro de un período de ventana de 2 minutos luego del inicio del episodio de reflujo. Se consideró que los pacientes tenían una asociación síntomas/reflujo positivo si presentaron un IS positivo (50% o más) o una PAS positiva (95% o más).

Entre los pacientes con respuesta o sin ella, se compararon los datos demográficos, los clínicos y las variables relacionadas con el reflujo gastroesofágico mediante la prueba de χ^2 o exacta de Fisher. Todas las variables con un valor de $p < 0.10$ en el análisis univariado se ingresaron en un modelo de regresión logística multivariado. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Se incluyeron, en total, 100 pacientes, 58 del sexo femenino, con una mediana de edad de 50 años (19 a 81 años). La media del IMC fue de 24.1 (22 a 27.5); 38 personas tuvieron sobrepeso (IMC $> 25 \text{ kg/m}^2$) y 16, obesidad (IMC de 30 kg/m^2 o más). En la población examinada se observó alta prevalencia de dispepsia funcional y síndrome de intestino irritable (48% y 36%, respectivamente); sólo el 14% tuvo antecedentes de esofagitis. El 35% de los participantes tuvo una exposición esofágica de 24 horas al ácido anormal y el 46% tuvo una exposición esofágica de 24 horas al bolo anormal. Solamente el 10% de los pacientes tuvo una exposición esofágica al ácido superior al 10%. En el 47% de los pacientes con PAS y en el 50% de aquellos con IS se encontró una asociación positiva síntomas/reflujo. Cincuenta y seis pacientes presentaban ERNE (ausencia de esofagitis, exposición esofágica de 24 horas al ácido $> 5\%$ y asociación positiva síntomas/reflujo) y 16, pirosis funcional (sin esofagitis, exposición esofágica de 24 horas al ácido normal y asociación negativa síntomas/reflujo).

En total, 43 pacientes tuvieron respuesta a la terapia con IBP, mientras que 57 no mostraron respuesta. Las tasas de respuesta en la esofagitis, la ERNE y la pirosis funcional fueron del 71.4% (10/14), 39.3% (22/56) y 25% (4/16), respectivamente ($p = 0.029$).

En toda la población evaluada ($n = 100$), el análisis univariado demostró que el sexo femenino, el IMC de 25 kg/m^2 o menos, la ausencia de esofagitis, la exposición esofágica al ácido normal, la exposición esofágica de 24 horas al bolo normal y la dispepsia funcional se asociaron significativamente con una respuesta inadecuada a los IBP. También, en los pacientes sin respuesta a la terapia con IBP, se verificó mayor prevalencia de síndrome de intestino irritable, aunque ésta no alcanzó significación estadística ($p = 0.059$). El porcentaje de pacientes con una asociación positiva síntomas/reflujo fue similar en los participantes con respuesta a los IBP o sin ella (72% y 66%, respectivamente). Se obtuvieron resultados similares cuando se analizaron separadamente el IS, la PAS, el tipo de reflujo (ácido, levemente ácido) o los síntomas (pirosis, regurgitación). En el análisis multivariado, los factores asociados con respuesta inadecuada a los IBP fueron el IMC de 25 kg/m^2 o menos ($p = 0.002$), la dispepsia funcional ($p = 0.001$) y la ausencia de esofagitis ($p = 0.050$).

En pacientes con síntomas durante la I + pH 24 horas ($n = 85$), el análisis univariado mostró que el sexo femenino ($p = 0.028$), el IMC de 25 kg/m^2 o menos ($p = 0.001$), la dispepsia funcional ($p < 0.001$), el síndrome de intestino irritable ($p = 0.008$) y la exposición esofágica de 24 horas al ácido normal ($p = 0.044$) se asociaron con una respuesta inadecuada a la terapia con IBP. El porcentaje de pacientes con IS fue similar en los sujetos que respondieron a la terapia con IBP y en los que no lo hicieron (65.6% contra

54.7%, respectivamente, $p = 0.322$) y algo similar se observó con la PAS (59.4% contra 52.8%, en igual orden, $p = 0.557$). El porcentaje de personas con asociación positiva síntomas/reflujo o exposición esofágica al ácido $> 5\%$ fue superior en aquellos que respondieron a la terapia respecto de los que no lo hicieron, aunque no hubo significación estadística (81.2% contra 69.8%, $p = 0.243$). En el análisis multivariado, los factores asociados con respuesta inadecuada a la terapia con IBP fueron el IMC de 25 kg/m^2 o menos ($p = 0.004$), la dispepsia funcional ($p = 0.009$) y el síndrome de intestino irritable ($p = 0.044$).

En los pacientes ($n = 67$) con ERGE ácido documentada (exposición esofágica de 24 horas al ácido superior al 5% y una asociación positiva síntomas/reflujo), el análisis univariado demostró que el sexo femenino ($p = 0.006$), el IMC de 25 kg/m^2 o menos ($p = 0.018$), la dispepsia funcional ($p < 0.001$), el síndrome del intestino irritable ($p = 0.004$) y la exposición esofágica de 24 horas al ácido $< 5\%$ ($p = 0.033$) se relacionaron con una respuesta inadecuada a los IBP.

En el análisis multivariado, los factores asociados con una respuesta inadecuada a los IBP fueron la dispepsia funcional ($p = 0.003$), el IMC de 25 kg/m^2 o menos ($p = 0.029$), el síndrome de intestino irritable ($p = 0.012$) y la ausencia de esofagitis ($p = 0.040$).

El hallazgo más destacable de la presente investigación fue que ningún patrón de reflujo en la I + pH 24 horas predijo la respuesta a la terapia con IBP en la ERGE. Por el contrario, el fracaso terapéutico de los IBP se asoció principalmente con un IMC de 25 kg/m^2 o menor y la presencia de trastornos digestivos funcionales, aun cuando se demostró reflujo gastroesofágico patológico en la I + pH 24 horas.

Este estudio se realizó en una población que puede considerarse representativa de los que pacientes con síntomas característicos de ERGE: bajo porcentaje de pacientes con esofagitis por reflujo (14%), alta prevalencia de sobrepeso (36%) y trastornos funcionales asociados (48% con dispepsia funcional y 36% con síndrome de intestino irritable). Además, esta investigación fue la primera que determinó los patrones de reflujo gastroesofágico con I + pH 24 horas.

En comparación con la pHmetría convencional, la impedanciometría aporta datos sobre la composición química (ácida, no ácida) y la extensión proximal del reflujo dentro del esófago. Sin embargo, a pesar de utilizar este método, en el análisis multivariado no se pudieron identificar patrones de reflujo asociados con el fracaso terapéutico de los IBP.

Diversos estudios documentaron el impacto negativo de los trastornos gastrointestinales funcionales sobre el tratamiento de los síntomas de reflujo y esta investigación encontró que la dispepsia funcional y el síndrome de intestino irritable se asociaron significativamente con el fracaso terapéutico de los IBP, aun en los pacientes con reflujo gastroesofágico anormal documentado por impedanciometría con pHmetría.

Los resultados de la I + pH 24 horas no predijeron la respuesta a los IBP. En los pacientes con síntomas característicos de ERGE, el IMC de 25 kg/m^2 o menor, la ausencia de esofagitis y los trastornos digestivos funcionales fueron los factores principales asociados con el fracaso terapéutico de los IBP, por mecanismos que aún deben ser dilucidados.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/129715

10 - Evalúan los Resultados de la Pesquisa del Cáncer Colorrectal con las Pruebas Inmunoquímicas para Detectar Sangre Oculta en Materia Fecal

Van Rossum L

Clinical Gastroenterology and Hepatology 10(6):570-572, Jun 2012

La pesquisa de cáncer colorrectal en la población mediante la búsqueda de sangre oculta en materia fecal con la prueba del guayaco (SOMFg) data de 1980. Esta prueba se hace manualmente y evalúa de forma subjetiva la aparición de una decoloración azul que se produce si hay suficiente sangre en las heces. Dado que una única muestra no es muy sensible, se recogen tres muestras en días consecutivos con movimientos intestinales y la pesquisa por SOMFg se repite cada dos años. La pesquisa efectuada por SOMFg produjo una disminución del 15% al 20% en la mortalidad específica por cáncer de colon; pero solamente después de 10 a 15 años de tamizaje bianual. Se propusieron diversos métodos alternativos de pesquisa del cáncer colorrectal como la colonoscopia completa, la sigmoidoscopia, la cápsula endoscópica, la colonografía por tomografía computarizada (colonoscopia virtual), las pruebas de ADN y los paneles de ADN; pero se ven limitados por la sensibilidad, la especificidad, la invasividad y las complicaciones de los procedimientos, la escasa aceptación por parte de los pacientes y los costos.

También en la década de 1980, se elaboró la primera prueba inmunoquímica para la detección de sangre oculta en materia fecal (SOMFi), la cual utiliza anticuerpos específicos para la sangre humana y permite detectar cantidades mucho menores de sangre en heces que la SOMFg. Sin embargo, desde su elaboración hasta su implementación para la pesquisa del cáncer colorrectal transcurrió más de una década, y sólo recientemente, comenzó a ser aceptada como un avance, en comparación con la SOMFg. El avance principal con la SOMFi es que es una prueba cuantitativa, que permite establecer puntos de corte adecuados para la clasificación de subgrupos específicos. En este artículo se analizan los resultados de la pesquisa de cáncer colorrectal con SOMFi cuantitativa.

En un estudio basado en cuatro series bianuales de pesquisa de cáncer colorrectal con SOMFi cuantitativa realizado en Italia se encontró una tasa elevada de detección de adenomas avanzados. Si bien se sabía que con una única muestra de SOMFi es posible detectar adenomas avanzados, y con la repetición de las muestras aun más, hasta hace poco, para su pesquisa se consideraba como más ventajosa la sigmoidoscopia. Luego de una prueba de SOMFi positiva, los adenomas avanzados se extraen por colonoscopia, para evitar su progresión a cáncer colorrectal. Por ello, se considera que además de la detección del cáncer colorrectal en estadios tempranos, la pesquisa por SOMFi puede influir en la prevención del cáncer al remover los adenomas avanzados.

El autor de este artículo se plantea diversos interrogantes, tales como la adopción del programa de pesquisa bianual con SOMFi en todos los países, si es adecuado el intervalo de dos años y si hay métodos seguros para incrementar la sensibilidad. La pesquisa bianual con SOMFi es una de las opciones de pesquisa más rentables que goza de buena aceptación en la población.

La sensibilidad y especificidad de las distintas pruebas de SOMFi pueden diferir sustancialmente. Sin embargo, diversas pruebas de SOMFi como la OC-Sensor (Eiken Chemical Co, Ltd, Tokio, Japón) utilizada en el programa de pesquisa italiano, mostró buena sensibilidad, de entre el 55% y el

65% para una única muestra, y una especificidad superior al 95%. Aun en presencia de cáncer colorrectal, la cantidad de sangre en la materia fecal es baja con respecto a la cantidad de heces, y los errores en las muestras y las variaciones diarias pueden provocar resultados falsos negativos si se evalúa tan solo una muestra. No obstante, en dos estudios publicados se documentó que la sensibilidad acumulativa para el cáncer colorrectal de la SOMFi en tres muestras de materia fecal recolectadas en días consecutivos con movimientos intestinales es elevada. En efecto, luego de tres pruebas se detectaron el 89% y el 94%, respectivamente, de todos los casos de cáncer colorrectal. La sensibilidad de la SOMFi para los adenomas avanzados fue inferior.

En la serie italiana, la sensibilidad de la SOMFi para los adenomas avanzados se estimó en la mitad de la del cáncer colorrectal, un 30% y un 60%, respectivamente. Se necesitarían segundas muestras en días consecutivos con movimientos intestinales para alcanzar una sensibilidad acumulativa de al menos el 85% para el cáncer colorrectal y entre 5 y 6 muestras para los adenomas avanzados. Es posible que los adenomas avanzados que no se puedan detectar después de 5 o 6 muestras sean menos peligrosos, ya que los de menor agresividad sangran menos. Se encontró que el tamaño del adenoma superior a 1 cm predice el pronóstico de cáncer y que los adenomas más grandes sangran más que los de menor tamaño.

Si en la pesquisa del cáncer colorrectal con colonoscopia no se detectan adenomas avanzados o cáncer, raramente aparecerá este último en los siguientes 5 a 10 años. Según los datos disponibles, la pesquisa bianual posiblemente no cumpla con las condiciones.


Dos iniciativas recientes, que se comentan a continuación, en los Países Bajos evaluarán los interrogantes planteados. En 2012 comenzará en los Países Bajos un estudio de pesquisa de cáncer colorrectal que examinará la hipótesis de la prevalencia de los adenomas avanzados y la sensibilidad de la SOMFi para su detección. Se planea incorporar una muestra seleccionada al azar de 5 500 hombres y mujeres de entre 55 y 75 años de una región rural a los cuales se les realizarán seis pruebas de SOMFi en un año. En caso de probarse la hipótesis, al final de la investigación y luego de seis pruebas negativas, se estima que entre el 70% y el 80% de los participantes no necesitarán someterse a una colonoscopia, con la seguridad de que no padecen cáncer colorrectal, como si se hubiesen realizado la colonoscopia. Esta estrategia de pesquisa fue denominada por los investigadores inmunocolonoscopia. Además, esperan una tasa de participación del 60%, que es casi el doble de la de los programas de pesquisa con endoscopia.

Otro grupo de investigadores de los Países Bajos encuentra elaborando en Utrecht un estudio aleatorizado poblacional, con el objetivo de aumentar la sensibilidad de la SOMFi mediante la indicación de una única dosis baja de aspirina 1 o 2 días antes de la prueba. En la población bajo seguimiento clínico, el uso de aspirina aumenta la sensibilidad de la SOMFi, casi sin alterar la especificidad. El efecto anticoagulante de la aspirina en la mucosa gastrointestinal es probablemente más sistémica que localizada. En teoría, sólo la mucosa intestinal afectada por adenomas avanzados y cáncer colorrectal sangrará más ante la provocación con aspirina; la mucosa normal no sangra y, por ello, la aspirina no producirá falsos positivos en las personas sin enfermedad subyacente. La presencia de más sangre conlleva menos falsos negativos y una mayor sensibilidad. Los pacientes con riesgo de falsos positivos como aquellos con enfermedad inflamatoria intestinal se excluyen de los programas de pesquisa de cáncer colorrectal poblacionales y, aunque los riesgos son mínimos con una única dosis de aspirina, deben excluirse de

los estudios aleatorizados las personas con antecedentes de efectos adversos, como sangrado gastrointestinal. También deben excluirse los usuarios de aspirina o antiinflamatorios no esteroides.

A corto plazo, se considera como improbable la aparición de nuevos biomarcadores que reemplacen a la SOMFi. Los biomarcadores genéticos y epigenéticos son promisorios en la práctica clínica, pero no son lo suficientemente sensibles como prueba única de pesquisa en la población.

En conclusión, la introducción de la SOMFi y sus resultados para la pesquisa del cáncer colorrectal permiten aumentar la evidencia disponible acerca de que el cáncer colorrectal se transforme en un problema de diagnóstico precoz, más evitable y tratable. Pruebas tan simples como la SOMFi hacen que se reevalúen los programas y estrategias de pesquisa de cáncer colorrectal en la población para mejorar la eficiencia.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/132667

11 - La Resonancia Magnética Permite el Diagnóstico Precoz de la Colitis Isquémica


Iacobellis F, Beritto D, Grassi R y colaboradores

World Journal of Gastroenterology 18(13):1496-1501, Abr 2012

La colitis isquémica constituye la forma más frecuente de isquemia intestinal y se define como la segunda causa de hemorragia digestiva baja. La fisiopatogenia de la colitis isquémica se atribuye a la interrupción aguda o a la reducción crónica de la irrigación del colon, tanto de origen obstructivo como no obstructivo. La presentación clínica de la colitis isquémica incluye formas agudas y fulminantes (gangrenosas) y variantes crónicas o agudas transitorias (no gangrenosas). La tasa de mortalidad oscila entre 10% y 90% en función de la presentación; alrededor del 75% de los casos se caracterizan por compromiso del colon izquierdo, con predominio del ángulo esplénico y del sigmoides. Sin embargo, la clínica de la colitis isquémica resulta variable e inespecífica, por lo cual el diagnóstico depende de la sospecha clínica, mientras que el papel de los estudios por imágenes es motivo de debate.

En el presente análisis se describe un protocolo experimental en el cual participaron nueve ratas macho adultas Sprague-Dawley, sometidas a anestesia con ketamina y medetomidina y analgesia con butorfanol. En ocho de estos animales se efectuó una ligadura quirúrgica de la arteria mesentérica inferior. Tras una división aleatoria, en cuatro ejemplares el procedimiento fue sucedido de observación macroscópica y microscópica. En los cuatro roedores restantes, se procedió a realizar imágenes por resonancia magnética con un campo de 7 teslas en forma previa y posterior a la cirugía, con ulterior evaluación histológica del colon. En el noveno animal se completaron imágenes por resonancia magnética sin ligadura de la arteria mesentérica inferior para describir la anatomía colónica.

Según observaron los investigadores, en la observación macroscópica se confirmaron cambios morfológicos a partir de la primera hora de la ligadura arterial, con compromiso inicial del ángulo esplénico. En coincidencia, desde los

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

primeros 60 minutos que sucedieron a la ligadura, se comprobaron cambios en las secuencias ponderadas en T_2 , en términos de hiperintensidad de las paredes del colon y del espacio peritoneal. Estos cambios se acentuaron hacia las 4 horas del período posoperatorio, con engrosamiento de las paredes intestinales por edema e incremento del líquido peritoneal. A las 6 horas del procedimiento, se comprobó reducción del volumen líquido, como probable consecuencia de drenaje intraperitoneal compensador, si bien la hiperintensidad parietal colónica fue persistente. Estas alteraciones verificadas en las imágenes por resonancia magnética se correlacionaron con los hallazgos de la evaluación histológica, que variaron desde lesiones epiteliales mínimas en la primera hora hasta la necrosis isquémica con reducción de células caliciformes y edema de la submucosa hacia las 8 horas de la cirugía.

De este modo, se destaca que los cambios histopatológicos reconocidos a partir de la primera hora de la ligadura arterial se asociaron con alteraciones en las imágenes por resonancia magnética, con correlación relevante durante la evolución de la lesión. En consecuencia, se advierte que este método de diagnóstico permite la detección de los signos iniciales de isquemia colónica sin necesidad del uso de medios de contraste o radiaciones ionizantes. Si bien este modelo con animales se asoció con limitaciones, se hace hincapié en que la resonancia magnética parece una estrategia adecuada para el reconocimiento de los cambios histopatológicos que caracterizan a la colitis isquémica. Por lo tanto, esta técnica podría considerarse un método de utilidad para el diagnóstico precoz de las formas agudas de esta enfermedad.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insic.php/132661

12 - El Papel de la Disección Endoscópica Submucosa en las Neoplasias Esofágicas

Lee C, Chang C, Lin J y colaboradores

Journal of the Formosan Medical Association 111(3):132-139, Mar 2012

Una alternativa terapéutica válida en las neoplasias esofágicas es actualmente la resección mucosa endoscópica (RME), con supervivencias similares a las logradas con el tratamiento quirúrgico. Sin embargo, tiene limitaciones técnicas. Menos de la mitad de los pacientes sometidos a este procedimiento logran una resección en bloque, especialmente con lesiones de más de 20 mm de largo. Es más, se informan tasas de recurrencia o carcinoma metacrónico después de la RME de hasta un 26%.

La disección submucosa endoscópica (DSE) se diseñó primero para la resección de lesiones precoces de cáncer gástrico. Este procedimiento permite que el endoscopista logre una resección en bloque, independientemente del tamaño tumoral. A pesar de las dificultades técnicas, la DSE resulta eficaz y relativamente segura para el tratamiento del carcinoma esofágico de células escamosas.

El cáncer esofágico representa una de las neoplasias malignas más frecuentes a nivel mundial y es la novena causa de muerte por cáncer en Taiwán. El carcinoma esofágico de células escamosas es muy agresivo, con tasas de supervivencia a 5 años de menos del 20%; en Taiwán sólo se publicó


un informe acerca de la RME en etapas tempranas de la neoplasia. La mayoría de las aplicaciones preliminares de DSE se hicieron exclusivamente en Japón, probablemente por la gran cantidad de pacientes con diagnóstico de cáncer esofágico precoz durante las endoscopias de rutina en sujetos asintomáticos.

En este artículo, los autores exponen su experiencia con la DSE en neoplasias esofágicas precoces. También analizaron su eficacia, complicaciones y resultados.

Entre diciembre de 2007 y abril de 2010, pacientes con alto riesgo de neoplasia esofágica (incluso casos de cáncer de cabeza y cuello y consumidores de nuez de betel) fueron sometidos a una pesquisa detallada del esófago mediante endoscopia con luz blanca seguida de endoscopia magnificada con el sistema de imágenes de banda angosta (IBA), independientemente de la ausencia de síntomas. Cuando se identificaba un área bien delimitada de coloración marrón con focos dispersos (el patrón microvascular) por el sistema IBA, se empleaba la endoscopia magnificada para clasificar los patrones de *loops* papilares capilares intraepiteliales (IPCL, por sus siglas en inglés) (tipos I a IV). Por cada lesión sospechosa de neoplasia, se hacía la tinción de Lugol. Todas las lesiones sospechosas fueron sometidas a biopsia para su evaluación histológica por un experto. Los diagnósticos finales según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, fueron lesión no neoplásica (inflamación, hiperplasia epitelial y úlcera) o neoplásica (displasia de bajo grado, displasia de alto grado y carcinoma). El diagnóstico de neoplasia esofágica "precoz" incluyó displasia de bajo grado, displasia de alto grado y carcinoma limitado a la mucosa. La localización de un tumor se señaló como correspondiente al tercio superior, tercio medio, tercio inferior o unión cardioesofágica. La ecografía endoscópica se efectuó para evaluar la profundidad de la invasión y el compromiso de ganglios linfáticos regionales. A todos los pacientes se les realizó una tomografía computarizada (TC) de tórax y abdomen para confirmar la ausencia de metástasis a distancia. En los pacientes con carcinoma o displasia confirmada por biopsia pero con compromiso ganglionar regional dudoso por ecografía o TC, se efectuó una tomografía por emisión de positrones (PET). Los sujetos con una lesión sospechosa con invasión submucosa o con posibilidad de compromiso ganglionar regional o metástasis a distancia fueron excluidos de la DSE.

Durante el período del estudio se documentaron 26 neoplasias esofágicas en 22 pacientes que se seleccionaron para una posible DSE. Se obtuvo una historia clínica completa antes del procedimiento, que incluyó datos demográficos clínicos. Los bebedores de alcohol, los consumidores de nueces de betel y los fumadores de cigarrillos se definieron como aquellos que consumían cualquier bebida alcohólica durante la semana, aquellos que masticaban más de siete nueces de betel por semana y aquellos que fumaban más de 10 cigarrillos por semana por al menos 6 meses, respectivamente. Los síntomas de dispepsia se definieron como náuseas, vómitos, dolor epigástrico o sensación de plenitud. Los síntomas de reflujo se definieron como regurgitación ácida o sensación de ardor retroesternal. Los síntomas esofágicos se definieron como disfagia u odinofagia. El procedimiento requiere ayuno de 8 horas, intubación endotraqueal y anestesia general.

Antes de la DSE se aplicó solución de Lugol para delimitar los márgenes de la lesión. Diversos focos se marcaron de 2 a 3 mm por fuera del margen de la neoplasia esofágica mediante coagulación con plasma de argón para asegurar un borde libre de cáncer. Luego, se inyectaron 3 a 5 ml de solución de glicerol con índigo-carmin con adrenalina al 0.0025% en la submucosa para elevar la lesión. Se efectuó

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

una incisión circunferencial inicial seguida de la disección de la submucosa con un bisturí IT-2. Para controlar la hemorragia se usaron fórceps hemostáticos.

Después de la resección todos los pacientes recibieron sucralfato por vía oral y además se administró un inhibidor de la bomba de protones por vía intravenosa (40 mg de pantoprazol) a aquellos con lesiones esofágicas inferiores. El día después de la DSE todos los pacientes pasaron por una segunda endoscopia para evaluar el estado de la herida. De no haber signos de hemorragia, se indicaba una dieta líquida seguida de una blanda al día siguiente y se externaba al paciente pocos días después. En caso de complicaciones, se implementaba las conductas por seguir según el estado de cada paciente.

Las complicaciones inmediatas incluyeron hemorragia masiva, enfisema y perforación durante el procedimiento. Las complicaciones latentes incluyeron hemorragias diferidas y perforación después de la DSE. La hemorragia masiva se definió como una pérdida de sangre > 500 ml o un descenso de los niveles de hemoglobina > 2 g/dl. La perforación se diagnosticó cuando otros órganos, la grasa extraluminal o el espacio extraluminal se observaban endoscópicamente a través de la capa muscular durante la DSE. El enfisema mediastinal se diagnosticó a partir de la presencia de aire en el espacio mediastínico. La estenosis posoperatoria se definió como aquella con necesidad de tratamiento endoscópico.

Se examinaron el tamaño tumoral, la profundidad de la invasión, la invasión linfocelular, el grado de diferenciación y los márgenes de resección. Según la profundidad de la invasión se clasificó el cáncer como intraepitelial (m1), con invasión de la lámina propia (m2) o con invasión de la muscular de la mucosa (m3). En quienes el cáncer estaba invadiendo la porción superficial de la submucosa, la profundidad de la invasión se definió como sm-menor; si invadía la porción profunda de la submucosa, como sm-masiva. La resección en una sola pieza se definió como resección en bloque. La resección R0 se definió a partir de la presencia de márgenes libres de tumor.

El tratamiento posterior a la DSE (cirugía o quimiorradiación) se consideró en los pacientes con resección incompleta por histología. A los pacientes en quienes la DSE se consideró el tratamiento definitivo, se les efectuó una endoscopia digestiva alta de seguimiento al mes, y luego cada 3 meses durante el primer año. Después de éste, cada 6 meses, y luego en forma anual. La solución de Lugol se aplicó durante el seguimiento y se tomaron biopsias por endoscopia de las áreas no teñidas para identificar neoplasias residuales o recurrentes.

Se detectó un total de 26 neoplasias esofágicas en estados tempranos en 22 pacientes (entre ellos 13 [50%] lesiones con displasia de alto grado, 12 [46.2%] con carcinoma de células escamosas y 1 [3.8%] con adenocarcinoma) durante el período analizado. Todos los pacientes eran hombres. La media de edad fue de 47.6 ± 8.6 años (intervalo, 30-68 años). El tabaquismo (100%) y el consumo de alcohol (100%) y de nueces de betel (72.7%) fueron conductas sociales prevalentes. Un total de 16 (72.7%) pacientes tenían antecedentes de cáncer de cabeza y cuello. La mitad de los pacientes eran asintomáticos, 6 (27.3%) tenían síntomas de dispepsia, 3 (13.6%) presentaban síntomas de reflujo y sólo 2 (9.1%) tenían síntomas esofágicos.

La media del tamaño tumoral fue de 33.7 ± 21.7 mm (intervalo, 8-80 mm). En total, 4(15.4%) se localizaron en el esófago superior, 15 (57.7%) en el tercio medio, 6 (32.1%) en el tercio inferior y 1 (3.8%) en la unión cardioesofágica. En 3 lesiones (11.5%) el tipo macroscópico fue IIa, en 12 (46.2%) fue tipo IIb y en las 11 restantes (46.2%), de tipo

IIc. Catorce (53.8%) lesiones se extendieron en menos de la mitad de la circunferencia de la luz esofágica, pero 2 (7.7%) se extendieron en más de tres cuartos de la circunferencia.

En cuanto a la profundidad de la invasión, el cáncer intraepitelial (m1) se diagnosticó en 18 (69.2%) lesiones, el cáncer con invasión de la lámina propia de la mucosa (m2) en 2 (7.7%), el cáncer con invasión de la muscular de la mucosa (m3) en 2 (7.7%), mientras que el cáncer con invasión de la submucosa superficial (sm-menor) en 2 (7.7%) y con invasión profunda (sm-masiva) en 2 (7.7%).

La DME se efectuó en 24 lesiones en 20 pacientes, salvo dos pacientes con tendencia a la hemorragia. La media del tiempo del procedimiento fue de 92.7 ± 69 minutos (intervalo, 30-310). La media del tamaño de las muestras resecadas fue de 43.1 ± 19.2 mm (intervalo, 15-90). En la endoscopia, la resección en bloque fue exitosa en 23 (95.8%) lesiones. La resección con márgenes libres (resección R0) se logró en 21 (87.5%) lesiones. Sólo 2 lesiones presentaron una resección incompleta debido a la invasión profunda de la submucosa, y la DSE se detuvo en un paciente por enfisema subcutáneo grave durante el procedimiento.

Hubo 3 (12.5%) complicaciones asociadas con la DME: una hemorragia prolongada, una perforación y un enfisema subcutáneo/mediastinal. En relación a los pacientes con complicaciones asociadas con la DME, uno con hemorragia prolongada recibió hemostasia endoscópica con éxito, el que presentó enfisema grave mejoró con tratamiento conservador y el que presentó una perforación fue sometido a una cirugía de urgencia por inestabilidad hemodinámica. Los 3 fueron externados sin secuelas. En 2 pacientes con invasión profunda submucosa se efectuaron esofagectomías. Tres (12.5%) lesiones en 2 pacientes presentaron estenosis pos-DME y requirieron dilataciones endoscópicas reiteradas. No se registró mortalidad en relación al procedimiento ni se identificaron recurrencias locales durante el período de seguimiento (promedio 11.5 meses).

La DME es un procedimiento cuya aceptación está en aumento y actualmente es el tratamiento de elección para la neoplasia esofágica superficial en Japón. Sin embargo, la mayoría de las aplicaciones preliminares tuvieron lugar exclusivamente en Japón. El estudio presentado señala que la DME es altamente eficaz, técnicamente factible y relativamente segura en casos seleccionados de neoplasias esofágicas en Taiwán. La tasa de resección en bloque (resección R0) de 87.5% descrita coincide con otras del 78% y 93% de otros trabajos. La tasa de complicaciones del 12.5% también es comparable con las de 13% a 22% extrapoladas de otros estudios japoneses.

Al lidiar con lesiones amplias, la DME permite la resección en bloque en la mayoría de los casos y representa un importante avance en relación con la RME, en la cual la resección bloque con cortes de 20 mm o más sólo fue posible en el 4% al 43%. La media de tamaño tumoral fue de 33.7 mm de diámetro y la media de tamaño de los especímenes resecados obtenidos fue de 43.1 mm. La mayor eficacia de la DME también queda confirmada por la diferencia en las tasas de recurrencia local. La recurrencia local pos-RME alcanza el 26%. Por otro lado, sólo se observaron tasas de recurrencia local del 0% al 3% con DME en estudios previos. En este caso, los autores no detectaron recurrencia local.

El cáncer esofágico es altamente agresivo y con supervivencia escasa. Esto puede atribuirse en parte a herramientas de pesquisa poco eficaces, porque la mayoría de los casos se diagnostican en estados avanzados. Por ello, los autores elaboraron un proyecto de pesquisa prospectivo con el sistema IBA seguida por magnificación en pacientes con cáncer de cabeza y cuello y consumidores de nueces

de betel desde abril de 2008. La mayoría (72.7%) de los pacientes tenían antecedentes de cáncer de cabeza y cuello y la mitad presentó una displasia de alto grado. La mayoría de los casos fueron diagnosticados en estadios tempranos. Estos hallazgos, junto con datos previos, refuerzan la importancia de la pesquisa de rutina y debería ser obligatoria en pacientes de alto riesgo.

Desde el punto de vista técnico, la DSE parece un procedimiento complejo, especialmente en el esófago, cuyas paredes son más delgadas que las del estómago. Se moviliza con la respiración y los latidos cardíacos y su luz es estrecha, lo que limita la manipulación del bisturí y la retroflexión del endoscopio. Además, parece asociarse con mayor riesgo de complicaciones, con enfisema, estenosis y perforación (del 4% al 7% en la mayoría de los informes y en este trabajo); si bien la perforación puede ser contenida temporalmente con pinzas, el paciente de la muestra de los autores presentó inestabilidad hemodinámica y requirió una cirugía de urgencia, afortunadamente sin secuelas.

En un estudio reciente, hasta el 31% de los pacientes sometidos a DSE presentó neumomediastino detectado por TC; todos los afectados se recuperaron con tratamiento conservador y sin complicaciones significativas.

La hemorragia durante la DSE es inevitable y puede tratarse con fórceps hemostáticos y procedimientos de coagulación. La hemorragia diferida puede presentarse especialmente en los pacientes con cáncer gástrico precoz. Un estudio retrospectivo reciente concluyó que una segunda endoscopia después de la DSE reduciría la frecuencia de esta complicación, si bien aún no hay un respaldo para esta estrategia en el caso del cáncer esofágico.

Las estenosis pos-DSE son una complicación importante en el largo plazo; pueden provocar disfagia grave, reducir la calidad de vida y favorecer las neumonías aspirativas. En este estudio hubo 3 casos (12.5%) que requirieron dilataciones con balón. Este resultado coincide con lo señalado en trabajos anteriores. Estudios previos señalan al compromiso de más de la mitad o más de tres cuartos de la circunferencia esofágica y la clasificación m2 como factores de riesgo para la aparición de estenosis.

Como limitaciones del estudio los autores señalan que se efectuó PET sólo en los pacientes con carcinoma o displasia demostrada por biopsia pero compromiso dudoso de los ganglios regionales en ecografía o TC, si bien determinados estudios señalaron que la PET tiene una baja precisión para evaluar la profundidad de la invasión y el compromiso linfático en etapas tempranas en relación con la ecografía y la TC. En caso de compromiso ganglionar regional no se indicó la DSE. Segundo, los resultados indican que la ecografía previa a la DSE no excluyó a todos los casos de invasión submucosa, lo que coincide con informes previos en los que la sensibilidad de la ecografía para la invasión submucosa es de alrededor del 80% en etapas tempranas. Dado que el compromiso ganglionar aumenta con la invasión submucosa del cáncer, estos pacientes requerirán terapias adyuvantes (esofagectomía, radioterapia o quimioterapia). Finalmente, a pesar de la falta de recurrencias locales durante el seguimiento, se necesitan más investigaciones en este sentido, y deben ofrecerse controles regulares.

Como conclusión, la DSE es una opción terapéutica curativa prometedora para la neoplasia esofágica precoz en Taiwán, pero conlleva riesgos de hemorragia y perforación. La estenosis es una preocupación en el período posoperatorio. El mayor grado de entrenamiento en estos procedimientos mejorará los resultados del procedimiento.

13 - Comprueban la Eficacia y Seguridad de la Mosaprida en la Preparación Intestinal para una Colonoscopia

Tajika M, Niwa Y, Yanao K y colaboradores

World Journal of Gastroenterology 18(20):2517-2525, May 2012

La solución de polietilenglicol (PEG) se utiliza para la preparación intestinal previa a una colonoscopia. Sin embargo, la necesidad de utilización de grandes volúmenes y el sabor desagradable se asocian con un menor cumplimiento de la prescripción y, por lo tanto, con menor sensibilidad del procedimiento. En consecuencia, se postula la necesidad de esquemas de preparación que mejoren la aceptación y la tolerabilidad de la colonoscopia.

Se señala que la mosaprida es un agonista selectivo del receptor de la 5-hidroxi-triptamina 4 que estimula el vaciamiento gástrico y la motilidad del tubo digestivo, sin efecto antagonista dopaminérgico. La mosaprida se indica en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico, alteraciones digestivas funcionales y gastroparesia diabética. En el presente análisis, se presentan los resultados de un protocolo aleatorizado y controlado en el cual participaron 250 pacientes en quienes se planificó una colonoscopia. Los enfermos se dividieron de forma aleatoria para recibir ya sea una preparación con 2 litros de solución de PEG y 15 mg de citrato de mosaprida (grupo de intervención) o bien de igual dosis de solución de PEG y placebo (grupo control). Se indicó a todos los pacientes la realización de un cuestionario para definir la aceptabilidad y la tolerabilidad del esquema terapéutico. La eficacia de la preparación fue cuantificada por los médicos endoscopistas mediante una escala de 5 puntos fundamentada en los criterios de Aronchick, en la cual se clasificó a los resultados como excelentes, buenos, regulares, malos o inadecuados.

Se definió como criterio de valoración a la diferencia en la tasas de preparación óptima del colon entre ambos grupos. De acuerdo con los expertos, esa tasa fue significativamente superior en el grupo de tratamiento con mosaprida en comparación con lo informado para el grupo control (78.2% contra 65.6%, en orden respectivo; $p < 0.05$) para el colon izquierdo. En cambio, no se comprobaron diferencias en relación con la preparación del colon derecho (76.5% contra 66.4%, en el mismo orden). Sin embargo, en un subanálisis en el cual se excluyeron los enfermos con constipación grave, se reconocieron diferencias de significación estadística entre el grupo de intervención y el grupo control para la preparación de ambos segmentos del colon. La incidencia de efectos adversos fue similar en ambos subgrupos, mientras que aquellos individuos en quienes se había realizado una colonoscopia previa informaron que la preparación con PEG y mosaprida había resultado más sencilla en comparación con lo descrito en el grupo control ($p < 0.05$).

De este modo, los autores manifiestan que la coadministración de mosaprida y solución de PEG parece mejorar la calidad de la preparación del colon izquierdo para la realización de una colonoscopia, por lo cual esta estrategia combinada podría resultar segura y eficaz, en especial en sujetos sin antecedentes de constipación grave.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insic.php/133007

Contacto directo con expertos

Los lectores de Trabajos Distinguidos pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC cuyos nombres se citan en la página www.siicsalud.com/main/geo.htm. Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.

Médico o institución consultante
 Correo electrónico (e-mail).....
 Domicilio profesional
 C.P. Localidad País Teléfono

desea consultar al Dr.....lo siguiente:

.....

(en caso de que el espacio de consulta resulte insuficiente, amplíela en una página adicional)

..... Firma Aclaración

Las solicitudes de fotocopias, consultas a bases de datos, etc., no corresponde canalizarlas por Contacto directo.

con autores distinguidos

Para relacionarse con los autores cuyos artículos fueron seleccionados en esta edición, cite a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), a la colección Trabajos Distinguidos y a esta serie temática específica.

TD N°	Título	Dirección
A	Infección por <i>Helicobacter pylori</i> y...	● Dr S. Vento. Private Bag 00713, Gaborone, Botswana
1	Tratamiento de los Tumores...	● Dr. M. H. Kulke. Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, MA 02115, Boston, Massachusetts, EE.UU.
2	Estudio Prospectivo de una Única Rama...	● Dr. M. Fujishiro. Department of Endoscopy and Endoscopic Surgery, University of Tokyo, 113-8655, Tokio, Bunkyo-Ku, Japón
3	Revisión Sistemática: Tratamiento con...	● Dr. G. D. Eslick. Whiteley-Martin Research Centre, Discipline of Surger, University of Sydney, Sydney Medical School, NSW 2751, Sídney, Australia
4	Seguridad y Eficacia de la Terapia...	● Dr. K. Fujimoto. Department of Internal Medicine, Saga Medical School, Tohoku University Hospital, Sendai, Japón
5	Los Linfomas de Tejido Linfoide...	● Dr. L. P. Chen. Division of Hematology and Oncology, Department of Internal Medicine, Kaohsiung Veterans General Hospital, 813, Kaohsiung, Taiwán
6	Eliminación, Reinfeción y Persistencia...	● Dr. J. Grebely. Kirby Institute for Infection and Immunity in Society, Universit of New South Wales, NSW 2010, Sídney, Australia
7	Suplemento de Vitamina D: Normativa e...	● Dr. M. F. Holick. Section of Endocrinology, Diabetes and Nutrition, Department of Medicine, Boston University School of Medicine, MA 02118, Boston, Massachusetts, EE.UU.
8	Analizan los Factores de Riesgo y...	● Dr. R. H. Hu. Department of Surgery, National Taiwan University Hospital, Taipei 100, Taipei, Taiwán
9	Los Factores Clínicos y los Patrones...	● Dr. F. Zerbib. Gastroenterology and Hepatology Department; Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux, F-33075, Bordeaux, Francia
10	Evalúan los Resultados de la Pesquisa...	● Dr. L. G. Van Rossum. Department of Epidemiology, Biostatistics and HTA, Radboud University Nijmegen Medical Center, Nijmegen, Países Bajos
11	La Resonancia Magnética Permite el...	● Dr. F. Iacobellis. Second University of Naples Institute of Radiology, 80138, Nápoles, Italia
12	El Papel de la Disección Endoscópica...	● Dr. J. T. Lin. I-Shou University, Kaohsiung, Taiwán
13	Comprueban la Eficacia y Seguridad...	● Dr. M. Tajika. Department of Endoscopy, Aichi Cancer Center Hospital, 464-8681, Nagoya, Japón

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°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿A qué tumor neuroendocrino pancreático corresponden los síntomas de dermatitis, caquexia, diabetes y mayor riesgo de trombosis venosa profunda?	A) Insulinoma. B) Glucagonoma. C) Gastrinoma. D) Tumores que secretan péptido intestinal vasoactivo.
2	¿Cuál de los siguientes abordajes es adecuado en los enfermos que han sido sometidos a disección submucosa gástrica endoscópica?	A) La terapia con rabeprazol, 20 mg/día, durante 1 mes. B) La terapia con rabeprazol, 30 mg/día, durante 1 mes. C) La terapia con rabeprazol, 10 mg/día, durante 15 días. D) Depende del tratamiento previo con inhibidores de la bomba de protones.
3	¿Cuáles son los cuadros psiquiátricos más frecuentes en pacientes con dolor precordial de origen no cardíaco?	A) Trastorno de pánico. B) Ansiedad. C) Depresión. D) Todas son correctas.
4	¿Cuál es el efecto adverso más frecuente entre los pacientes que reciben 10 mg diarios de rabeprazol en forma sostenida, por esofagitis por reflujo recurrente?	A) Los pólipos hiperplásicos de las glándulas fúndicas. B) La aparición de carcinoides de células enterocromafines. C) Ambos. D) Ninguno de ellos.
5	¿Cuál es la localización más común del linfoma gastrointestinal?	A) Estómago. B) Intestino delgado. C) Ciego. D) Recto.
6	De acuerdo con los conocimientos actuales, ¿cuál podría representar una estrategia de vacunación contra el virus de la hepatitis C?	A) Una vacuna preventiva contra la primoinfección. B) Una vacuna terapéutica durante la reinfección. C) Una vacuna para estimular la eliminación espontánea durante la primoinfección. D) Todas son correctas.
7	¿Cómo se define a la deficiencia subclínica de vitamina D?	A) A una concentración de 25(OH)-vitamina D de entre 21 y 29 ng/ml. B) A una concentración de 25(OH)-vitamina D de entre 31 y 39 ng/ml. C) A una concentración de 1,25-dihidroxi-vitamina D de entre 21 y 29 ng/ml. D) A una concentración de 25(OH)-vitamina D de entre 51 y 99 ng/ml.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Glucagonoma.	Los síntomas y signos del glucagonoma son dermatitis, caquexia, diabetes y mayor riesgo de trombosis venosa profunda.	B
2	La terapia con rabeprazol, 10 mg/día, durante 15 días.	En los enfermos con úlceras gástricas artificiales, secundarias a la disección submucosa endoscópica, el tratamiento con 10 mg diarios de rabeprazol durante 15 días es suficiente y se asocia con índices elevados de cicatrización de las lesiones.	C
3	Todas son correctas.	Las comorbidades psiquiátricas se observan en el 17% al 43% de los pacientes con dolor precordial no cardíaco. Los cuadros más prevalentes son el trastorno de pánico, la ansiedad y la depresión.	D
4	Ninguno de ellos.	En un estudio reciente en pacientes japoneses tratados durante 104 semanas no se registraron tumores carcinoides y sólo se observaron unos pocos casos de pólipos hiperplásicos.	D
5	Estómago.	La localización más común del linfoma gastrointestinal es el estómago (60% a 75%), seguido del intestino delgado, el ileon, el ciego, el colon y el recto.	A
6	Una vacuna para estimular la eliminación espontánea durante la primoinfección.	La caracterización de la evolución de la primoinfección y de las reinfecciones permite sospechar la inducción de cierto nivel de protección contra la reinfección persistente. Una vacuna que permitiera estimular la eliminación espontánea de la primoinfección por el virus podría resultar más factible que una estrategia de inmunización destinada a impedir la infección inicial.	C
7	A una concentración de 25(OH)-vitamina D de entre 21 y 29 ng/ml.	La deficiencia subclínica de vitamina D, definida como una concentración de 25(OH)-vitamina D de entre 21 y 29 ng/ml, podría asociarse con mayor riesgo de enfermedades crónicas (osteomalacia, osteoporosis, menor desempeño físico y, probablemente, cáncer, enfermedad cardiovascular, diabetes tipo 2, infecciones y enfermedades autoinmunes).	A