

Gastroenterología

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

Volumen 11, Número 5, Agosto 2009

Dirección, Comité de Expertos, Fuentes Científicas..... 1

Artículos distinguidos

A - Actualización Diagnóstica de la Infección por *Helicobacter pylori*
Javed Yakooob, SIIC..... 2

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Tumores Neuroendocrinos Pancreáticos
Ruiz-Tovar J, Priego P, Lobo E
Clinical & Translational Oncology
 10(8):493-497, Ago 2008..... 8

2 - Valor de la Reacción en Cadena de la Polimerasa Cuantitativa Específica para *Tropheryma whipplei* en el Diagnóstico de la Enfermedad de Whipple: Utilidad de las Muestras de Saliva y de Materia Fecal para la Pesquisa
Fenollar F, Laouira S, Raoult D y col.
Clinical Infectious Diseases
 47(5):659-667, Sep 2008..... 9

3 - Comparación Prospectiva entre la Estadificación Ecoendoscópica, Tomográfica e Histopatológica del Cáncer de la Unión Gastroesofágica
Blackshaw G, Lewis W, Roberts S y colaboradores
Clinical Radiology
 63(10):1092-1098, Oct 2008..... 11

4 - Efecto de los Factores de Riesgo Metabólico en la Evolución Natural de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico
Lee Y, Yen A, Chen T y col.
Gut 58(2):174-181, Feb 2009..... 12

5 - El Uso de Estatinas y el Riesgo de Colectomía en las Mujeres
Tsai C, Leitzmann M, Willett W, Giovannucci E
Gastroenterology
 136(5):1593-1600, May 2009..... 14

6 - Niveles Elevados de Alanina Aminotransferasa y Gamma-Glutamiltranspeptidasa y Mortalidad en la Población Estadounidense
Ruhl C, Everhart J
Gastroenterology
 136(2):477-485, Feb 2009..... 15

7 - La Escala de Frecuencia de los Síntomas de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico Predice la Necesidad de Agregar Proquinéticos al Tratamiento con Inhibidores de la Bomba de Protones
Miyamoto M, Haruma K, Takeuchi K, Kuwabara M
Journal of Gastroenterology and Hepatology
 23(5):746-751, May 2008..... 17

8 - La Embolización Arterial en la Hemorragia Gastroduodenal Aguda no Tratable Endoscópicamente: Predictores de Resangrado Temprano
Loffroy R, Guiu B, Krausé D y col.
Clinical Gastroenterology and Hepatology
 7(5):515-523, May 2009..... 19

Novedades seleccionadas

9 - Evaluación de la Calprotectina Fecal como Marcador de Evolución de la Colitis Ulcerosa
Ho G, Lee H, Satsangi J y col.
American Journal of Gastroenterology
 104(3):673-678, Mar 2009..... 21

10 - La Asociación entre la ERGE y los Síntomas Laringeos y Respiratorios Resulta Controvertida
Jaspersen D, Nocon M, Malfertheiner P y col.
Alimentary Pharmacology & Therapeutics
 29(11):1172-1178, Jun 2009..... 22

11 - Efectividad de la Colonoscopia para Prevenir la Muerte por Cáncer Colorrectal
Baxter N, Goldwasser M, Rabeneck L y col.
Annals of Internal Medicine
 150(1):1-8, Ene 2009..... 23

12 - La Esofagitis Eosinofílica Dejó de ser una Enfermedad Poco Frecuente
Katzka D
Clinical Gastroenterology and Hepatology
 7(4):370-371, Abr 2009..... 25

Contacto Directo..... 26
 Autoevaluaciones de Lectura..... 27

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
Anatomía Patológica.....	A, 3
Atención Primaria.....	4, 7, 11
Bioquímica.....	2
Cirugía.....	1, 3, 5, 8, 9, 11
Diagnóstico por Imágenes.....	3, 8
Diagnóstico por Laboratorio.....	A, 2, 6, 9
Endocrinología y Metabolismo.....	1, 5, 6
Epidemiología.....	5, 6, 11
Farmacología.....	A, 5, 7, 10
Infectología.....	A, 2
Medicina Familiar.....	4, 6, 7, 11
Medicina Farmacéutica.....	7
Medicina Interna.....	1, 4, 5, 7, 9, 11, 12
Neumonología.....	12
Nutrición.....	4, 5
Oncología.....	1, 3, 11
Otorrinolaringología.....	10
Pediatría.....	12
Salud Pública.....	6, 11





Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Consejo Superior (PEMC-SIIC)

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

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

SIIC Brasil: Oficina Central,
Director: Dr. Nelson Bressan
Rua Afonso Celso 170 - São Paulo - SP
Oficina Científica San Pablo, Directora: Dra. Vera Koch
Rua das Mangabeiras 91/81, CEP 01233-010

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

Director: Marcos Gastón Duffau Toro

Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Simón Bolívar 3127 Depto. 501, Ñuñoa (777-0236)

SIIC Cuba: Oficina Científica La Habana,

Directora: Dra. Maritza Puppo

Instituto «Pedro Kouri», Departamento de Virología,

Laboratorio de Arbovirus, Apdo Postal 601, Marianao 13

SIIC EE.UU.: Oficina Científica Washington DC,

Director: Dr. Izhak Brook

4431 Albemarle st NW, 20016

SIIC España: Oficina Científica Barcelona,

Director: Dr. Ignacio Balagué Vintó

Pi i Margall 19, 08024

SIIC Francia: Oficina Científica París,

Director: Dr. Juan Carlos Chachques

Département de Chirurgie Cardiovasculaire, Hôpital

Européen Georges Pompidou. 20 rue Leblanc, 75015

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



Información adicional en
www.siic.salud.com



Artículo completo en
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Gastroenterología

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 Valdovinos 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 - Actualización Diagnóstica de la Infección por *Helicobacter pylori*



Javed Yakoob, Columnista Experto

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Senior Instructor, Aga Khan University Hospital, Karachi, Pakistán

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat053/08502000a.htm



Artículo completo en inglés (*full text*), especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del auto

Abstract

Helicobacter pylori infection occurs worldwide. The common modalities used for the diagnosis are still rapid urease test (RUT) and histology in developing countries. Self-prescription is common as medications are freely available over-the-counter of pharmacies for sale without prescriptions. On proton pump inhibitors and histamine-2 receptor blockers (H2RB), diagnostic yield of both RUT and histology is reduced from antrum and corpus. The exclusive use of the rapid urease test for the diagnosis of Helicobacter pylori cannot be recommended in patients with prior PPI use. In these patients, polymerase chain reaction for H. pylori is more sensitive than RUT and histology.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/dato/dat053/08502000i.htm

La infección por *Helicobacter pylori* está presente en todo el mundo. Conduce a gastritis crónica, úlcera péptica, linfomas asociados a la mucosa y carcinomas gástricos.¹⁻² Los métodos de diagnóstico disponibles para detectar la infección por *H. pylori* incluyen serología (IgG ELISA), prueba rápida de la ureasa, histopatología, prueba de ¹³C urea en aliento (¹³C-PUA), prueba de antígeno en materia fecal y reacción en cadena de la polimerasa (PCR).³⁻⁶ La ureasa producida por *H. pylori* cataliza la hidrólisis de urea para dar una concentración local elevada de amoníaco que sirve como base de las pruebas diagnósticas para determinar la presencia de microorganismos *H. pylori* en la prueba de la ureasa rápida en la biopsia y ¹³C-PUA. La actividad de ureasa de *H. pylori* está indicada por el cambio de color de amarillo a rosado con la introducción de la biopsia gástrica. Las pruebas rápidas de ureasa son ampliamente utilizadas en la endoscopia para determinar la presencia de *H. pylori*. Esta prueba requiere una densidad elevada de bacterias y cualquier cosa que reduzca la carga bacteriana puede producir resultados falsos negativos. El rendimiento diagnóstico de la prueba rápida de la ureasa aumenta con el incremento en la cantidad de biopsias tomadas y el número de sitios en el estómago que son biopsiados.⁷ La sensibilidad de la prueba de la ureasa está reducida en los pacientes que reciben inhibidores de la bomba de protones (IBP), antibióticos o compuestos de bismuto.^{8,9} Cualquier antibiótico activo contra *H. pylori* produce una

Resumen

La infección por *Helicobacter pylori* está presente en todo el mundo. Las modalidades frecuentes utilizadas para el diagnóstico siguen siendo la prueba rápida de la ureasa (PRU) y la histología en los países en vías de desarrollo. La autoprescripción es frecuente ya que las medicaciones son de venta libre en las farmacias sin necesidad de prescripción. Con el uso de los inhibidores de la bomba de protones y los bloqueantes de los receptores de la histamina 2, el rendimiento diagnóstico tanto de la PRU como de la histología está reducido para el antro y el cuerpo gástrico. No es posible recomendar el uso exclusivo de la prueba rápida de la ureasa en el diagnóstico de *H. pylori* en pacientes que han utilizado previamente inhibidores de la bomba de protones. En estos pacientes, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para *H. pylori* es más sensible que la PRU y la histología.

reducción de la cantidad de bacterias en el estómago.⁹ Se sabe que los IBP reducen la acidez del estómago y elevan el pH, lo que disminuye la actividad de *H. pylori* dentro del estómago.¹⁰ Los antagonistas de los receptores H2 difieren de los IBP en que el pH intragástrico elevado puede producir una reducción de la actividad de la ureasa, no relacionada con una carga bacteriana reducida.¹¹ Este efecto puede reducir la sensibilidad del examen histológico y la prueba rápida de la ureasa para *H. pylori* en las biopsias tomadas de los sitios recomendados.¹⁰

En Pakistán, un país del tercer mundo, la autoprescripción es frecuente y las medicaciones se encuentran disponibles a la venta en las farmacias sin necesidad de prescripción.¹² Se recogieron datos de 66 farmacias y se evaluaron 1 231 casos de venta libre, de los cuales el 43% eran casos de automedicación.¹³ Los IBP son mucho más económicos en nuestro país que los bloqueantes de los receptores H2, que cuestan hasta 10 centavos por píldora. En nuestra práctica, la prueba rápida de la ureasa en la biopsia y la histología son los dos métodos comúnmente empleados para confirmar la presencia de infección por *H. pylori*. La PRU utilizada comúnmente es la Pronto Dry (Medical Instrument Corp, Solothurn, Suiza) ya que tiene la ventaja de dar resultados rápidos, el almacenamiento a temperatura ambiente durante dos años y un uso simple a temperatura ambiente.¹⁴ La prueba de la urea en aliento (PUA) y la prueba de antígenos en

materia fecal para *H. pylori* no están ampliamente disponibles y son comparativamente costosas. La prueba de antígenos en materia fecal de *H. pylori* fue introducida recientemente en nuestra población pero no ha sido evaluada en un ensayo controlado. También se sabe que ambas pruebas son afectadas por el uso previo de IBP.

Estudiamos el efecto de los IBP comúnmente autoprescritos sobre los resultados de la PRU (Pronto Dry) y la histología.¹⁵ Se reclutaron en este estudio 109 pacientes consecutivos con síntomas dispépticos. De éstos, 57 (52%) no recibían ninguna medicación, mientras que 52 (48%) utilizaban IBP antes de su presentación en el consultorio (Tabla 1). La PRU fue positiva en 44 (40%) y negativa en 65 (60%). La sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y valor predictivo positivo de la PRU con IBP y sin ellos fue de 43.3%, 86.4%, 81.3% y 52.8% versus 71.9%, 80%, 82.1% y 69% (Tabla 2). La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la PRU fueron reducidos por los IBP (Tabla 2). El cociente de probabilidad (*odds ratio* [OR]) de una PRU positiva con IBP y sin ellos fue de 3.18 y 3.59 y el de una PRU negativa con IBP y sin ellos fue de 0.65 y 0.35.

En este estudio, el tratamiento con IBP antes de la endoscopia redujo la sensibilidad de la prueba de la ureasa en las biopsias antrales utilizadas para la detección de *H. pylori*. En condiciones ideales, se debe suspender el IBP antes de la endoscopia.^{7,10} En nuestra práctica, los pacientes muy a menudo se automedican. Incluso las derivaciones de servicios de atención primaria no pueden suspender los IBP durante un período suficiente antes de la endoscopia. En los pacientes que reciben IBP las piezas de biopsia pueden contener baja densidad bacteriana de células viables lo que da una prueba de ureasa negativa. Esto también conduce a la falta de identificación de *H. pylori* en la histología. En un estudio previo se demostró que la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y precisión diagnóstica eran reducidos con los agentes reductores de ácido.¹⁰ Si se utiliza más de una muestra de biopsia gástrica para inocular la PRU podría aparecer una prueba positiva y mejorar así la sensibilidad de la prueba sin comprometer su especificidad. Se dice que el rendimiento diagnóstico está aumentado en más del 5% al tomar más de una biopsia única.⁷ Sin embargo, esto también prolonga el tiempo de la endoscopia. Nuestro estudio mostró que la probabilidad de una prueba de ureasa negativa con IBP y sin ellos era de 0.65 y 0.35. Por ende, en los pacientes que reciben IBP, deben tomarse biopsias adicionales del cuerpo del estómago además del antro para la detección de *H. pylori*. Esto será compatible con algunos estudios previos que recomiendan obtener biopsias tanto del antro como del cuerpo del estómago en los pacientes que reciben IBP para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*.^{7,10}

En un estudio de seguimiento comparamos el rendimiento diagnóstico de la PRU y la histología con la reacción en cadena de la polimerasa del ARN ribosómico 16S (16S ARNr PCR) en la infección por *H. pylori* en pacientes que recibieron IBP y antagonistas de los receptores H2.¹⁶ Utilizamos la 16S PCR

debido a su mayor rendimiento diagnóstico en comparación con la histología, como se demostró en un estudio previo.⁸ Setenta y cuatro pacientes con dispepsia fueron asignados a tres grupos: (1) los que recibieron IBP o (2) antagonistas de los receptores H2 durante 4 semanas antes de ingresar al estudio y (3) pacientes sin tratamiento previo con antibióticos, IBP, antagonistas de los receptores H2 ni compuestos de bismuto en las últimas 4 semanas. El IBP utilizado por los pacientes fue omeprazol 20 mg dos veces al día o ranitidina 150 mg dos veces al día durante 4 semanas. Los participantes describieron buena adhesión con ambas medicaciones. Se excluyeron los pacientes que previamente habían sido tratados para una infección por *H. pylori* en los últimos tres meses o que recientemente habían recibido antibióticos dentro de las últimas 8 semanas.

Se estableció diagnóstico de infección por *H. pylori* cuando la 16S PCR y la PRU o la histología eran positivas. Se consideró diagnóstico negativo de *H. pylori* cuando tanto la 16S PCR como la PRU o la histología eran negativas a partir de las biopsias antrales. Se incluyeron 74 pacientes con 48 (65%) hombres y 26 (35%) mujeres, con una edad de 20 a 76 años y una edad media de 42 ± 17.7; 14.2 años (Tabla 3). Treinta y cuatro (46%) pacientes recibían IBP, 20 (27%) antagonistas de los receptores H2 y 20 (27%) no habían recibido medicación (Tabla 3). La histología mostró gastritis leve a moderada asociada con *H. pylori* en 43 (58%) y gastritis inespecífica leve

Tabla 1. Hallazgos clínicos, endoscópicos e histopatológicos de los pacientes (n = 109).

Factores	Con IBP Número (%)	Sin IBP Número (%)
Sexo		
Masculino	35 (53.0)	31 (47)
Femenino	17 (40.0)	26 (60)
Edad (en años)		
media ± desviación estándar	42 ± 12.2	44 ± 15.6
Característica clínica		
Dolor abdominal	44 (54)	38 (46)
Pirosis	4 (57)	3 (43)
Vómitos	2 (29)	5 (71)
Dispepsia	1 (11)	8 (89)
Debilidad	1 (25)	3 (75)
Hallazgos endoscópicos		
Gastritis	36 (51)	35 (49)
Gastritis y reflujo gastroesofágico	2 (100)	0
Reflujo gastroesofágico	6 (35)	11 (65)
Úlcera gástrica	0	3 (100)
Duodenitis	7 (64)	4 (36)
Úlcera duodenal	1 (20)	4 (80)
Prueba de la ureasa		
Positiva	16 (36)	28 (64)
Negativa	36 (55)	29 (45)
Histopatología		
Positiva	30 (48)	32 (52)
Negativa	22 (47)	25 (53)

Los resultados se presentan como media ± desviación estándar y número (porcentajes).

Tabla 2. Comparación entre prueba de la ureasa e histología.

	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
Prueba de la ureasa con IBP	43.3% (30.9-50.6)	86.4% (69.5-96.2)	81.3% (58-94.8)	52.8% (42.4-58.3)
Prueba de la ureasa sin IBP	71.9% (59.2-80.7)	80% (63.7-91.3)	82.1% (67.6-92.3)	69% (55-78.7)

*Los intervalos de confianza (IC) 95% se dan entre paréntesis.

Tabla 3. Rendimiento diagnóstico de distintas pruebas con tratamientos previos en los pacientes.

No.	Tratamiento	Métodos diagnósticos	Sitio de la biopsia	Resultados de las pruebas		Valor de p	OR (IC 95%)		
				Positivo	Negativo				
1.	IBP	PCR	Antro	25 (74)	9 (26)	0.787	1.2 (0.4-3.3)		
			Cuerpo	24 (71)	10 (29)				
		PRU	Antro	6 (18)	28 (82)	0.999	1.0 (0.3-3.5)		
			Cuerpo	6 (18)	28 (82)				
		Histología	Antro	17 (50)	17 (50)	0.808	1.1 (0.4-2.9)		
			Cuerpo	16 (47)	18 (53)				
2.	Antagonistas de los receptores H2	PCR	Antro	14 (70)	6 (30)	0.465	0.6 (0.1-2.5)		
			Cuerpo	16 (80)	4 (20)				
		PRU	Antro	8 (40)	12 (60)	0.999	1 (0.3-3.5)		
			Cuerpo	8 (40)	12 (60)				
		Histología	Antro	14 (70)	6 (30)	0.327	2.3 (0.6-8.4)		
			Cuerpo	11 (55)	9 (45)				
3.	Control	PCR	Antro	15 (75)	5 (25)	0.19	2.5 (0.6-9.4)		
			Cuerpo	11 (55)	9 (45)				
		PRU	Antro	11 (55)	9 (45)	0.75	0.8 (0.2-2.9)		
			Cuerpo	12 (60)	8 (40)				
		Histología	Antro	9 (45)	11 (55)	0.75	1.2 (0.4-4.3)		
			Cuerpo	8 (40)	12 (60)				
4.	El rendimiento global de distintas pruebas de ambos sitios en los pacientes	A	PCR	Antro	54 (73)	20 (27)	0.587	1.2 (0.6-2.5)	
				Cuerpo	51 (69)	23 (31)			
		B	PRU	Antro	25 (34)	49 (66)	0.863	0.9 (0.5-1.8)	
				Cuerpo	26 (35)	48 (65)			
		C	Histología	Antro	40 (53)	35 (47)	0.411	1.3 (0.7-2.4)	
				Cuerpo					
Comparación del rendimiento de distintas pruebas en el mismo sitio									
5.	IBP	PCR PRU Histología	Antro	25 (74)	9 (26)	0.004	4.7 (1.4-16.6)		
			Cuerpo	6 (18)	28 (82)				
				17 (50)	17 (50)				
				24 (71)	10 (29)				
				6 (18)	28 (82)				
				16 (47)	18 (53)				
		16 (47)		18 (53)					
		Antagonistas de los receptores H2							
		PCR PRU Histología	Antro	14 (70)	6 (30)	0.05	3.5 (0.8-16.1)		
			Cuerpo	8 (40)	12 (60)				
				14 (70)	6 (30)				
				16 (80)	4 (20)				
8 (40)	12 (60)								
11 (55)	9 (45)								
11 (55)	9 (45)								
Control									
PCR PRU Histología	Antro	15 (75)	5 (25)	0.527	0.7 (0.2-2.8)				
	Cuerpo	11 (55)	9 (45)						
		9 (45)	11 (55)						
		11 (55)	9 (45)						
		12 (60)	8 (40)						
		8 (40)	12 (60)						
8 (40)		12 (60)							

*IBP: inhibidor de la bomba de protones; *IC 95%: intervalo de confianza; * OR: odds ratio.

asociada con *H. pylori* en 31 (42%). Entre los pacientes que recibían IBP, la PRU y la histología del antro fueron negativas en 28 (82%) y 17 (50%) (OR 4.7; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.4-16.6; $p = 0.004$), mientras que el resultado negativo para el cuerpo gástrico fue de 28 (82%) y 18 (53%) (OR 4.4; IC 95%: 1.3-15.5; $p = 0.006$), respectivamente

(Tabla 3). El rendimiento diagnóstico de la PCR fue similar tanto en el antro como en el cuerpo gástrico con 25 (74%) versus 24 (71%) (OR 1.2; IC 95%: 0.4-3.3; $p = 0.787$) (Tabla 3). El rendimiento diagnóstico de la PRU se redujo en el antro [6 (18%)] y en el cuerpo [6 (18%)] (OR 1; IC 95%: 0.3-3.5; $p = 0.999$) (Tabla 3). También, la positividad de la

histología tomada del antro fue de 17 (50%), y la del cuerpo, 16 (47%) (OR 1.1; IC 95%: 0.4-2.9; $p = 0.808$) (Tabla 3). Con los antagonistas de los receptores H2, la PRU y la histología del antro fueron negativas en 12 (60%) y en 6 (30%) (OR 3.5; IC 95%: 16.1; $p = 0.05$), mientras que la negatividad del cuerpo fue de 12 (60%) y 9 (OR 1.8; IC 95%: 0.4-7.8; $p = 0.342$), respectivamente (Tabla 3). En el grupo sin tratamiento, la PRU y la histología del antro fueron negativas en 9 (45%) versus 11 (55%) (OR 0.7; IC 95%: 0.2-2.8; $p = 0.527$), mientras que en el cuerpo, la negatividad fue de 8 (40) versus 12 (60) (OR 2.3; 95% CI: 0.5-9.8; $p = 0.205$), respectivamente (Tabla 3). El rendimiento diagnóstico de la PCR fue mayor en el antro 15 (75%) versus 11 (55%) el cuerpo (OR 2.5; IC 95%: 0.6-9.4; $p = 0.19$). Sin embargo, fue similar tanto para la PRU: 11 (55) versus 12 (60) (OR 2.5; IC 95%: 0.2-2.9; $p = 0.75$) como para la histología: 9 (45) versus 8 (40) (OR 1.2; 95% CI: 0.4-4.3; $p = 0.75$), respectivamente del antro y del cuerpo. La sensibilidad y la especificidad de la PRU y la histología fueron 39%, 80% y 57.4%, 55%, respectivamente del antro, mientras que fueron de 43.1%, 82.6% y 54.9%, 69.6%, respectivamente del cuerpo (Tabla 4).

La sensibilidad, el valor predictivo negativo y la precisión de la PRU tanto del antro como del cuerpo se redujeron en comparación con la PCR (Tabla 4). El cociente de probabilidad de una PRU y una histología positivas del cuerpo fue de 2.5 y 1.8 en comparación con 1.9 y 1.3, respectivamente del antro. La PCR fue igualmente sensible tanto en el antro como en el cuerpo, y tuvo un valor predictivo negativo, una precisión y un cociente de probabilidad positivo y negativo similares. En este estudio, el rendimiento diagnóstico de la PCR en el tejido gástrico fue mayor que la PRU y la histología en pacientes que recibieron IBP y antagonistas de los receptores H2 y tenían una infección por *H. pylori*. La prueba rápida de la ureasa tuvo un rendimiento diagnóstico reducido en comparación con la 16S PCR y la histología en presencia del uso previo de agentes reductores del ácido. El inhibidor de la bomba de protones afectó a la PRU en mayor grado, con un 82% de negatividad en comparación con 50% con la histología (OR 1.0; IC 95%: 0.3-3.5; $p = 0.9$). El efecto de los IBP sobre la histología fue mayor que el de los antagonistas de los receptores H2. En presencia del uso previo de antagonistas de los receptores H2, la histología tuvo mejor rendimiento en ambos sitios en comparación con la PRU. En el grupo sin tratamiento, la PRU tuvo mejor rendimiento comparada con la histología.

Las consecuencias de este estudio son que con el uso previo de IBP, la PRU del antro no debe ser la prueba a utilizar para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*. La sensibilidad de la PRU se redujo hasta un 39% en comparación con la PCR del antro, mientras que la histología tuvo mejor sensibilidad, 57.4% en el antro (Tabla 4). Globalmente, la PCR y la histología tuvieron resultados positivos más a menudo en el antro que en el cuerpo. Sin embargo, la diferencia no alcanzó significación estadística. El análisis de potencia del estudio fue del 80%. En un estudio previo se demostró que el tratamiento con IBP es perjudicial para *H. pylori* tanto a nivel del antro como del cuerpo.¹⁷ Los resultados de nuestro estudio fueron compatibles con un

Tabla 4. Comparación de las distintas pruebas para la infección por *H. pylori*.

Prueba diagnóstica	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Precisión	CP+	CP-
PCR como gold standard							
Antro							
PRU	39%	80%	84%	32.7%	50	1.9	0.8
Histología	57.4%	55%	77.5%	32.4%	56.8	1.3	0.8
Cuerpo							
PRU	43.1%	82.6%	84.6%	39.6%	55.4	2.5	0.7
Histología	54.9%	69.6%	80%	41%	59.5	1.8	0.6
Prueba rápida de la ureasa e histología como gold standard							
16S PCR Antro	94%	33.9%	31.5%	95%	48.6	1.4	0.2
16S PCR Cuerpo	94.4%	37.3%	31.5%	95.7%	50.6	1.5	0.1

CP+: cociente de probabilidad positivo; CP-: cociente de probabilidad negativo; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

estudio posterior. Además, en un estudio anterior la prueba de CLO, una prueba rápida de la ureasa en una única biopsia del antro tuvo una sensibilidad del 97% en 35 pacientes que no recibían medicación antisecretoria, de 76% en 34 pacientes que recibían antagonistas de los receptores H2 y de 41% en 12 pacientes que recibían un IBP, mientras que la sensibilidad de la evaluación histológica en los mismos grupos fue de 91%, 91% y 75%, respectivamente.¹⁸ Además, en el mismo estudio la histología de las biopsias del cuerpo fue más confiable, con una sensibilidad de 83% en los pacientes que recibían IBP, del 91% en los pacientes que recibían antagonistas de los receptores H2 y del 94% en los pacientes que no recibían un agente antisecretorio.¹⁸ Sin embargo, la evaluación histológica de las biopsias del antro en nuestro estudio parece estar afectada en los pacientes que recibían IBP y menos en los que recibían antagonistas de los receptores H2.¹⁶

Los resultados son compatibles con el hecho de que una PRU negativa en una biopsia del antro en un paciente que recibe IBP o antagonistas de los receptores H2 es una prueba insuficiente de la ausencia de infección por *H. pylori*. Como la cantidad de pacientes en cada grupo fue pequeña, es difícil recomendar la evaluación histológica de rutina en los pacientes que reciben agentes que reducen el ácido. Si existe la posibilidad de que la PRU sea negativa o inconcluyente, se puede llevar a cabo la histología. Además de documentar la presencia del microorganismo, la histología permite la evaluación de la gastritis subyacente. En ausencia de inflamación crónica, la infección por *H. pylori* puede ser excluida con confianza.¹⁹ Sin embargo, no se suelen hacer biopsias de rutina puramente para identificar *H. pylori*.¹⁹

En condiciones ideales los pacientes no deben estar recibiendo un agente reductor del ácido en el momento de la endoscopia si se va a utilizar una prueba rápida de la ureasa en la biopsia como único método para determinar el estado de *H. pylori*.

La prueba rápida de la ureasa es la más utilizada para el diagnóstico por infección por *H. pylori* en la práctica endoscópica gastrointestinal de rutina. Es extremadamente útil porque brinda un resultado positivo para la infección por *H. pylori* antes de que el paciente abandone la sala de endoscopia. El diagnóstico histológico de infección por *H. pylori* suele reservarse para los pacientes con una prueba de la ureasa en la biopsia negativa cuando la histología fue necesaria por otra razón como para excluir un proceso maligno. En vista de la alta prevalencia de *H. pylori* en la región y la práctica frecuente de la automedicación con

agentes reductores de ácido, deben tomarse múltiples biopsias del antro y del cuerpo del estómago tanto para la prueba rápida de la ureasa como para el examen histopatológico. Dado que una prueba rápida de la ureasa puede omitir una infección de bajo nivel por *H. pylori*, una prueba negativa no debe ser el único criterio para establecer la ausencia o la curación de la infección por *H. pylori*.

Estos estudios nos han permitido modificar nuestra práctica a fin de basarla más en la histología en los pacientes que recientemente han recibido IBP. No se obtiene una prueba rápida de la ureasa en este grupo de pacientes a menos que sea un paciente que no regresará para una visita de seguimiento en 2 semanas. En estos pacientes se obtienen dos biopsias, cada una del antro y del cuerpo para hacer histología. Los pacientes que tienen síntomas y diagnóstico endoscópico de gastritis son revisados en la clínica de pacientes ambulatorios y se les prescribe

tratamiento anti-*Helicobacter pylori* si está indicado por el informe de la histología. Dos a cuatro semanas después de completar el tratamiento con agentes reductores de ácido se lleva a cabo C-14 PUA para confirmar la erradicación de *H. pylori*. En la reunión anual del *European Group for the Study of Helicobacter pylori* 2006, en Polonia, la opinión estaba igualmente dividida acerca de si la prueba rápida de la ureasa tiene o no algún papel en el diagnóstico de la infección por *Helicobacter* en este momento.

En conclusión, cuando está indicada la endoscopia en pacientes que reciben IBP o antagonistas de los receptores H₂, la prueba de elección para la infección por *H. pylori* no es una PRU en una biopsia del antro. Si no se pueden suspender los IBP durante un período adecuado antes de la endoscopia, deben llevarse a cabo biopsias adicionales del cuerpo del estómago. Preferentemente las biopsias deben realizarse tanto en la PRU como en la histología.

El autor no manifiesta "conflictos de interés".

Recepción: 31/3/2007 - Aprobación: 17/7/2007

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

Bibliografía

- Blaser MJ. Ecology of *Helicobacter pylori* in the human stomach. *J Clin Invest* 100:759-762, 1997.
- Blaser MJ, Perez-Perez GI, Kleanthous H, et al. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing *cagA* is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res* 55:2111-2115, 1995.
- Ng FH, Lai KC, Wong BC, et al. [13C]-urea breath test without prior fasting and without test meal is accurate for the detection of *Helicobacter pylori* infection in Chinese. *J Gastroenterol Hepatol* 17:834-838, 2002.
- Chang MC, Chang YT, Sun CT, Wu MS, Wang HP, Lin JT. Quantitative correlation of *Helicobacter pylori* stool antigen (HpSA) test with 13C-urea breath test (13C-UBT) by the updated Sydney grading system of gastritis. *Hepatogastroenterology* 49:576-579, 2002.
- Goossens H, Glupczynski Y, Burette A, Van den Borre C, Butzler JP. Evaluation of commercially available second generation immunoglobulin G enzyme immunoassay for detection of *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Microbiol* 30:176-180, 1992.
- Brooks HJ, Ahmed D, McConnell MA, Barbezat GO. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by polymerase chain reaction: is it worth it? *Diagn Microbiol Infect Dis* 50:1-5, 2004.
- Lam SK, Talley NJ. Consensus conference on the management of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 13:1-12, 1998.
- Marshall BJ. Treatment strategies for *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am* 22:183-198, 1993.
- Laine L, Estrada R, Trujillo M, Knigge K, Fennerty MB. Effect of proton pump inhibitor therapy on diagnostic testing for *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 129:547-550, 1998.
- Dickey W, Kenny BD, McConnell JB. Effect of proton pump inhibitors on the detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsies. *Aliment Pharmacol Ther* 10:289-293, 1996.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. European *Helicobacter Pylori* Study Group (EHPGS). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 16:167-80, 2002.
- Siddiqi S, Hamid S, Rafique G, et al. Prescription practices of public and private health care providers in Attock District of Pakistan. *Int J Health Plann Manage* 17:23-40, 2002.
- Sturm AW, van der Pol R, Smits AJ, et al. Over-the-counter availability of antimicrobial agents, self-medication and patterns of resistance in Karachi, Pakistan. *J Antimicrob Chemother* 39:543-547, 1997.
- Morio O, Rioux-Leclercq N, Pagenault M, et al. Prospective evaluation of a new rapid urease test (Pronto Dry) for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin Biol* 28(6-7 Pt 1):569-573, 2004.
- Yakoob J, Jafri W, Abid S, et al. Role of rapid urease test and histopathology in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in a developing country. *BMC Gastroenterol* 5:38, 2005.
- Yakoob J, Jafri W, Abbas Z, Abid S, Islam M, Ahmad Z. The diagnostic yield of various tests for *Helicobacter pylori* infection in patients on acid reducing drugs. *Digest Dis Sci* 2007, in press.
- Graham DY, Genta R, Evans DG, et al. *Helicobacter pylori* does not migrate from the antrum to the corpus in response to omeprazole. *Am J Gastroenterol* 91:2120-2124, 1996.
- Kalantar J, Xia HHX, Wyatt JMA, Rose D, Talley NJ. Determination of optimal biopsy sites for detection of *H. pylori* in patients treated or not treated with antibiotics and anti-secretory drugs. *Gastroenterology* 112: A165, 1997.
- Sewell, WCA. Histopathology and cytopathology of limited or no clinical value. 2nd edition, 2005.
- Said RM, Cheah PL, Chin SC, Goh KL. Evaluation of a new biopsy urease test: Pronto Dry for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 16:195-199, 2004.
- Schnell GA, Schubert TT, Barnes WG, Rupani MK. Comparison of urease, H & E and culture tests for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 94:A 410, 1998.

Informes seleccionados

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

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

Reseñas seleccionadas

1 - Tumores Neuroendocrinos Pancreáticos

Ruiz-Tovar J, Priego P, Lobo E

Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

[Pancreatic Neuroendocrine Tumours]

Clinical & Translational Oncology 10(8):493-497, Ago 2008

Para los tumores neuroendocrinos pancreáticos se prefiere la cirugía conservadora, pero no deben descartarse técnicas más agresivas cuando éstas permitan controlar el tumor primario.

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNP) son neoplasias epiteliales poco frecuentes que pueden comportarse biológicamente como benignos o malignos y pueden ser funcionantes o no. La incidencia de estos tumores es de 1 o 2 casos por millón de habitantes. Las neoplasias funcionantes, que representan el 85% del total, secretan sustancias biológicamente activas que determinan síndromes clínicos específicos. El 60% de ellas son insulinosomas; los gastrinomas ocurren en el 20% y con menor frecuencia aparecen glucagonomas, somatostatinosomas y Vipomas.

Todas estas neoplasias comparten sus características histológicas. Las técnicas de inmunohistoquímica permiten diferenciar los distintos tipos. Las neoplasias no funcionantes son de diagnóstico más tardío. Sus síntomas dependen, mayoritariamente, del efecto de masa tumoral o, con menor frecuencia, de la aparición de metástasis.

En general, afirman los autores, los TNP son de crecimiento lento y su pronóstico es mucho más promisorio que el de los adenocarcinomas ductales pancreáticos. Sin embargo, la mayoría de ellos son refractarios a las terapias hormonales o citotóxicas por lo que la cirugía continúa siendo el único tratamiento curativo.

Materiales y métodos

Los autores evaluaron en forma retrospectiva a todos los pacientes con TNP diagnosticados en el Hospital Universitario Ramón y Cajal entre julio de 1985 y mayo de 2007.

Definieron como tumores funcionantes a aquellos con manifestaciones clínicas relacionadas con la secreción de hormonas y como no funcionantes a los que no presentaron tal sintomatología.

Analizaron especialmente si las manifestaciones clínicas habían sido consecuencia de la secreción hormonal o secundaria al efecto de masa tumoral.

Resultados

Se incluyeron 49 pacientes (27 mujeres y 22 hombres) con una edad promedio de 49.02 años (rango 17 a 75). Diez participantes (20%) presentaron una neoplasia endocrina múltiple tipo 1. De ellos, cinco tuvieron un glucagonoma; tres, un gastrinoma; uno, un tumor no funcionante y otro un insulinosoma.

En el 74% de los pacientes los tumores fueron funcionantes. El 77% de estos últimos fueron insulinosomas

(n = 28); 11%, glucagonomas (n = 11); 9%, gastrinomas (n = 3) y el 3% Vipomas (n = 1).

El 24% del total de casos (n = 12) fueron tumores no funcionantes y 2% resultaron carcinoides (n = 1).

En todos los tumores funcionantes, las manifestaciones clínicas fueron atribuibles a su producción hormonal. En cambio, 7 de los tumores no funcionantes se manifestaron por compresión tumoral de estructuras adyacentes, y en otros 5 el diagnóstico se efectuó incidentalmente en estudios de imágenes solicitados por otras causas.

Se llegó al diagnóstico a través de los siguientes estudios complementarios: tomografía computarizada en el 76%, resonancia magnética nuclear en el 28%, ecografía intraoperatoria en el 26%, ecografía abdominal en el 22%, octroscopia en el 16%, ecoendoscopia en el 14% y arteriografía en el 14%. En el 53% de los enfermos se efectuaron 2 o más estudios de imágenes.

El tratamiento quirúrgico llevado a cabo fue enucleación en 20 casos; pancreatectomía distal en 16; resección media pancreática en 4; duodenopancreatectomía céfalica en 2 y duodenopancreatectomía total en 1. En 6 pacientes se efectuó sólo una biopsia pancreática quirúrgica.

En 7 enfermos se evidenció enfermedad extrapancreática: metástasis hepáticas en 2, otros 2 con metástasis hepáticas y carcinomatosis peritoneal, 1 con adenomegalias regionales y otros 2 con infiltración retroperitoneal o de los vasos mesentéricos.

En el 80% de los casos se pudo efectuar una resección completa (R0) y en el 20% restante la resección fue incompleta (R2) quedando enfermedad residual macroscópica.

El 22% de los pacientes presentó complicaciones quirúrgicas que pudieron ser resueltas con tratamiento conservador en todos los casos. La complicación más frecuente fue la fístula pancreática (n = 6), seguida de las colecciones intraabdominales (n = 3). Un paciente presentó una pancreatitis posoperatoria y otro, un pseudoquistes pancreático. No se registró mortalidad como consecuencia de la cirugía.

La internación tuvo una duración promedio de 11 días (rango 4-87).

El 84% de los pacientes tuvieron tumores únicos y el 16% restante, dos o más.

De las neoplasias, el 80% fueron benignas (39 lesiones) y otro 20% (10 lesiones) resultaron malignas.

En el 94% de los casos se logró la mejoría sintomática y la normalización bioquímica. Siete pacientes requirieron quimioterapia adyuvante luego de resecciones R2. En un 10% de los casos (n = 5) se observaron recurrencias a pesar de haberseles efectuado resecciones completas (R0). Tres sujetos con tumores malignos presentaron metástasis hepáticas y otros 2 con glucagonomas benignos tuvieron recurrencias pancreáticas.

El tiempo promedio hasta la aparición de la recurrencia fue de 55 meses (rango 4 a 120).

La supervivencia actuarial promedio de los TNP fue de 163 meses, con una tasa de supervivencia media a 5 años del

82%. La supervivencia actuarial promedio de los insulinomas fue de 219 meses con una tasa de supervivencia a 5 años del 95%. Para los glucagonomas, los respectivos valores promedio fueron 70 meses y 60% y para los tumores no funcionantes, 59 meses y 50% respectivamente.

Teniendo en cuenta el tipo de resección, la supervivencia actuarial promedio luego de una resección R0 fue de 225.22 meses y luego de una resección R2, de 78 meses. La tasa de supervivencia a 5 años resultó del 93% y del 37.5% respectivamente.

Por último, la supervivencia actuarial promedio de los tumores benignos fue de 244 meses (con una supervivencia a 5 años del 95%) y de 57 meses para los malignos (supervivencia a 5 años del 40%) ($p < 0.001$).

Discusión

Los autores hacen notar que en su serie de casos la frecuencia de TNP resultó diferente de la referida en la literatura médica: si bien los insulinomas fueron los más frecuentes (77%), los glucagonomas estuvieron en segundo término (11%), mientras que los gastrinomas representaron sólo el 6% de los casos. El 24% de los tumores fueron no funcionantes, cifra similar a la informada por otros autores.

Se llegó al diagnóstico de TNP en base a las manifestaciones clínicas secundarias a la secreción hormonal en los casos de tumores funcionantes y al efecto de masa en la mayoría de los no funcionantes. Sin embargo, un 10% de estos últimos fueron asintomáticos y su diagnóstico fue incidental, durante estudios de imágenes efectuados por otras causas.

En opinión de los investigadores, el impacto de la secreción hormonal sobre el pronóstico es incierto. Aunque en varios estudios se ha observado una peor supervivencia en los pacientes con tumores no funcionantes, otros no hallaron diferencias.

Algunos autores consideran que los insulinomas no deberían clasificarse como neoplasias dado su buen pronóstico. En este trabajo, los insulinomas tuvieron mucho mejor pronóstico que los demás TNP. Los pacientes con glucagonomas y con tumores no funcionantes tuvieron una supervivencia equiparable. En función de ello, los autores creen que los insulinomas no deberían incluirse dentro de los TNP dado que su comportamiento biológico es diferente.

Otro aspecto relevante, consignan los investigadores, es la relación entre las características histológicas y el pronóstico. Como es de esperar, los tumores benignos conllevan un mejor pronóstico. Sin embargo, 2 glucagonomas de esta serie con características benignas resecados en forma completa presentaron en su evolución metástasis hepáticas o diseminación tumoral y, en un tercer caso, con un tumor no funcionante, también benigno histológicamente, aparecieron posteriormente metástasis hepáticas. Estos 3 tumores eran histológicamente benignos pero su comportamiento tumoral resultó maligno.

Los autores refieren que actualmente es posible obtener muestras citológicas de las lesiones pancreáticas a través de punciones con aguja fina guiadas por ultrasonografía endoscópica. Así, la biología neuroendocrina del tumor puede ser determinada antes de la cirugía. Este método, resultó diagnóstico en 5 de los participantes. Los expertos aconsejan utilizar esta herramienta diagnóstica en aquellos pacientes con lesiones pancreáticas de etiología no aclarada por la tomografía computarizada. El conocimiento preoperatorio de la biología tumoral, aseguran, puede cambiar la táctica quirúrgica.

La resección completa de estos tumores continúa siendo la única posibilidad curativa. La extirpación de la lesión primaria es obligatoria independientemente de que se trate de un

tumor benigno o maligno. No obstante, advierten los autores, en pacientes con comorbilidades importantes debería evitarse la cirugía teniendo en cuenta que el crecimiento de estas neoplasias es lento y que su supervivencia puede ser prolongada aun sin tratamiento.

En los tumores benignos, la cirugía debe tener intención curativa. La resección completa permite una supervivencia similar a la de la población general. En los tumores malignos, la resección puede también ser curativa si se reseca todo el tejido tumoral; en caso contrario, las recurrencias son frecuentes.

Actualmente, consignan los expertos, la presencia de metástasis, especialmente las hepáticas, no es un obstáculo para la cirugía radical.

En conclusión, para los TNP se prefiere la cirugía conservadora, pero no deben descartarse las técnicas más agresivas cuando éstas permitan controlar el tumor primario. A pesar de elegirse cirugías económicas, la posibilidad de complicaciones es alta, aunque la mayoría de ellas puede controlarse en forma conservadora.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/103475

2 - Valor de la Reacción en Cadena de la Polimerasa Cuantitativa Específica para *Tropheryma whipplei* en el Diagnóstico de la Enfermedad de Whipple: Utilidad de las Muestras de Saliva y de Materia Fecal para la Pesquisa

Fenollar F, Laouira S, Raoult D y colaboradores

Université de la Méditerranée, Marsella, Francia

[Value of *Tropheryma whipplei* Quantitative Polymerase Chain Reaction Assay for the Diagnosis of Whipple Disease: Usefulness of Saliva and Stool Specimens for First-Line Screening]

Clinical Infectious Diseases 47(5):659-667, Sep 2008

Investigan la utilidad de la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa específica para Tropheryma whipplei en las muestras de saliva y de materia fecal para el diagnóstico de la enfermedad de Whipple.

Tropheryma whipplei es el microorganismo que produce la enfermedad de Whipple clásica, la cual se caracteriza por presentar lesiones histológicas gastrointestinales. Además, *T. whipplei* puede producir infecciones neurológicas, uveítis, artritis, espondilodiscitis, endocarditis y adenopatías y en estos casos no existen lesiones histológicas en el intestino delgado. Por otra parte, existen individuos que son portadores asintomáticos de este germen, el cual está presente fundamentalmente en la saliva y en la materia fecal.

T. whipplei es un bacilo que recién pudo ser cultivado hace muy poco tiempo; el aislamiento de este germen permitió el análisis completo de su genoma y el estudio de su ADN mediante la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Las técnicas de PCR evolucionaron en la medida en que mejoraron la tecnología y el conocimiento del bacilo.

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

Los autores del presente estudio observaron que la PCR cuantitativa permite determinar la carga bacteriana, que es mayor en los enfermos que en los individuos portadores asintomáticos de *T. whipplei*.

El artículo comunica los resultados obtenidos por este grupo de trabajo francés, el cual utilizó las secuencias repetidas del genoma de *T. whipplei* para evaluar el papel del diagnóstico molecular en las entidades causadas por este bacilo.

Pacientes, materiales y métodos

El estudio se basó en el análisis de las distintas muestras evaluadas desde octubre de 2003 hasta agosto de 2007. Las muestras fueron estudiadas por medio de la técnica de la PCR cuantitativa y se utilizaron las secuencias repetidas del genoma de *T. whipplei*. Es importante mencionar que, hasta marzo de 2004, cuando se detectaba un producto amplificado, la identificación del germen se realizaba mediante la secuenciación, pero desde abril de ese año la identificación se efectuó mediante las sondas de Taqman.

En los casos en que se empleó la secuenciación, un resultado positivo se confirmó mediante una segunda PCR cuantitativa y se utilizó un nuevo par de oligonucleótidos cebadores cuyo blanco era una secuencia diferente del ADN.

Cuando se utilizaron las sondas de Taqman, si el resultado daba positivo, la confirmación se efectuaba mediante una segunda PCR y se empleaba un nuevo par de oligonucleótidos cebadores y una nueva sonda.

Se consideró que existía enfermedad de Whipple clásica «definida» cuando la tinción de PAS (*periodic acid-Schiff*) o la inmunohistoquímica específica (o ambas) resultaron positivas en las muestras del intestino delgado. Se consideró que existía una «portación asintomática» de la bacteria cuando la tinción de PAS o la inmunohistoquímica específica (o ambas) resultaron negativas en el intestino delgado, pero existían 1 o 2 resultados positivos de 2 técnicas de PCR dirigidas contra 2 secuencias diferentes del ADN en el mismo tejido en un paciente con una técnica de PCR positiva dirigida contra 2 genes distintos en la saliva o en la materia fecal o en ambas.

Asimismo, sobre la base de los resultados de las tinciones de PAS, la inmunohistoquímica específica y las técnicas de PCR se definieron otras entidades tales como la infección neurológica «definida» o «posible», la uveítis «definida» o «posible» y la endocarditis «definida», entre otras.

Resultados

Fueron evaluadas un total de 4 418 muestras y se realizó un diagnóstico de enfermedad de Whipple clásica «definida» en 55 pacientes. Asimismo, se diagnosticó una infección neurológica «definida» en 6 enfermos y «posible» en 4 individuos mientras que se consideró que 2 pacientes tenían una uveítis «definida» y 8 presentaban una uveítis «posible».

Además, se diagnosticaron 8 casos de otras infecciones «definidas»: 5 de endocarditis, uno de infección ganglionar, otro de infección pulmonar y otro de infección de una prótesis de rodilla.

Con respecto a los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Whipple clásica, se obtuvieron muestras de saliva y de materia fecal en 23 de ellos y ambas fueron positivas en 15 enfermos (65%), pero sólo en uno de los pacientes las dos muestras resultaron negativas (4.3%).

Además, en 7 de estos casos sólo la muestra de materia fecal fue positiva y no hubo casos en los que únicamente la muestra de saliva haya resultado positiva.

En los pacientes con otras infecciones localizadas, los resultados de la PCR fueron positivos tanto en la saliva como en la materia fecal en 4 de 12 casos (un caso de infección neurológica, uno de uveítis, otro de endocarditis y otro de infección pulmonar) y negativos en ambas muestras también en 4 casos (uno de infección neurológica y 3 de endocarditis). Además, en 3 de estos pacientes sólo la muestra de materia fecal fue positiva (uno de infección neurológica, uno de uveítis y el caso de la infección de una prótesis de rodilla).

Por otra parte, entre los pacientes sin diagnóstico de enfermedad de Whipple clásica y sin otras infecciones localizadas se identificaron 7 de 299 (2.3%) que portaban *T. whipplei* en la materia fecal mientras que sólo uno de 432 (0.2%) portaba el bacilo en la saliva.

La carga bacteriana media en la materia fecal fue de 5.7×10^5 unidades formadoras de colonias (UFC)/g en el caso de los enfermos, mientras que en los portadores asintomáticos resultó $7.4 \times 10^2 \pm 10^3$ UFC/g.

Es importante mencionar que una carga bacteriana de 10^4 UFC/g de materia fecal se asocia con un valor predictivo positivo del 100%, pero no se logra diagnosticar 6 casos adicionales de enfermedad de Whipple clásica.

Al analizar la utilidad de otras muestras de fluidos o tejidos corporales para diagnosticar una enfermedad de Whipple se observó que el valor predictivo positivo de la PCR cuantitativa es del 100% en muestras tales como la sangre, el líquido cefalorraquídeo y la orina, y del 97.5% en las muestras de tejido duodenal.

Discusión

El principal inconveniente que existe con la técnica de la PCR es el riesgo de que las muestras de tejidos o fluidos corporales se contaminen en el momento de su obtención, durante el proceso de aislamiento del ADN o bien cuando se está realizando la propia técnica.

Por otra parte, pueden obtenerse resultados falsos negativos de la PCR en los casos en los que existen inhibidores o bien cuando la carga bacteriana de la muestra es reducida, y se han comunicado casos en los cuales la tinción de PAS en las muestras de duodeno fue negativa, pero la técnica de la PCR resultó positiva.

A pesar de todo lo anterior, los autores sostienen que los resultados que comunican son válidos ya que realizaron procedimientos y controles estrictos y cada resultado positivo fue confirmado por la amplificación de una secuencia adicional de ADN.

Los investigadores sostienen que debería considerarse el diagnóstico presuntivo de enfermedad de Whipple clásica cuando la PCR cuantitativa es positiva para *T. whipplei* tanto en las heces como en la saliva, lo cual tiene un valor predictivo positivo del 95.2%. Además, si la carga bacteriana en la materia fecal es $> 10^4$ UFC/g, el valor predictivo positivo es de 100%, y proponen realizar una PCR específica para *T. whipplei* en muestras de intestino delgado, estómago y sangre. Por otra parte, es improbable que exista una enfermedad de Whipple clásica en un paciente con PCR cuantitativa específica negativa en sangre y orina.

Entonces, según los resultados de este estudio, la técnica de la PCR cuantitativa en materia fecal y en saliva podría ser un método no invasivo para identificar a aquellos pacientes en quienes se deberían realizar más estudios para confirmar el diagnóstico de enfermedad de Whipple.

En el caso de las infecciones localizadas, la PCR cuantitativa en la materia fecal y en la saliva no es eficiente y las muestras a analizar dependen de las manifestaciones clínicas del

paciente; además, en estos casos, aún no se sabe si presentarán lesiones gastrointestinales en el futuro o nunca lo harán, aunque debería considerarse la posibilidad de que en una etapa inicial de la enfermedad las lesiones gastrointestinales sean leves y no continuas y, por lo tanto, difíciles de diagnosticar.

En cuanto a la infección neurológica, la PCR del líquido cefalorraquídeo es muy específica pero poco sensible, por lo cual en los casos en los que los resultados son negativos y existe una imagen sugerente de una lesión en los estudios por imágenes, puede obtenerse una biopsia cerebral.

En el caso de la endocarditis debería realizarse la PCR en una muestra de sangre, aunque debe tenerse en cuenta que la sensibilidad es baja y que esto podría atribuirse a la presencia de inhibidores en el plasma y a la baja concentración de bacterias circulantes.

Según algunos estudios, la portación asintomática de *T. whipplei* es más frecuente en trabajadores en contacto con aguas servidas (12% a 25%) y en los pacientes con hepatitis o con cirrosis.

De acuerdo con los resultados del presente estudio, entre los sujetos sin diagnóstico de enfermedad de Whipple clásica y sin otras infecciones localizadas se identificaron 7 de 299 (2.3%) que portaban la bacteria en las heces y sólo uno de 432 (0.2%) con portación en saliva.

Con respecto a la portación asintomática de la bacteria en el intestino, se comunica un 0.26% en el presente trabajo y los autores resaltan la importancia de evaluar muestras de tejido gástrico junto con las duodenales ya que otro estudio reciente demostró que esto es de gran utilidad cuando no se logra detectar el germen en el duodeno.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resic.php/103481

3 - Comparación Prospectiva entre la Estadificación Ecoendoscópica, Tomográfica e Histopatológica del Cáncer de la Unión Gastroesofágica

Blackshaw G, Lewis W, Roberts S y colaboradores

University Hospital of Wales, Cardiff, Reino Unido

[Prospective Comparison of Endosonography, Computed Tomography, Next Term and Histopathological Stage of Junctional Oesophagogastric Cancer]

Clinical Radiology 63(10):1092-1098, Oct 2008

Resulta importante el trabajo multidisciplinario para lograr el diagnóstico y tratamiento óptimos de los pacientes con tumores de la unión gastroesofágica.

Las características anatómicas de la unión esofagagástrica limitan la efectividad de la tomografía computarizada (TC) y la ecoendoscopia para determinar el estadio de los tumores localizados en esta región.

La clasificación de Siewert tiene en cuenta los hallazgos endoscópicos y permite identificar tres tipos de tumores según su localización: el tipo I se ubica fundamentalmente por encima de la unión, el tipo II sobre la unión y el tipo III principalmente por debajo de la unión. Esta clasificación es útil para definir el tipo de intervención quirúrgica dado que en los tumores de tipo I se realiza esofagectomía transtorácica o transhiatal mientras que en el caso de los de tipo II y III se

efectúa gastrectomía total con resección transhiatal del esófago distal.

El objetivo del presente estudio fue analizar si existe coincidencia entre la estadificación ecoendoscópica y tomográfica prequirúrgicas con aquella histopatológica posquirúrgica del cáncer de la unión gastroesofágica de los tipos II y III.

Pacientes y métodos

El estudio se realizó durante el período de nueve años comprendido entre 1998 y 2006. Se incluyeron 44 pacientes consecutivos con diagnóstico de adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, realizado por endoscopia y biopsia, de los cuales 18 eran tipo II y 26 del tipo III de la clasificación de Siewert. La edad media de los participantes fue 67 años (de 48 a 79 años) y 38 eran del sexo masculino.

A todos los pacientes se les realizó una TC en su hospital de referencia y luego (dentro de las dos semanas posteriores) una ecoendoscopia en el Hospital Universitario de Gales. Con respecto a la tomografía, todos los pacientes recibieron un medio de contraste soluble en agua y no iónico por vía intravenosa y 500 ml de agua (o tanto como el paciente podía tolerar); es importante mencionar que hasta el 2000 se utilizó la tomografía helicoidal de sección única, la cual fue reemplazada por la tomografía de multidetección a partir de 2001.

Los informes de los estudios tomográficos se realizaron de acuerdo con el sistema de estadificación TNM de 1997; para estadificar los tumores de tipo II se utilizó el sistema del cáncer de esófago y para los de tipo III se usó el del cáncer gástrico.

Los pacientes que no requerían terapia neoadyuvante, y los casos que recibieron quimioterapia o quimiorradioterapia, fueron intervenidos dentro de un plazo de 3 semanas, y entre las 3 y 6 semanas de haber completado estos tratamientos, respectivamente. Un total de 19 sujetos recibieron quimioterapia neoadyuvante, de los cuales 9 presentaban un tumor de tipo II y 10 tenían un tumor de tipo III; a todos estos pacientes se les efectuó una nueva tomografía prequirúrgica.

Con respecto a los procedimientos quirúrgicos, se realizó la esofagectomía de Ivor Lewis en 22 casos, la esofagectomía transhiatal en 18 casos y una laparotomía exploratoria en los 4 casos restantes.

Los hallazgos tomográficos y ecoendoscópicos prequirúrgicos se compararon con los resultados del estudio histopatológico posoperatorio.

Resultados

Al analizar el estadio tumoral (T) de los tumores de tipo II, la coincidencia entre la TC y la histopatología fue moderada mientras que entre esta última y la ecoendoscopia fue muy buena. Es importante mencionar que en aquellos casos en los cuales había concordancia entre los resultados de la TC y de la ecoendoscopia la coincidencia con la histopatología fue superior.

En cuanto a los tumores de tipo III, existió poca coincidencia entre la TC o la ecoendoscopia y la histopatología con respecto al estadio; en los casos en los cuales los resultados de la TC y de la ecoendoscopia eran concordantes, la coincidencia con la estadificación histopatológica no resultó superior.

Al analizar el grado de compromiso ganglionar (N) de los tumores de tipo II, la coincidencia entre la TC y la histopatología fue razonable mientras que entre la ecoendoscopia y la histopatología fue muy buena; en los casos en los cuales los resultados de la TC y de la ecoendoscopia concordaban, la coincidencia con la histopatología fue muy buena.

En lo que se refiere a los tumores de tipo III, la coincidencia con respecto al compromiso ganglionar entre la TC y la histopatología resultó escasa en tanto que entre esta última y la ecoendoscopia fue razonable; en los casos en los cuales los resultados de la TC y de la ecoendoscopia fueron concordantes, la coincidencia con la histopatología no resultó superior.

Cuando se analizó la influencia de la neoadyuvancia en la determinación del estadio tumoral realizada mediante ecoendoscopia, los autores observaron que el grado de concordancia entre esta técnica y la histopatología fue muy bueno en los pacientes con tumores de tipo II que no habían recibido quimioterapia y bueno en los que habían recibido este tratamiento; en el caso de los tumores de tipo III, el grado de concordancia entre la ecoendoscopia y la histopatología fue escaso tanto en quienes recibieron quimioterapia como en los que no lo hicieron.

En cuanto a la influencia de la neoadyuvancia en la determinación del compromiso ganglionar de los tumores de tipo II, el grado de concordancia entre la ecoendoscopia y la histopatología fue muy bueno en quienes no recibieron ese tratamiento y moderado en quienes sí lo recibieron; en el caso de los tumores de tipo III, la concordancia fue razonable en quienes recibieron quimioterapia y escasa en aquellos pacientes que no recibieron esta terapéutica.

Discusión

Los resultados del presente estudio indican que la determinación del estadio tumoral y del compromiso ganglionar en los pacientes con tumores de tipo II de la clasificación de Siewert es más exacta con la ecoendoscopia que con la TC, pero en el caso de los tumores de tipo III, ambas técnicas presentan dificultades.

Varios estudios previos también demostraron la dificultad para lograr una estadificación adecuada de los tumores de la unión gastroesofágica.

Con respecto a la TC, si bien no es un buen método para identificar cada una de las capas de la pared esofágica, permite distinguir si un tumor se localiza en el espesor de la pared del esófago o se extiende fuera de ella; la exactitud global de este método para determinar el estadio tumoral es del 51% al 64%, pero existen datos según los cuales estas cifras son del 15% al 40% en el caso de los tumores de la unión gastroesofágica. En cuanto a la ecoendoscopia, su exactitud global para determinar el estadio tumoral es del 73% al 95%.

Si lo que se quiere determinar es el compromiso ganglionar, la tomografía tiene una exactitud que varía entre el 48% y el 74%, pero estos valores son del 33% al 58% en las series que incluyen tumores tanto del esófago inferior como de la unión.

La ecoendoscopia tiene una exactitud global del 50% al 88% para determinar el compromiso ganglionar y no varía demasiado en las series que incluyen tumores del esófago inferior y de la unión (73% al 80%).

Los autores reconocen que la principal limitación de este estudio es la variabilidad en los equipos de TC utilizados. Además, plantean que en algunos casos la TC y la ecoendoscopia no pueden diferenciar el tejido tumoral de los cambios producidos por quimioterapia tales como la fibrosis y que es por este motivo que el grado de concordancia observado entre la ecoendoscopia y la histología es mayor en los pacientes que no recibieron este tratamiento.

Por otra parte, sostienen que debe tenerse en cuenta que el tamaño de los tejidos se reduce cuando éstos se fijan en formol.

Finalmente, los investigadores sostienen que el número de sujetos incluidos en el estudio no resulta importante, porque en la mayoría de los pacientes los tumores de la unión esofagagástrica se diagnostican cuando la enfermedad está avanzada y no tiene indicación quirúrgica.

Los autores concluyen que la TC y la ecoendoscopia son estudios que se complementan y resaltan la importancia del trabajo multidisciplinario para lograr un diagnóstico y un tratamiento óptimo de los pacientes con tumores de la unión gastroesofágica.

 Información adicional en www.sicisalud.com/data/resiic.php/103476

4 - Efecto de los Factores de Riesgo Metabólico en la Evolución Natural de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico

Lee Y, Yen A, Chen T y colaboradores

National Taiwan University, Taipei, Taiwán (Republica Nacionalista China)

[The Effect of Metabolic Risk Factors on the Natural Course of Gastro-Oesophageal Reflux Disease]

Gut 58(2):174-181, Feb 2009

Cuantificación del efecto de los factores de riesgo metabólico en las tasas de aparición, progresión y regresión de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

La evolución natural de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) aún no se conoce completamente. Algunos autores plantean que existen tres tipos de ERGE (la enfermedad no erosiva, la forma erosiva y el esófago de Barrett) y sostienen que la respuesta al tratamiento de cada uno de ellos es muy diferente. Por el contrario, otros expertos piensan que la ERGE es una entidad cuyas manifestaciones clínicas van desde la forma no erosiva hasta el esófago de Barrett y sostienen que puede observarse tanto la progresión de una forma no erosiva a la esofagitis como la regresión en el sentido inverso.

Varios autores comunicaron que la obesidad puede modificar la dinámica de la unión gastroesofágica y que es uno de los múltiples factores involucrados en la producción de ERGE. El principal objetivo del presente estudio fue cuantificar el efecto de los factores de riesgo metabólico en las tasas de aparición, de progresión y de regresión de la ERGE.

Métodos

Los pacientes que participaron del estudio fueron seleccionados de una población de individuos que habían formado parte de un programa de promoción de la salud del Hospital Universitario Nacional de Taiwán en cuyo contexto se les había realizado una evaluación clínica, análisis de laboratorio, radiografía de tórax, ecografía del abdomen y endoscopia digestiva alta.

Se incluyeron aquellos pacientes que tenían, al menos, dos endoscopias y se excluyeron todos los enfermos que habían recibido tratamiento con drogas inhibitoras de la secreción ácida durante los 4 meses previos a la primera endoscopia así como los gastrectomizados y aquellos con diagnóstico de cáncer.

Los participantes respondieron un cuestionario con el propósito de aportar información sobre sus hábitos y sus historias médicas. Se consideró que el paciente presentaba síntomas de ERGE cuando manifestaba la presencia de pirosis o de regurgitaciones ácidas o ambas, al menos una vez por semana y durante los últimos 3 meses.

Se evaluó la presencia de los distintos factores de riesgo metabólico mediante la determinación del índice de masa corporal (IMC), la circunferencia de la cintura, la presión arterial, la glucemia, el colesterol total, el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y los niveles de triglicéridos y de ácido úrico en el plasma.

Se consideró que un paciente tenía síndrome metabólico cuando presentaba 3 o más de los siguientes criterios: circunferencia de la cintura > 90 cm en el caso de los hombres y > 80 cm en el de las mujeres, niveles de triglicéridos de al menos 150 mg/dl, HDLc < 40 mg/dl, presión arterial mayor o igual a 130/85 mm Hg y glucemia de 110 mg/dl o más.

En cuanto a la endoscopia, se tuvo en cuenta la clasificación de Los Angeles que define 4 grados de esofagitis (A, B, C y D), aunque para el estudio se consideraron tres grupos de pacientes: con enfermedad por reflujo no erosiva, con esofagitis de grado A-B y con esofagitis de grado C-D.

Se utilizó el modelo de Markov, el cual se basa en 3 estados de la ERGE, de manera tal que la enfermedad no erosiva es el estado 1, la esofagitis de grado A-B es el estado 2 y la esofagitis de grado C-D es el estado 3, y considera la progresión del estado 1 al 2 y del 2 al 3 así como la regresión del 3 al 2 y del 2 al 1.

Resultados

En un total de 19 812 individuos se realizó endoscopia digestiva alta (entre junio de 2003 y diciembre de 2006), de los cuales se seleccionaron los 3 669 que tenían al menos 2 exámenes. La edad promedio de los pacientes fue de 56.3 años y el IMC medio de 24.1 kg/m².

El 11.3% de los participantes manifestó que presentaba síntomas de ERGE y la tasa de prevalencia de la esofagitis erosiva fue del 16.4%. Treinta pacientes (0.15%) fueron excluidos del estudio por considerarse consumidores crónicos (durante períodos mayores de 4 meses) de inhibidores de la bomba de protones o de antagonistas de los receptores H₂.

En los pacientes se realizaron hasta 4 endoscopias y se determinaron 4 períodos: el 1 (comprendido entre la endoscopia inicial y la segunda) con una duración media de 528 días, el 2 (entre la segunda endoscopia y la tercera) cuya duración media fue de 392 días y el 3 (entre la tercera endoscopia y la cuarta) cuya duración fue de 352 días. Hubo 3 669 transiciones en el período 1, 1 401 en el período 2 y 336 en el 3. Las tasas de transición de la enfermedad no erosiva a la esofagitis erosiva fueron 12.2%, 14.9% y 17.9%.

El riesgo de progresión de la esofagitis de grado A-B a grado C-D aumentó de 5.6% en el período 1 a 15.4% en el período 3 mientras que su probabilidad de regresión a la enfermedad no erosiva disminuyó de 42.5% en el período 1 a 34.6% en el período 3. Ningún paciente con esofagitis de grado C-D presentó regresión.

Las tasas de progresión anual de la enfermedad no erosiva a la esofagitis de grado A-B y de ésta a la esofagitis de grado C-D fueron 0.151 y 0.079 por individuo por año, respectivamente, mientras que la tasa de regresión de la esofagitis de grado A-B a la enfermedad no erosiva fue 0.481.

El modelo utilizado en este estudio permite proyectar que, después de un lapso de 10 años, el 68% de los pacientes con enfermedad no erosiva en la primera endoscopia

permanecerá sin esofagitis mientras que el 19% y el 13% progresarán a una esofagitis de grado A-B y C-D, respectivamente.

En cuanto a los pacientes con esofagitis de grado A-B en la endoscopia inicial, el modelo proyecta que el 60% presentará regresión, el 17% permanecerá con el mismo grado de esofagitis y el 23% progresará a una esofagitis de grado C-D después de un período de 10 años.

Al analizar los factores que modifican la evolución natural de la ERGE se observó que el sexo masculino y el IMC mayor o igual a 27 kg/m² aumentan la probabilidad de que la enfermedad no erosiva progrese a la erosiva. Además, los individuos fumadores y aquellos que consumen cantidades importantes de alcohol tienen un riesgo significativo de enfermedad erosiva.

En los sujetos que presentan factores de riesgo metabólico la probabilidad de progresión de la enfermedad no erosiva a la erosiva es mayor y la de regresión en el sentido inverso es menor. Se observó también que el uso de inhibidores de la secreción ácida durante períodos cortos aumenta la probabilidad de que una enfermedad erosiva regrese a una no erosiva.

Discusión

De acuerdo con los resultados del presente estudio, la lesión de la mucosa esofágica es un proceso dinámico en el tiempo y el factor que más modifica la evolución natural de la ERGE es el sexo. En cuanto a la obesidad, existen estudios que sugieren que este factor aumenta significativamente el riesgo de presentar síntomas de ERGE, esofagitis erosiva, esófago de Barrett y adenocarcinoma del esófago.

En esta investigación se observó que existe una asociación entre varios de los factores de riesgo metabólico y la progresión acelerada (o la regresión atenuada) de la ERGE. Se presume, entonces, que una mujer delgada que no fuma ni consume alcohol y que presenta una enfermedad no erosiva, puede permanecer en ese estado durante mucho tiempo y no progresar a una enfermedad erosiva; por el contrario, un hombre obeso, fumador y consumidor de alcohol, muy probablemente progresará a una enfermedad erosiva.

La identificación de los factores asociados con la progresión y con la regresión de la ERGE permite realizar un tratamiento individualizado en cada caso. Si el médico detecta que el paciente presenta factores asociados con la progresión de la enfermedad, podría recomendar ciertos cambios en los hábitos (tales como la reducción del peso corporal y el cese del consumo de alcohol y de tabaco), realizar endoscopias de pesquisa y administrar el tratamiento farmacológico adecuado.

Los autores sostienen que los resultados del estudio merecen tenerse en cuenta ya que el número de pacientes es importante y porque se incluyeron tanto sujetos con enfermedad no erosiva como enfermos con esofagitis, tanto sintomáticos como asintomáticos, por lo cual consideran que representan todo el espectro de la enfermedad. Los investigadores sostienen, además, que todos los endoscopistas realizaron el mismo entrenamiento y esto, sumado al hecho de agrupar los grados de esofagitis A y B por un lado y C y D por el otro, disminuye la variabilidad interobservador.

Por otra parte, se reconoce la ausencia de datos referidos a la infección por *Helicobacter pylori* en los pacientes estudiados y se plantea que la exclusión de los enfermos que habían consumido inhibidores de la secreción ácida durante más de 4 meses no permite generalizar el modelo utilizado.

5 - El Uso de Estatinas y el Riesgo de Colectomía en las Mujeres

Tsai C, Leitzmann M, Willett W, Giovannucci E

University of Kentucky Medical Center, Lexington; National Institutes of Health, Bethesda; Harvard Medical School and Brigham and Women's Hospital, Boston, EE.UU.

[*Statin Use and the Risk of Cholecystectomy in Women*]

Gastroenterology 136(5):1593-1600, May 2009

Las estatinas reducirían el riesgo de colectomía en las mujeres, probablemente por la disminución de la secreción biliar de colesterol y la consecuente menor litogénesis.

La litiasis biliar es una causa frecuente de morbilidad digestiva que requiere internación. En los EE.UU. se efectúan más de 800 000 colectomías por año. En Occidente, la mayor parte de los litos son de colesterol y en su patogenia intervienen múltiples factores, entre ellos, la hipersecreción biliar de colesterol. Las drogas hipolipemiantes actúan modificando la composición de la bilis. Se ha demostrado que las estatinas reducen la secreción biliar de colesterol independientemente de la inhibición de su síntesis a nivel celular. Además, pueden aumentar el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad y disminuir los triglicéridos plasmáticos con lo que se reduce el riesgo litogénico. Estas drogas son capaces de disminuir el índice de saturación de colesterol de la bilis duodenal en los seres humanos y de evitar la formación de cálculos en los animales. Estas observaciones, opinan los autores, sugieren que las estatinas podrían reducir la litogenicidad de la bilis; sin embargo, advierten, los estudios al respecto han obtenido resultados discordantes.

En este trabajo, los investigadores analizaron la relación entre el uso de dichas drogas y la aparición de litiasis biliar en una cohorte numerosa de los EE.UU.

Materiales y métodos

Las pacientes que ingresaron a la investigación provenían del *Nurses' Health Study*, un estudio prospectivo iniciado en 1976 que incluye 121 700 enfermeras de 30 a 55 años que completaron un cuestionario sobre antecedentes clínicos, características del estilo de vida y litiasis biliar. Se solicitó a las participantes completar cuestionarios de seguimiento cada 2 años para actualizar sus datos e informar sobre la aparición de enfermedades. Fueron utilizados para el análisis, 2 períodos de seguimiento.

En 2000 se tomó en cuenta en forma retrospectiva hasta 1994 la exposición a estatinas. La incidencia de colectomías fue analizada en forma prospectiva de 2000 a 2004. Además, se analizó la exposición a drogas hipolipemiantes entre 1994 y 2004.

En cada período bianual de seguimiento se excluyeron las mujeres que informaron una enfermedad biliar o una colectomía, las que refirieron una ingesta calórica por fuera del intervalo de 600-3 500 kcal/día, aquellas cuyos cuestionarios estuvieran incompletos y las participantes en las que se hubiera diagnosticado cáncer. Quedaron para el análisis retrospectivo del uso de estatinas 53 611 mujeres y para la evaluación prospectiva de hipolipemiantes, 56 956 casos.

Las participantes fueron consultadas en 2 000 si utilizaban regularmente estatinas y se les pidió que especificaran por cuánto tiempo las habían tomado en períodos de 2 años hasta un total de 6. Se definió como consumidoras actuales a aquellas mujeres que estaban recibiendo durante dicho año.

En los cuestionarios bianuales completados por la cohorte prospectiva, se interrogó a las participantes sobre el uso de estatinas y de otras drogas hipolipemiantes (el 93% de las drogas utilizadas con ese propósito en esta cohorte fueron las estatinas). Se consideraron consumidoras actuales de drogas hipolipemiantes quienes estaban recibiendo al completar el cuestionario bianual y ex consumidoras aquellas que ya no las utilizaban al llenar el formulario. Se calculó así la duración de la toma de las drogas sumando los períodos de 2 años en los que el uso fue informado como actual.

La información dietaria se derivó de un cuestionario semicuantitativo de 131 ítem sobre frecuencia de comidas durante el año previo. También consignaron cada 2 años, su peso corporal, el hábito de fumar, el uso de otros fármacos y las actividades físicas que realizaban.

Las participantes fueron interrogadas sobre el antecedente y la fecha de realización de colectomías en cada cuestionario bianual a partir de 1980. Los investigadores aclaran que eligieron la colectomía como objetivo primario dado que su principal indicación es la litiasis biliar sintomática. Efectuaron un estudio de validación en 50 participantes en las que corroboraron el dato referido con lo consignado en las historias clínicas.

Se analizó la distribución de los factores de riesgo para enfermedad litiasica y las características demográficas de la cohorte en relación con la exposición a drogas hipolipemiantes. También se evaluó la relación entre el uso actual de estatinas y la necesidad de realizar una colectomía en comparación con las mujeres no consumidoras de la droga.

En el análisis multivariado se ajustó por los siguientes factores de riesgo: edad, tiempo de seguimiento, índice de masa corporal al inicio del estudio, cambios en el peso en los períodos de seguimiento, número de embarazos, uso de anticonceptivos orales o de terapia de reemplazo hormonal, actividad física, número de cigarrillos consumidos, uso de diuréticos y de AINE, ingesta calórica total y como fibra, proteínas y carbohidratos, consumo de alcohol, café y de distintos tipos de grasas.

Resultados

De acuerdo con los cuestionarios del año 2 000, las consumidoras actuales de estatinas presentaron, en relación con las no consumidoras, las siguientes características: mayor prevalencia de diabetes, mayor peso corporal, menor actividad física, mayor consumo de cigarrillos, mayor consumo de proteínas, carbohidratos y fibras pero menor ingesta de alcohol, café y ácidos grasos saturados. Las consumidoras de estatinas también informaron mayor uso de diuréticos, de anticonceptivos orales y de terapias de reemplazo hormonal pero menor consumo de aspirinas.

Entre las participantes consumidoras de estatinas se documentaron 2 479 colectomías durante 305 197 personas-año de seguimiento entre 1994 y 2000. El riesgo relativo de colectomía fue de 0.96 en las consumidoras actuales. Esta asociación fue reforzada después de efectuarse los ajustes por los factores de riesgo (riesgo relativo 0.82).

En comparación con las mujeres no consumidoras de estatinas, las que las habían consumido por menos de 2 años tuvieron un riesgo relativo de 0.83 y las que las recibieron por más de 2 años, de 0.81.

Al agregar al análisis los datos del estudio prospectivo (2000 a 2004), el riesgo de ser sometidas a colectomía fue de 0.88 en las consumidoras de estatinas. En el análisis de drogas hipolipemiantes durante 511 411 personas-año

de seguimiento se identificaron 3 420 casos de colecistectomía entre 1994 y 2004.

En comparación con las no consumidoras, el riesgo relativo de las consumidoras actuales fue de 1.04. Este riesgo fue independiente de la duración de la exposición a las drogas. La asociación inversa entre el uso actual de estatinas y el riesgo de colecistectomía persistió aun cuando se consideraron los distintos factores de riesgo en el análisis multivariado.

Entre las mujeres diabéticas, la duración del uso de estatinas se correlacionó con el riesgo de colecistectomía: el riesgo para las que las recibieron por menos de 2 años fue de 0.67 y para quienes las tomaron por un mayor lapso, de 0.25.

Los autores especulan que el hecho de que las participantes fueran enfermeras, y que por lo tanto tuvieran un comportamiento más proclive a la consulta, podría haber sesgado los resultados. Por tal motivo, excluyeron del análisis a aquellas pacientes que no habían concurrido a un control periódico entre 1992 y 1994. Sin embargo, el riesgo relativo de colecistectomía entre las consumidoras de estatinas en comparación con las no consumidoras continuó siendo significativo (0.78).

Discusión

En este trabajo, efectuado en una cohorte numerosa de mujeres, el uso de estatinas se asoció con un riesgo reducido de colecistectomía. Esta asociación inversa no pudo ser explicada por ningún factor de confusión. Por el contrario, el ajuste por las variables de estilo de vida y dietarias reforzó la asociación. Cabe la posibilidad de que existan factores desconocidos, no considerados en este análisis y asociados al uso de estatinas, que podrían haber afectado la asociación inversa; por ejemplo, la condición socioeconómica. Sin embargo, la población incluida fue homogénea en cuanto a educación y ocupación.

Este trabajo, dicen los autores, tiene a su favor el gran número de pacientes que participaron, el prolongado seguimiento y la amplia información referida a factores adicionales de riesgo.

Ciertos estudios clínicos y experimentales han sugerido que las estatinas, además de disminuir el riesgo cardiovascular por la reducción del colesterol sérico, podrían tener otros efectos beneficiosos. Su principal aplicación en los trastornos hepatobiliares sería la prevención de la formación de cálculos. Se ha observado que estas drogas pueden reducir la secreción biliar de colesterol, en forma independiente de su síntesis. Otro posible mecanismo involucrado en la reducción de la litogénesis sería la inhibición de la nucleación de los cristales de colesterol. El análisis de los distintos trabajos disponibles sobre los efectos de las estatinas en la enfermedad litiasica no arroja resultados concluyentes.

Otro efecto de las estatinas en investigación está relacionado con el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina. Un estudio controlado reciente demostró que la atorvastatina y la simvastatina mejoraron la resistencia a la insulina en pacientes ancianos con diabetes tipo 2. Dado que la aparición de cálculos se ha relacionado con la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina, el efecto beneficioso de las estatinas observado en las pacientes diabéticas de este trabajo podría estar mediado por la mejoría de la insulinorresistencia.

Los investigadores reconocen algunas limitaciones del estudio como la falta de información sobre las dosis de las drogas hipolipemiantes recibidas y el haber considerado períodos de exposición de 2 años, por lo que no pudieron

determinar el efecto sobre el riesgo de colecistectomía con exposiciones más cortas a las drogas.

En conclusión, en este trabajo se ha observado que el uso de estatinas podría reducir el riesgo de colecistectomía en las mujeres. Los investigadores sugieren que serían necesarios nuevos estudios, especialmente en pacientes diabéticos, para confirmar los resultados.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/106162

6 - Niveles Elevados de Alanina Aminotransferasa y Gamma-Glutamiltranspeptidasa y Mortalidad en la Población Estadounidense

Ruhl C, Everhart J

Social & Scientific Systems, Inc, Silver Spring; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, EE.UU.

[Elevated Serum Alanine Aminotransferase and γ -Glutamyltransferase and Mortality in the United States Population]

Gastroenterology 136(2):477-485, Feb 2009

Los niveles elevados de ALT se relacionan con mayor mortalidad por enfermedad hepática y los de GGT con mayor mortalidad por cualquier causa y por patología hepática, cardiovascular, cáncer y diabetes.

La enzima alanina aminotransferasa (ALT) es considerada un marcador específico de enfermedad hepática crónica; algunos estudios han señalado una relación entre sus niveles elevados y mayores tasas de mortalidad por cualquier causa; sin embargo, hay pocos que se hayan enfocado en las tasas de mortalidad por causas específicas.

En cuanto a la gamma-glutamyltranspeptidasa (GGT), se la asocia con esteatosis hepática alcohólica y no alcohólica, enfermedad colestásica, e inducción secundaria de drogas como la fenitoína. Al tratarse de una enzima epitelial muy extendida responsable del catabolismo del glutatión extracelular, ha sido asociada con alta mortalidad de cualquier causa, con incidencia y mortalidad por enfermedad cardiovascular (ECV), neoplasias y diabetes (DBT).

Los autores de este artículo utilizaron los datos del NHANES III (*Third National Health and Nutrition Examination Study*), un estudio prospectivo basado en una amplia muestra de la población estadounidense, para analizar si los niveles elevados de ALT y GGT se asocian con mayores tasas de mortalidad global y por causas específicas. La inclusión de múltiples variables en el NHANES III permitió que también investigaran los potenciales factores de confusión para la mortalidad.

Métodos

El NHANES III tuvo lugar entre 1988 y 1994 y consistió en una entrevista, un examen físico y análisis de laboratorio realizados sobre una población civil con edad mayor de 2 meses, con sobrerrepresentación de pacientes mayores, de

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

raza negra no hispanos y mexicano-americanos. De los 23 258 participantes de 20 años o más, 16 573 (71%) fueron evaluados en un centro médico móvil. Para el análisis primario se excluyó a los pacientes con hepatitis B (diagnóstico por antígeno de superficie) y hepatitis C (por anticuerpos para hepatitis C) (n = 453); aquellos sin datos disponibles acerca de estas entidades (n = 1 047), o sobre niveles de ALT (n = 112) o datos sobre mortalidad (n = 11). La muestra total para el análisis de los niveles de ALT comprendió a 14 950 pacientes, y el de los de GGT, 11 630 (los 3 320 menos corresponden a participantes incluidos en el NHANES III antes de que se realizaran las determinaciones de GGT). Se consideraron como anormales los niveles de ALT > 30 U/l en hombres y > 19 U/l en mujeres, y los de GGT > 51 U/l en hombres y > 33 U/l en mujeres.

Los participantes recibieron seguimiento hasta el 31 de diciembre de 2000 por medio de un cruceamiento entre los resultados de NHANES III y los registros del *National Death Index* referidos al estado vital y causas de muerte. Se evaluó la mortalidad por cualquier causa y específica por ECV, DBT, enfermedad hepática, neoplasias y otras. Las muertes por neoplasias hepáticas (n = 13) se incluyeron en la categoría de neoplasias. Los datos recogidos al inicio del estudio en base a factores considerados como relacionados con los aumentos de las enzimas hepáticas y la mortalidad incluyeron covariables para el análisis multivariado como edad, sexo, origen étnico (no hispanos de raza blanca, no hispanos de raza negra, mexicano-americanos), grado de escolaridad (< 12, 12 y > 12 años), hábito de fumar (< 1 paquete/d y 1 o más paquetes/d), consumo de alcohol (nulo, anterior, < 1 medida/d, 1 a 2 medidas/d o > 2 medidas/d), DBT, actividad física, consumo de cafeína, índice de masa corporal (IMC), circunferencia de cadera y de cintura, presión arterial, hemoglobina glucosilada, colesterol total (CT) y colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc), saturación de transferrina y proteína C-reactiva (0 a 0.3 y > 0.3).

Los análisis se realizaron separadamente para ALT y GGT. Se calcularon los *hazard ratios* (HR) para mortalidad por medio del análisis de regresión proporcional de Cox. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

ALT

La prevalencia de niveles altos de ALT fue de 13.5% ($\pm 0.77\%$); los sujetos involucrados eran más jóvenes y mayormente mexicano-americanos, obesos, diabéticos, fumadores leves, con menor actividad física y con tendencia a la distribución central de grasa; presentaban niveles de CT, presión diastólica, saturación de transferrina y proteína C-reactiva más elevados y niveles de HDLc y consumo de cafeína más bajos. No hubo diferencias en las demás variables.

La duración media del seguimiento de los 14 950 participantes fue de 8.8 años (entre 0.02 y 12.1). La mortalidad acumulada de cualquier causa fue de 13.9% (2 189 muertes) a los 12 años. El 4.2% (665) se debió a ECV, 4.2% (499) a neoplasias, 0.44% (69) a DBT, 0.13% (34) a enfermedad hepática y 5.5% (92) a otras causas. La mortalidad acumulada sin ajustar por cualquier causa, salvo la DBT y enfermedad hepática, fue más baja dada la menor edad de las personas con ALT elevada. Luego de realizados los ajustes por edad y por otros factores, los niveles de ALT no se asociaron con mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa. Lo mismo sucedió con la mortalidad por ECV y neoplasias.

Para la DBT, la mortalidad fue más alta en aquellos sujetos con ALT elevada. Luego de los ajustes por edad, la ALT elevada se asoció con un riesgo 3 veces mayor de mortalidad en esta entidad ($p = 0.012$); de hecho, la actividad de la ALT se

relacionó con DBT desde el inicio del estudio. Luego de realizados los ajustes por múltiples factores, salvo por glucemia inicial, esta tendencia se mantuvo, pero sin ser estadísticamente significativa (HR, 2.4; intervalo de confianza [IC] 95%, 0.65-9.1). La glucemia inicial no fue incluida en el análisis multivariado debido a la escasa cantidad de muertes por DBT con glucemias alteradas; sin embargo, en un modelo ajustado sólo por dicho valor, los niveles de ALT no se relacionaron con la mortalidad por DBT (HR, 0.99; IC 95%, 0.44-2.2; $p = 0.99$).

Para la enfermedad hepática, la mortalidad acumulada fue mayor en los individuos con ALT elevada; luego de realizados los ajustes por edad, dichos niveles se asociaron con un riesgo 11 veces mayor de mortalidad por enfermedad hepática ($p < 0.01$); después de los ajustes por factores adicionales, el riesgo fue > 8 veces más elevado ($p = 0.003$). Si se definía la mortalidad por enfermedad hepática en base a cualquiera de las múltiples causas registradas en los certificados de defunción más que en la causa desencadenante solamente, la cantidad de fallecidos fue de 66. La mortalidad acumulada fue mayor en los pacientes con ALT elevada (0.85%) en comparación con los restantes (0.25%). En el análisis ajustado por edad el aumento de esta enzima se asoció con un riesgo 5 veces mayor de mortalidad por enfermedad hepática (HR, 5.3; IC 95%, 1.9-15.3; $p = 0.002$), y se redujo levemente en los análisis multivariados (HR, 4.8; IC 95%, 1.7-13.6; $p = 0.004$).

Los autores llevaron a cabo análisis de sensibilidad para evaluar el poder de los hallazgos. A tal fin, excluyeron a los consumidores de alcohol (n = 2 454), lo cual se asocia con niveles más altos de ALT; los resultados confirmaron la asociación con mayor mortalidad por enfermedad hepática. Realizaron además análisis discriminados por sexo y no encontraron diferencias, salvo en la mortalidad por DBT en las mujeres en el caso de ajuste por edad. Reiteraron las investigaciones teniendo en cuenta valores de corte más altos (> 40 U/l en hombres y > 31 U/l en mujeres) de ALT y, bajo estas condiciones, no hallaron relación con la mortalidad por DBT. Sin embargo, el número de muertes por esta causa fue escaso. Al considerar los logaritmos de ALT (log ALT), la única diferencia señalada fue una relación inversa con la mortalidad por cualquier causa y por ECV. Finalmente, volvieron a incluir a los 552 participantes excluidos por hepatitis B o C, con poco efecto sobre los resultados, salvo la asociación de ALT elevada con mortalidad por cualquier causa al realizar los ajustes por edad.

GGT

La prevalencia de GGT elevada fue de 13.2% ($\pm 0.61\%$). Se trataba de personas de más edad, de raza negra no hispanos, con menos años de escolaridad y presión arterial sistólica más alta. Se señaló una asociación negativa con el consumo de cafeína y positiva con el de alcohol, más fuertes que en el caso de los niveles de ALT. La GGT, también en comparación con la ALT, se relacionó más con las tasas de mortalidad por cualquier causa y por causas específicas. El riesgo de la primera fue 60% más alto en el análisis ajustado por edad, no así en el análisis multivariado. El mayor riesgo también se señaló con respecto a la mortalidad por ECV (HR, 1.5; IC 95%, 1.05-2) ajustada por edad, pero no en el análisis multivariado (HR, 1.3; IC 95%, 0.8-2). El riesgo de mortalidad por neoplasias asociada con GGT alta fue 50% mayor. En el caso de la mortalidad por DBT, el riesgo fue casi 5 veces más alto (más de 3 veces en el análisis multivariado, sin considerar las glucemias iniciales). Al igual que con la ALT, los niveles de GGT se asociaron con DBT inicial.

El aumento de GGT se asoció con un riesgo 19 veces mayor ($p < 0.001$) de enfermedad hepática en el análisis ajustado por

edad. Al realizar los ajustes por factores adicionales, el riesgo fue 13 veces mayor ($p = 0.004$). Si se definía la mortalidad por enfermedad hepática en base a cualquiera de las múltiples causas registradas en los certificados de defunción más que a la causa desencadenante solamente, la cantidad de fallecidos fue 39. La mortalidad acumulada entre los pacientes con GGT elevada fue más alta (1.4%) que en los restantes (0.15%). El riesgo de mortalidad por enfermedad hepática en el análisis ajustado por edad resultó más de 11 veces mayor (HR, 11.4; IC 95%, 4-35.8; $p < 0.001$) y no se modificó en el análisis multivariado (HR, 11.4; IC 95%, 4-33.1; $p < 0.001$).

Respecto de los análisis de sensibilidad, luego de excluir 1 821 consumidores de alcohol, se reforzó la asociación con la mortalidad por enfermedad hepática, no así las demás. En el análisis con log GGT, los hallazgos no se modificaron salvo en el caso de la asociación con neoplasias. Cuando se incluyeron los 419 sujetos con hepatitis B o C, la relación con la enfermedad hepática se mantuvo.

Discusión

Los autores señalan como hallazgo principal respecto de los niveles de ALT su falta de asociación con la mortalidad global o por ECV. Los resultados de los pocos estudios previos fueron contradictorios o poco concluyentes por problemas de diseño. Remarcan como llamativa la relación inversa observada con la mortalidad global o por ECV al usar como variable continua el log ALT; en este caso el análisis incluyó variaciones de ALT dentro del rango de referencia; se desconoce el significado de esta modificación.

El segundo hallazgo digno de mención fue la fuerte asociación de ALT con la mortalidad por enfermedad hepática, aun al excluir a los pacientes con hepatitis viral crónica; el número relativamente pequeño de muertes por enfermedad hepática determinó un IC muy amplio, por lo que el grado de asociación no pudo evaluarse fehacientemente; sin embargo la *American Association for the Study of Liver Disease* respalda el uso de los niveles de ALT como método de pesquisa de hepatopatías en la población general.

No se observó aumento del riesgo de mortalidad por neoplasias. El riesgo de mortalidad por DBT se elevó en función de los niveles de ALT en el análisis ajustado por edad, pero no en el multivariado. Dado que ambas variables se relacionan con glucemias altas los resultados son de difícil interpretación. Estudios previos al respecto tampoco han sido concluyentes.

El riesgo de mortalidad por cualquier causa en relación con el aumento de los niveles de GGT coincide con lo informado en trabajos anteriores aunque no se comprende la razón de ello; se postula una relación de la GGT con el estrés oxidativo. La asociación se mantuvo al excluir del análisis a los consumidores de alcohol. Existen muchos datos que respaldan una relación entre la GGT elevada y un aumento de incidencia y mortalidad por ECV, independientemente de otros factores tradicionales de riesgo cardiovascular. Se ha demostrado que las placas de ateroma presentan actividad de GGT en su interior, tal vez participando de la formación de especies reactivas del oxígeno. En este trabajo no se observó una asociación significativa entre GGT y mortalidad por ECV más allá del HR de 1.3.

La relación entre incrementos de GGT y DBT se ha mencionado con frecuencia; en menor medida también la asociación entre GGT e incidencia y mortalidad por neoplasias. El nexo entre esta enzima y el estrés oxidativo podría explicar estas observaciones, además de la resistencia a la quimioterapia que se señaló en células neoplásicas que la expresan.

Por último, los autores corroboran informes previos sobre la relación entre GGT y lesiones hepáticas, similar a la existente

con los niveles de ALT; pese a esto, la asociación entre GGT y mortalidad por enfermedad hepática se señaló con menos frecuencia. Se observó un alto riesgo de mortalidad por enfermedad hepática independientemente del IMC y del consumo de alcohol. Estos resultados sugieren que la GGT sería un marcador pronóstico adecuado de hepatopatía, pero por el escaso número de muertes registrado, requieren mayor grado de confirmación.

Como limitaciones del NHANES III los autores señalan la falta de biopsias hepáticas y de imágenes de ecografía para evaluar las lesiones hepáticas. El manejo de las muestras podría haber determinado una disminución en la actividad medida de la ALT, lo que habría reducido su asociación con la mortalidad, si bien consideran esto como poco probable. Otra limitación sería la falta de validación de las causas de muerte registradas en los certificados de defunción y, por último, el escaso número de muertes por enfermedad hepática y DBT debido al corto período de seguimiento. Todo esto se compensaría por lo amplio de la muestra, su carácter nacional y la ausencia de sesgos de selección.

Los autores concluyen que en la población estadounidense los niveles elevados de GGT se asocian con la mortalidad por cualquier causa, por enfermedad hepática, neoplasias y DBT, y los altos niveles de ALT, sólo con mortalidad por enfermedad hepática.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/104854

7 - La Escala de Frecuencia de los Síntomas de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico Predice la Necesidad de Agregar Proquinéticos al Tratamiento con Inhibidores de la Bomba de Protones

Miyamoto M, Haruma K, Takeuchi K, Kuwabara M

Prefectural Hiroshima Hospital, Hiroshima; Kawasaki Medical School, Kurashiki, Japón

[Frequency Scale for Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease Predicts the Need for Addition of Prokinetics to Proton Pump Inhibitor Therapy]

Journal of Gastroenterology and Hepatology 23(5):746-751, May 2008

La frecuencia de los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico parece ser útil para determinar cuáles son los pacientes que deberían recibir un tratamiento combinado.

El cuestionario de la escala de la frecuencia de los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (*frequency scale for symptoms of GERD* [FSSG]) fue creado en Japón y consiste en doce preguntas referidas tanto a los síntomas asociados con el reflujo ácido como a aquellos relacionados con las alteraciones de la motilidad.

Los autores analizaron si el puntaje de este cuestionario es útil para determinar cuál es el subgrupo de pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico que debería recibir un tratamiento combinado con un inhibidor de la bomba de protones (IBP) y un proquinético.

Pacientes y métodos

En el presente estudio se incluyeron los sujetos con diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico que

habían consultado por presentar pirosis o regurgitaciones, o ambos síntomas, con una frecuencia de, al menos, dos veces por semana.

No se incluyeron los pacientes que tenían antecedentes de tratamiento para la infección por *Helicobacter pylori*, enfermedades del tubo digestivo superior tales como úlcera o cáncer de estómago y cirugías gástricas. Las mujeres embarazadas tampoco fueron incluidas en el estudio.

Además de responder al cuestionario de la FSSG, en todos los pacientes se realizó una endoscopia digestiva alta y se utilizó la clasificación de Los Angeles para definir el grado de esofagitis. Además, se consideró que los sujetos que no presentaban erosiones en la mucosa esofágica tenían una enfermedad por reflujo no erosiva.

El cuestionario incluye preguntas referidas al reflujo ácido y otras relacionadas con los síntomas causados por la dismotilidad tales como distensión gástrica, pesadez posprandial, plenitud durante la ingesta y eructos.

Otros factores analizados fueron el índice de masa corporal, el consumo de alcohol y tabaco, la constipación sintomática y el uso de drogas antagonistas del calcio. Se consideró que un paciente consumía alcohol si lo hacía, al menos, dos días por semana y sólo se clasificó como fumadores a aquellos que aún continuaban con el hábito, en tanto que los ex fumadores se excluyeron del estudio.

Todos los pacientes fueron tratados con 10 mg por día de rabeprazol durante 12 semanas y luego respondieron nuevamente el cuestionario con el propósito de evaluar ellos mismos los síntomas residuales. Posteriormente, se les solicitó que eligieran una de las siguientes cuatro opciones: 1) satisfacción con el tratamiento y sin necesidad de consumir más drogas, 2) opción por continuar con el IBP, 3) opción de cambiar el IBP por un antagonista de los receptores H₂ y 4) insatisfacción con el tratamiento y con necesidad de recibir una terapia combinada del IBP con un proquinético (5 mg de mosaprida dos veces por día). Los pacientes recibieron el tratamiento elegido durante 12 semanas y luego volvieron a elegir entre las mismas cuatro opciones.

Resultados

Se incluyó un total de 163 pacientes con una edad promedio de 53.1 años, de los cuales 99 eran del sexo femenino. El 31.9% de los enfermos presentaba esofagitis mientras que el resto (68.1%) tenía enfermedad por reflujo no erosiva.

En la semana 12, un total de 21 individuos (12.9%) manifestó estar satisfecho con el tratamiento y no tener necesidad de consumir más drogas, 98 pacientes (60.1%) eligieron continuar con el IBP, 10 enfermos (6.1%) optaron por cambiar el IBP por un antagonista de los receptores H₂ y 34 individuos (20.9%) manifestaron estar insatisfechos con el tratamiento y con necesidad de recibir una terapia combinada con el IBP y un proquinético.

En la semana 24, un total de 50 individuos (30.7%) eligieron la opción 1, 52 (31.9%) la opción 2, 34 (20.9%) la opción 3 y 27 (16.6%) la opción 4.

Los autores observaron que, en la semana 12, el puntaje del cuestionario resultó significativamente más alto en el grupo de pacientes que manifestaron estar insatisfechos con el tratamiento.

Además, según el análisis univariado, otros factores que predijeron la insatisfacción con la monoterapia con un IBP fueron: el sexo, el índice de masa corporal, el consumo de alcohol y la constipación sintomática.

Discusión

Los síntomas típicos de la enfermedad por reflujo gastroesofágico son la pirosis y las regurgitaciones, pero los

síntomas relacionados con las alteraciones de la motilidad también son frecuentes en esta entidad. El objetivo del presente estudio realizado en Japón fue determinar cuáles son los factores que pueden predecir el fracaso de la monoterapia con un IBP para identificar a los pacientes que deberían ser tratados con un IBP combinado con un proquinético.

En esta investigación se utilizó el cuestionario FSSG, el cual es específico para la enfermedad por reflujo y considera tanto los síntomas típicos de la enfermedad como aquellos relacionados con la dismotilidad. El cuestionario es útil para realizar el diagnóstico de la enfermedad y para evaluar la respuesta a los tratamientos administrados.

Los autores observaron que, en la semana 24, el 98.2% de los enfermos manifestaron estar satisfechos con el tratamiento, lo cual sugiere que la combinación de un IBP con un proquinético fue efectiva. De acuerdo con los resultados del presente análisis, los factores que pueden predecir el fracaso de la monoterapia con un IBP son: un alto puntaje del FSSG antes del tratamiento, el sexo femenino, un bajo índice de masa corporal, un bajo consumo de alcohol y la constipación sintomática.

Se considera que la secreción ácida en la población japonesa es menor que en la población occidental; los médicos utilizan un IBP como tratamiento inicial (10 mg por día de rabeprazol, por ejemplo) y no aumentan la dosis de éste sino que lo combinan con otra droga en los casos en que la terapia no resulta satisfactoria.

Un estudio demostró que la terapéutica con 10 mg por día de rabeprazol aumenta el pH gástrico más rápido e inhibe mejor la secreción ácida en un grupo seleccionado de pacientes comparado con 20 mg de omeprazol y con 30 mg de lansoprazol diarios. Además, otra investigación indicó que 10 mg de rabeprazol resultan equivalentes a 20 mg de la misma droga y a 20 mg de omeprazol para prevenir la recaída de la enfermedad por reflujo erosiva.

Hay estudios que demostraron que los proquinéticos tales como la cisaprida y la mosaprida, son útiles para el tratamiento de los pacientes con enfermedad por reflujo, aunque es importante mencionar que la primera no se utiliza desde el año 2000 debido a que provoca arritmias cardíacas graves.

Los proquinéticos afectan favorablemente la farmacocinética de los IBP (que son inestables en medios con pH bajo) ya que evitan su retención en el estómago al estimular el vaciamiento gástrico.

Es importante mencionar que en el presente estudio el agregado del proquinético no sólo mejoró los síntomas relacionados con la dismotilidad sino también la pirosis y las regurgitaciones, y esto podría deberse a que la mosaprida mejoró la farmacocinética del rabeprazol.

Los autores concluyen que la combinación de un IBP con un proquinético resultó efectiva en el grupo de pacientes que manifestaron insatisfacción luego de la monoterapia con el IBP y sostienen que el cuestionario FSSG resultó útil para predecir la necesidad de un tratamiento combinado.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/103512

8 - La Embolización Arterial en la Hemorragia Gastroduodenal Aguda no Tratable Endoscópicamente: Predictores de Resangrado Temprano

Loffroy R, Guiu B, Krausé D y colaboradores

University of Dijon School of Medicine, Dijon, Francia

[Arterial Embolotherapy for Endoscopically Unmanageable Acute Gastroduodenal Hemorrhage: Predictors of Early Rebleeding]

Clinical Gastroenterology and Hepatology 7(5):515-523, May 2009

Investigación acerca del papel de la embolización arterial en la hemorragia gastroduodenal aguda y análisis de los factores de riesgo de resangrado temprano.

Las úlceras gástricas y duodenales causan aproximadamente la mitad de los casos de hemorragia digestiva alta. Si bien la hemorragia se detiene espontáneamente en el 80% de los casos, puede ser persistente o recurrente en el 20% y se observa falta de respuesta al tratamiento farmacológico o endoscópico en el 5%; las opciones terapéuticas disponibles en estos pacientes incluyen la cirugía y la embolización arterial. Esta última es actualmente el tratamiento de primera línea para la hemorragia gastroduodenal masiva que no responde a la terapéutica endoscópica.

El objetivo del presente estudio fue analizar el papel de la embolización arterial en el tratamiento de la hemorragia aguda grave y refractaria causada por las úlceras gástricas y duodenales e identificar los factores asociados con el resangrado luego de la embolización.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo y se revisaron las historias clínicas de los pacientes a quienes se les había realizado una embolización arterial para tratar una hemorragia digestiva refractaria ocasionada por úlceras gastroduodenales entre octubre de 1999 y enero de 2008 en un hospital de Francia. Se excluyeron los sujetos con hemofilia, tumores, várices esofágicas y lesiones traumáticas.

Se identificaron 63 embolizaciones realizadas en 60 pacientes con hemorragia masiva persistente o recurrente y con inestabilidad hemodinámica a pesar del tratamiento farmacológico y endoscópico con epinefrina o *clips* metálicos.

Los pacientes no habían sido operados por su alto riesgo quirúrgico, porque no estaban de acuerdo con este tipo de tratamiento o porque la endoscopia digestiva alta previa era no diagnóstica.

El procedimiento incluyó la cateterización transfemoral percutánea y la opacificación selectiva del tronco celiaco y de la arteria mesentérica superior así como la arteriografía superselectiva de la arteria gastroduodenal o gástrica izquierda en los casos en que se consideró necesario.

La embolización se realizó con *coils*, Curaspon o cianoacrilato combinado con lipiodol, según el criterio del médico que efectuó el procedimiento.

Se consideró que el procedimiento fue exitoso cuando se observó un cese de la extravasación del material de contraste en la arteriografía posterior a la embolización y se definió como respuesta clínica primaria a la ausencia de resangrado dentro del mes del procedimiento, y secundaria a la ausencia de resangrado luego de la embolización reiterada.

Los episodios de resangrado se clasificaron como tempranos o tardíos de acuerdo con el momento en que

ocurrieron (dentro de los 30 días del procedimiento o posteriormente).

Se registraron los datos referidos a las características demográficas de los enfermos, comorbilidades, presencia de alteraciones de la coagulación, consumo de antiinflamatorios no esteroides, necesidad de transfusiones, características endoscópicas y angiográficas, arterias embolizadas, materiales utilizados durante el procedimiento, complicaciones y resultados de la embolización y mortalidad.

Se consideró que el paciente presentaba una alteración de la coagulación si la razón internacional normalizada (RIN) era mayor de 1.5, el tiempo parcial de tromboplastina (KPTT), mayor de 45 segundos o el recuento de plaquetas, inferior a 80 000/mm³.

Resultados

Se realizaron 63 embolizaciones en 60 pacientes, de los cuales 41 eran del sexo masculino.

La edad promedio de los enfermos fue de 69.4 años y la mayoría tenía un alto riesgo quirúrgico debido a su edad avanzada y a la presencia de enfermedades concomitantes. El 48.3% de los pacientes presentaba alteraciones de la coagulación y el 21.7% consumía antiinflamatorios en el momento de la internación.

A todos los participantes se les realizó al menos una endoscopia mediante la cual se identificaron úlceras gástricas o duodenales con signos de sangrado activo (33 pacientes), sangrado reciente (22 pacientes) o sin signos de sangrado (5 individuos).

El nivel medio de hemoglobina al ingreso fue de 6.5 g/dl y el número medio de unidades de glóbulos rojos administradas antes de la embolización, 11. Un total de 55 pacientes presentó una úlcera con signos de sangrado; la úlcera estaba localizada en el estómago en 9 enfermos, en el bulbo duodenal en 35 y en el duodeno posbulbar en 11. Cinco pacientes presentaron una lesión de Dieulafoy en el techo gástrico.

El tratamiento intravascular fue posible en 57 pacientes, mientras que 3 sujetos fueron operados debido a que el vaso sangrante (la arteria gástrica derecha en dos de los casos y la izquierda en el tercer caso) era tortuoso y no se pudo realizar la cateterización.

Un total de 38 pacientes presentaron una angiografía anormal (con extravasación de la sustancia de contraste), en los cuales se realizó una embolización selectiva (17 enfermos) o una embolización del tronco de la arteria gastroduodenal a cada lado del sitio de sangrado, procedimiento conocido como «técnica *sandwich*» (19 enfermos).

En total 22 pacientes presentaron una angiografía normal (sin extravasación de la sustancia de contraste), y en ellos se realizó una embolización selectiva (6 enfermos) o «técnica *sandwich*» (15 enfermos).

El cese de la hemorragia después del primer procedimiento de embolización se observó en 41 pacientes, mientras que 16 individuos presentaron una recurrencia del sangrado dentro de las 72 horas y fueron tratados con técnicas endoscópicas (8 pacientes), cirugía (5 pacientes) o embolización de la arteria pancreatoduodenal (3 pacientes previamente tratados con la «técnica *sandwich*»).

De los 57 sujetos tratados con embolización, 16 murieron dentro de los 30 días posteriores al procedimiento por insuficiencia multiorgánica (7 casos), hemorragia masiva (3 casos), embolismo pulmonar (2 casos), sepsis (2 casos), neoplasia (1 caso) e infarto de miocardio (1 caso).

Es importante mencionar que no se observaron casos de resangrado significativo después del primer mes y que

11 pacientes murieron durante el período de seguimiento por causas no relacionadas con el procedimiento.

Cuando se compararon los pacientes que evolucionaron favorablemente después de la embolización con aquellos que presentaron un resangrado, se observó, en el análisis univariado, que la recurrencia del sangrado se asoció con las alteraciones de la coagulación, un tiempo prolongado entre el inicio de la hipotensión y la angiografía, un mayor número de unidades de glóbulos rojos administradas antes de la angiografía, la presencia de dos o más enfermedades concomitantes y el uso de *coils* como únicos elementos embolizantes.

Al realizar el análisis multivariado se observó que los factores asociados independientemente con el resangrado temprano fueron la presencia de alteraciones de la coagulación y el uso de *coils* como únicos elementos embolizantes.

Es importante mencionar que la presencia de alteraciones de la coagulación se asoció con resangrado dentro de los 30 días posteriores al procedimiento específicamente en los pacientes con dos o más enfermedades concomitantes o en aquellos en los que la angiografía se realizó después de los dos días del inicio del cuadro clínico.

No se observaron complicaciones de consideración relacionadas con la embolización, aunque se comunicaron dos casos de complicaciones importantes de la angiografía (un paciente presentó un hematoma en el sitio de punción con inestabilidad hemodinámica y requerimiento de cirugía vascular y el otro caso se trató de un enfermo obeso que presentó un falso aneurisma de la arteria femoral).

Discusión

La endoscopia es aún el procedimiento de primera línea para diagnosticar y tratar las úlceras pépticas con signos de sangrado, pero cuando no se logra controlar la hemorragia con las técnicas endoscópicas la cirugía presenta tasas de mortalidad del 20% al 40%.

La embolización intravascular es una alternativa de tratamiento especialmente útil en los pacientes en los que no es posible controlar el sangrado mediante las técnicas endoscópicas y que tienen un riesgo quirúrgico alto.

En el presente estudio, la respuesta clínica primaria se observó en el 71.9% y la respuesta clínica secundaria en el 77.2% de los casos.

Es importante mencionar que la información aportada por la endoscopia es fundamental para que el médico que realiza la angiografía determine cuál es la arteria que debe embolizar, dado que la extravasación de la sustancia de contraste puede no ser observada durante la arteriografía.

Los autores registraron extravasación del contraste en el 66.3% de los pacientes, pero demostraron que la embolización puede realizarse con buenos resultados aun en aquellos casos en que no se observa la extravasación del material de contraste.

Con respecto al resangrado, el análisis multivariado reveló que las alteraciones de la coagulación y el uso de *coils* como únicos elementos embolizantes fueron los factores relacionados con la falla de la embolización. Estos datos sugieren que es importante corregir las alteraciones de la coagulación antes, durante y después de los procedimientos de embolización.

Como ya se mencionó, la presencia de alteraciones de la coagulación se asoció con resangrado temprano

específicamente en los individuos con dos o más enfermedades concomitantes y en aquellos en los que la angiografía se realizó después de los dos días del inicio del cuadro clínico.

En cuanto al tipo de embolizante elegido, los resultados del presente estudio coinciden con los datos comunicados por otros autores, ya que se observó que el uso de *coils* como únicos elementos embolizantes se asocia con un mayor riesgo de resangrado; esto sugiere que debería considerarse el empleo de *coils* junto con cianoacrilato u otros materiales para el tratamiento de la hemorragia gastroduodenal, especialmente cuando se utiliza la «técnica *sandwich*». Sin embargo, aún no existe un consenso sobre la elección del material embolizante.

Es importante mencionar que el uso de cianoacrilato requiere entrenamiento dado que existe riesgo de causar un infarto gástrico o reflujo del material dentro de otros vasos sanguíneos.

Los autores observaron que 15 de 16 casos de resangrado ocurrieron después de la embolización de la arteria gastroduodenal y sus ramas, y sostienen que esto puede explicarse por la presencia de una abundante circulación colateral en el duodeno.

Entre las limitaciones del estudio se mencionan el corto período de seguimiento (media de 7 meses) y el hecho de que se trató de un trabajo retrospectivo.

Los autores reconocen que es necesario realizar estudios prospectivos, aleatorizados y controlados con el propósito de comparar el tratamiento quirúrgico con la embolización en aquellos pacientes con hemorragia gastrointestinal masiva no controlada por las técnicas endoscópicas y comparar, además, los distintos materiales embolizantes.

En conclusión, de acuerdo con los resultados del presente estudio, la embolización arterial realizada por médicos bien entrenados es efectiva para controlar la hemorragia gastrointestinal causada por las úlceras pépticas, aun cuando no hay evidencia de extravasación de la sustancia de contraste en la arteriografía.

Finalmente, parece importante corregir las alteraciones de la coagulación y realizar la embolización precozmente y seleccionar los tratamientos en forma conjunta entre los gastroenterólogos, los cirujanos y los médicos especialistas en procedimientos intravasculares.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/104855

Novedades seleccionadas

9 - Evaluación de la Calprotectina Fecal como Marcador de Evolución de la Colitis Ulcerosa

Ho G, Lee H, Satsangi J y colaboradores

American Journal of Gastroenterology 104(3):673-678, Mar 2009

La colitis ulcerosa (CU) grave, caracterizada por diarrea sanguinolenta profusa y signos de compromiso sistémico (fiebre, taquicardia y pérdida de peso) es una causa importante de morbilidad y mortalidad en los portadores de enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Los autores refieren que alrededor del 15% de los pacientes con CU presentarán cuadros graves que requerirán internación y tratamiento intensivo con altas dosis de corticosteroides intravenosos. Del 30% al 40% de dichos cuadros serán refractarios al tratamiento médico y requerirán una colectomía de urgencia. Aun cuando la mortalidad en esos casos ha caído del 31%-61% al 1%-2% en los centros especializados, la mortalidad global a 3 años continúa siendo del 13% en los pacientes con enfermedad grave.

Los modelos pronósticos como el índice de Ho y los criterios de Travis y Lindgren han resultado de utilidad para identificar a los pacientes con alta probabilidad de necesitar tratamiento quirúrgico temprano por falta de respuesta al tratamiento médico. Sin embargo, los autores hacen notar que tales índices se basan en variables clínicas subjetivas, por lo que consideran que sería necesario encontrar marcadores bioquímicos confiables que permitan identificar precozmente a aquellos enfermos que no responderán al tratamiento médico de primera línea. Recientemente comenzaron a evaluarse marcadores fecales (por ejemplo, la calprotectina) como indicadores de actividad y de gravedad de la EII.

El 60% de las proteínas del citosol de los neutrófilos está constituido por calprotectina. En la CU grave y en la enfermedad de Crohn en actividad existe una intensa migración de los neutrófilos circulantes al intestino inflamado, tal como puede demostrarse con la medición de neutrófilos marcados con ¹¹¹In en materia fecal. Se ha observado también una fuerte correlación positiva entre esta última determinación y la calprotectina fecal.

Esta proteína ha sido evaluada como herramienta diagnóstica para identificar pacientes con diarrea inflamatoria y para determinar el grado de actividad inflamatoria, utilizando un valor normal inferior a 50 µg/g. Además, se ha observado una correlación positiva entre la normalización de las alteraciones mucosas desde el punto de vista endoscópico e histológico y la normalización de la calprotectina fecal en los pacientes con EII. Dicha proteína puede ser utilizada, asimismo, como un parámetro de respuesta al tratamiento. La ausencia de disminución puede indicar la probabilidad de recurrencia de la CU o de la enfermedad de Crohn con una alta sensibilidad y especificidad.

En este trabajo, los autores se propusieron analizar el papel de la calprotectina fecal como predictor del curso clínico de la CU grave. Para ello, se basaron en la hipótesis de que los altos niveles de la proteína en materia fecal pueden ser indicativos de falta de respuesta al tratamiento médico.

Los pacientes incluidos en el estudio habían ingresado al Hospital General de Edimburgo (Reino Unido) para el tratamiento de una CU grave aguda entre enero de 2005 y septiembre de 2007. En tal período fueron internados 117 sujetos con esas características y en 90 de ellos, grupo que constituye la población de este estudio, se obtuvieron las determinaciones de calprotectina fecal.

Todos los pacientes fueron tratados con corticosteroides intravenosos (metilprednisolona 60 mg/24 h). En los casos con alto índice de Ho o con criterios de Travis al tercer día de corticoterapia se consideró la cirugía o el tratamiento médico de segunda línea con una infusión de 5 mg/kg de infliximab. Dicha decisión fue tomada por consenso entre clínicos y cirujanos junto con el paciente.

En los enfermos con respuesta a los corticosteroides, éstos fueron mantenidos por 5 a 7 días y luego rotados a la vía oral (prednisolona 40 mg/día).

Los autores tomaron en cuenta 67 variables clínicas incluidas la calprotectina fecal, las características demográficas, el tratamiento médico previo a la internación y al alta, el cuadro clínico, los parámetros de laboratorio y las características radiológicas y endoscópicas de la CU. El valor de normalidad de la calprotectina fecal fue fijado en 0 a 50 µg/g.

El diagnóstico de CU se basó en datos clínicos, radiológicos e histológicos. Se definió como CU grave aguda al cuadro caracterizado por más de 6 episodios diarios de diarrea sanguinolenta con uno o más de los siguientes parámetros: anemia (hemoglobina < 10.5 g/dl), fiebre (temperatura > 37.8°C), taquicardia (frecuencia cardíaca > 90 por minuto) o velocidad de eritrosedimentación aumentada (VSG > 30 mm/h).

Se clasificó el curso evolutivo de la siguiente manera. Curso evolutivo 1: colectomía (pacientes que no respondieron al tratamiento médico intravenoso incluidos corticosteroides e infliximab) vs. ausencia de colectomía. Curso evolutivo 2: sujetos que no respondieron a los corticosteroides (pacientes que no respondieron a los corticosteroides y que requirieron infliximab o colectomía o ambos) vs. pacientes que respondieron. Curso evolutivo 3: sujetos que no respondieron al infliximab (pacientes que no respondieron al infliximab y que requirieron cirugía) vs. pacientes que respondieron.

La edad promedio de los pacientes al ingreso fue de 37 años (rango 29 a 54). La duración media de la internación fue de 13 días. El 25.6% de los casos (n = 23) fueron pacientes que presentaron un cuadro de CU grave. Un 34.4% de los enfermos (n = 31) requirieron cirugía durante la internación debido al fracaso del tratamiento médico. Otro 23.3% (n = 21) sin respuesta al tratamiento con corticosteroides, recibió infliximab. Un subgrupo de estos últimos formado por 11 enfermos fue sometido a colectomía luego de un promedio de 5 días de tratamiento con infliximab. Veintitrés de los casos con pancolitis (25.6%) y 7 de aquellos con colitis izquierda (7.8%) fueron refractarios al tratamiento médico. Se registró la muerte de un paciente durante la internación a causa de la CU.

No se hallaron diferencias en relación con la hemoglobina, el recuento de glóbulos blancos y de plaquetas, la VSG y la frecuencia de las deposiciones entre los pacientes sometidos a colectomía y los no tratados quirúrgicamente. En cambio, la albúmina fue significativamente inferior en los primeros (34 vs. 37 g/l) y la proteína C-reactiva (PCR) significativamente inferior en los últimos (53 vs. 32 g/l). El valor promedio de calprotectina fecal tomado a los 2 días de la internación fue de 1 020 µg/g.

Para el curso evolutivo 1, el nivel de calprotectina fecal fue significativamente mayor en los pacientes que requirieron cirugía en comparación con los que no fueron operados (1 200 vs. 887 µg/g; p = 0.04). Tanto en el curso evolutivo 2 como en el 3 hubo una fuerte tendencia hacia la significación estadística cuando se compararon los niveles de calprotectina fecal de los sujetos que no respondieron a los

corticosteroides vs. los que sí lo hicieron (1 100 vs. 863 $\mu\text{g/g}$; $p = 0.08$) y de los que no respondieron al infliximab vs. los que sí (1 795 vs. 920 $\mu\text{g/g}$; $p = 0.06$).

El área bajo la curva para predecir la probabilidad de colectomía en base al nivel de calprotectina fecal fue de 0.65 con una especificidad de 97.4% y una sensibilidad del 24%. Por otra parte, el área bajo la curva para predecir la refractariedad a los corticosteroides fue de 0.63 y para predecir la falta de respuesta al infliximab, de 0.77.

Tomando un valor de corte de calprotectina fecal de 1 922.5 $\mu\text{g/g}$, los autores hallaron que el 87% de los pacientes con valores superiores al mencionado tuvieron que ser colectomizados en un período de seguimiento de 6 meses. Al combinar dicho valor con el de albúmina (< 34 g/l) y el de PCR (> 53 mg/dl), observaron un aumento de la sensibilidad para poder predecir la colectomía que alcanzó el 66%-70%, aunque a costa de una disminución de la especificidad (53.5%-59.5%).

Los autores destacan que este trabajo es el primero en evaluar el papel de la calprotectina fecal en la predicción de la evolución de la CU aguda grave. Al igual que en otras publicaciones, el porcentaje de pacientes refractarios al tratamiento médico (incluido el infliximab) y con necesidad de colectomía fue aproximadamente del 40%.

El 87% de los enfermos con CU grave que ingresaron al estudio tuvieron valores de calprotectina fecal muy altos, superiores a 500 $\mu\text{g/g}$, con un valor promedio de 1 020 $\mu\text{g/g}$. Dichos valores fueron significativamente superiores en los casos que requirieron una colectomía y exhibieron una tendencia a ser más altos en los enfermos que no respondieron a los corticosteroides y al infliximab.

En opinión de los expertos, estos hallazgos permiten asignar a la calprotectina fecal una nueva aplicación: la predicción del curso de la CU grave. Aseguran que este método no invasivo y sencillo permite identificar a los pacientes con riesgo de requerir una cirugía y con baja probabilidad de responder al tratamiento médico de primera o de segunda línea (corticosteroides o infliximab). Reconocen, sin embargo, que serían necesarios estudios prospectivos con un mayor número de pacientes para corroborar estos resultados.

Además, los autores señalan que la calprotectina fecal puede predecir la necesidad de cirugía luego de una respuesta inicial al tratamiento médico. Creen, asimismo, que la calprotectina fecal es más útil que la PCR y la albúmina para predecir el curso clínico de la CU y que podría considerarse como un marcador bioquímico de la cicatrización de la mucosa.

En conclusión, este trabajo es el primero en demostrar que los valores de calprotectina fecal están marcadamente elevados en los pacientes con CU grave y que tal elevación es significativamente mayor en aquellos enfermos refractarios al tratamiento médico y que requerirán una colectomía.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/103492

10 - La Asociación entre la ERGE y los Síntomas Laríngeos y Respiratorios Resulta Controvertida

Jaspersen D, Nocon M, Malfertheiner P y colaboradores

Alimentary Pharmacology & Therapeutics 29(11):1172-1178, Jun 2009

Se estima que alrededor del 20% al 30% de los sujetos adultos presenta enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Cada vez se reconocen más las manifestaciones extraesofágicas de la ERGE: laringitis, voz ronca, tos crónica o asma (síntomas laríngeos y respiratorios [SLR]); diversos estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre los SLR y la ERGE. Por su parte, los ensayos clínicos revelaron que aproximadamente la mitad de los enfermos con esofagitis confirmada por endoscopia tienen manifestaciones atípicas.

El *Progression of Gastro-oesophageal Reflux Disease* (ProGERD) es un estudio prospectivo que incluye pacientes con ERGE y SLR; el objetivo de la investigación es determinar la progresión endoscópica y sintomática de la ERGE. La prevalencia de SLR constituye una variable secundaria de evaluación. En esta oportunidad, los autores describen los SLR en la cohorte de pacientes con ERGE evaluada en el ámbito clínico rutinario durante 5 años.

El ProGERD es un estudio prospectivo, multicéntrico y abierto en el cual se evalúan pacientes adultos, hasta 5 años después del tratamiento con esomeprazol. Los enfermos fueron sometidos a endoscopia en su país de residencia –Alemania, Austria y Suiza– y se clasificaron según los hallazgos endoscópicos (erosión o ausencia de erosión esofágica). Durante la fase inicial del estudio, los enfermos recibieron esomeprazol durante 8 semanas como máximo, luego ingresaron en la fase de observación. La presencia de síntomas de ERGE se conoció mediante el cuestionario validado –*Reflux Disease Questionnaire* (RDQ). Antes del inicio del tratamiento con esomeprazol, las respuestas en otro cuestionario permitieron conocer la prevalencia de SLR. Los pacientes presentaron tos crónica cuando refirieron tos persistente y recurrente, no obstructiva durante 2 meses o más. El asma se definió en presencia de episodios recurrentes de sibilancias difusas. Los síntomas laríngeos incluyeron la ronquera crónica, el dolor de garganta y las molestias persistentes en fauces. Los pacientes fueron tratados según el criterio del profesional a cargo con inhibidores de la bomba de protones (IBP), antagonistas de los receptores H_2 o antiácidos en forma regular, intermitente o a demanda. La prevalencia de SLR se evaluó a los 5 años.

Se realizó un análisis multivariado con regresión logística que incluyó como variables dependientes los síntomas persistentes o la desaparición de la tos crónica y de los trastornos laríngeos. Como variables independientes se consideraron la edad, el sexo, el índice de masa corporal, el consumo de alcohol, el tabaquismo, la clasificación de la ERGE (no erosiva, erosiva o esófago de Barrett), el antecedente familiar de ERGE, la duración de la enfermedad (menos de 5 años o 5 años o más), la infección por *Helicobacter pylori* y el consumo de IBP.

Se dispuso de información sobre los SLR al inicio y a los 5 años en el 46.4% de la cohorte inicial (n: 2 886); 385 pacientes (13.3%) presentaban tos crónica; 131 (4.5%) tenían asma y 307 (10.6%) referían trastornos laríngeos. La tos crónica fue el SLR más común al inicio y a los 5 años. Después de los 5 años, la frecuencia de tos crónica y de trastornos laríngeos se redujo mientras que la prevalencia de asma aumentó.

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

El 4% (110 de 2 886 pacientes) refirió tos persistente; el 9% informó mejoría mientras que en otro 9% apareció el síntoma. Sólo una minoría de sujetos con SLR refirió síntomas persistentes al inicio y a los 5 años. El porcentaje de pacientes con tos crónica o con síntomas laríngeos sólo al inicio y sólo a los 5 años fue similar; sin embargo, en más enfermos apareció asma.

En relación con la tos crónica, los pacientes con síntomas persistentes refirieron más sintomatología de reflujo y con mayor frecuencia requirieron IBP a demanda. Los enfermos con síntomas laríngeos persistentes tenían ERGE de más larga duración. En cambio, para el asma, ninguna de las características del paciente se asoció con la persistencia de las manifestaciones clínicas. La resolución de los SLR fue independiente de la ERGE erosiva, de los síntomas de reflujo, de la duración del reflujo o del tratamiento con IBP.

El objetivo del estudio actual fue conocer la evolución clínica de los SLR a lo largo de 5 años de observación, en el ámbito de la asistencia clínica rutinaria. Aunque muchos enfermos con reflujo presentan manifestaciones extraesofágicas, estos síntomas son muy difíciles de estudiar porque difieren en la presentación clínica y porque son inespecíficos. Los síntomas respiratorios y el reflujo pueden precipitarse mutuamente pero también pueden obedecer a otras causas –tabaquismo, infecciones del tracto respiratorio superior, alergia, uso excesivo de las cuerdas vocales o combinaciones de los anteriores. Por su parte, añaden los autores, las pruebas diagnósticas son poco específicas y la relación entre la causa y el efecto es difícil de establecer con precisión. Por ende, los SLR suelen atribuirse al reflujo sólo después que se excluyen otras causas posibles.

En un estudio previo, los autores encontraron una prevalencia elevada de SLR en los pacientes con reflujo; en esa ocasión concluyeron que los enfermos con reflujo tienen una probabilidad alta de presentar SLR; el reflujo contribuiría a la aparición de estas manifestaciones.

Durante 5 años de observación, la tos crónica y los SLR desaparecieron en una gran mayoría de los enfermos. El análisis multivariado mostró que la resolución fue independiente de la presencia de ERGE erosiva, de los síntomas de reflujo, de la duración de la enfermedad y del uso de IBP; más aun, no se encontró una asociación entre los síntomas respiratorios o las manifestaciones laríngeas y los síntomas de reflujo o la ERGE erosiva.

Cabe la posibilidad de una coexistencia casual entre los síntomas respiratorios y del reflujo; en los enfermos con ambas manifestaciones deben considerarse otras causas posibles –mal uso de la voz, exposición ambiental o alergia. Por lo general, la asociación entre los SLR y la ERGE se evalúa mediante el tratamiento empírico con IBP; sin embargo, añaden los expertos, la respuesta de los SLR a dicha terapia es menos predecible que la de los síntomas típicos por reflujo.

Los resultados de los estudios no controlados sugirieron que entre el 40% y el 100% de los enfermos con sospecha de SLR relacionados por el reflujo ácido mejora con la terapia con IBP; un trabajo reveló que el tratamiento durante 2 a 3 meses con omeprazol es suficiente para reducir los SLR en muchos pacientes con reflujo.

Por el contrario, en los trabajos controlados se constató un índice elevado de respuesta al placebo y los metanálisis de las investigaciones controladas no revelaron diferencias sustanciales entre el tratamiento con IBP y con placebo. Otro trabajo reveló que el tratamiento con IBP no siempre se asocia con mejoría del asma. En el estudio actual, la administración de IBP no ejerció un efecto significativo sobre la resolución de los SLR. La cirugía para el reflujo no sería

una alternativa válida en los enfermos que no responden a la terapia médica. Por el momento, el abordaje de los pacientes con SLR es difícil y sigue siendo empírico en la mayoría de los casos. No obstante, en este estudio, la persistencia de los SLR estuvo relacionada con la duración de la ERGE. En conclusión, los hallazgos de la investigación sugieren que en la mayoría de los casos, los SLR mejoran a lo largo del tiempo, independientemente de la gravedad de la ERGE, de los síntomas por reflujo, de la duración del reflujo y de la terapia con IBP. Por el momento, la asociación entre la ERGE y los SLR no se halla demostrada, concluyen los expertos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/106583

11 - Efectividad de la Colonoscopia para Prevenir la Muerte por Cáncer Colorrectal

Baxter N, Goldwasser M, Rabeneck L y colaboradores

Annals of Internal Medicine 150(1):1-8, Ene 2009

El cáncer colorrectal (CCR) es la segunda causa de muerte por cáncer en los EE.UU. La colonoscopia es recomendada por organizaciones y sociedades especializadas como método de pesquisa del CCR, aun cuando su efectividad no ha sido demostrada por estudios aleatorizados. Los autores informan que en los EE.UU., el número de colonoscopias efectuadas con ese fin ha aumentado considerablemente. Las evidencias a favor de su efectividad son indirectas y se han inferido a partir de la reducción de las muertes por CCR en estudios controlados que utilizaron la determinación de sangre oculta en materia fecal como medio de pesquisa. En estudios de casos y controles se ha observado que la colonoscopia permitió la reducción de la aparición de CCR en un 50% y de la muerte por esa causa en un 60%. Sin embargo, en muchos de esos estudios la evaluación fue efectuada con sigmoidoscopia y la cantidad de mujeres incluidas fue escasa.

Los autores afirman que la colonoscopia tiene limitaciones en todo el mundo. En un trabajo poblacional, el 6% de los pacientes con cáncer de colon derecho de reciente diagnóstico habían sido estudiados con colonoscopia de 6 meses a 3 años antes, lo que indica un índice de omisión notable.

Las tasas de detección varían según el endoscopista y el tiempo que se utilice para retirar el colonoscopio. La precisión de la colonoscopia en la práctica real no se conoce y, en opinión de los autores, podría ser sustancialmente inferior a lo publicado.

En este trabajo, los investigadores analizaron la efectividad de la colonoscopia en Ontario, Canadá. Según su hipótesis, el empleo de dicho procedimiento diagnóstico debería asociarse con menos muertes por CCR, aunque en menor medida de lo que se estima en la literatura médica.

Los autores diseñaron un estudio de casos y controles para investigar la asociación entre colonoscopias y muertes por CCR. Estimaron los *odds ratio* (OR) de exposición a una colonoscopia en los casos (personas que murieron por CCR) y en los controles (sujetos que no murieron por dicha causa).

Se extrajeron datos del *Ontario Cancer Registry* que está en conexión con el *Mortality File*, del *Registrar General of Ontario* en el que se registran todos los procedimientos diagnósticos que se efectúan a los residentes de la ciudad, y de la base de datos del *Canadian Institute for Health*

Information que contiene información sobre todas las internaciones, los procedimientos y los diagnósticos de los pacientes hospitalizados. Finalmente, los autores obtuvieron información de la *Registered Persons Database* que incluye a casi todas las personas residentes en la ciudad.

A partir del *Ontario Cancer Registry* se identificaron como casos aquellos sujetos de 52 a 90 años a quienes se les había diagnosticado un CCR entre el 1 de enero de 1996 y el 31 de diciembre de 2001 y que murieron por esa causa entre el 1 de enero de 1996 y el 31 de diciembre de 2003. Se excluyeron las personas con diagnóstico previo de CCR y las que vivían fuera de área de influencia del *Ontario Health Insurance Plan* (menos del 5% de la muestra).

A partir de la *Registered Persons Database*, los autores seleccionaron los sujetos cubiertos por el *Ontario Health Insurance Plan* desde el 1 de enero de 1992 hasta el 31 de diciembre de 2003 o su muerte. Los casos fueron apareados con los controles por sexo, edad, nivel socioeconómico y lugar de residencia. Se identificaron 5 controles por cada caso. Se definió la fecha de referencia como el día en que el caso recibió el diagnóstico de CCR.

Los investigadores consignaron la exposición a la colonoscopia desde el 1 de enero de 1992 hasta una fecha 6 meses anterior al día de referencia. Tanto los casos como los controles tuvieron un período potencial de exposición a una colonoscopia de 42 meses. Se definieron 2 exposiciones posibles: colonoscopia completa (la que llegó al ciego) y cualquier colonoscopia (independientemente del sitio alcanzado). Para aquellas personas expuestas a más de una colonoscopia, se incluyó sólo la primera de ellas, o la que fue completa. Se registraron las polipectomías efectuadas.

Se identificaron las comorbilidades ocurridas en los 60 meses previos a la fecha de referencia y se les asignó un puntaje de acuerdo al *Charlson Comorbidity Index*.

Los autores llevaron a cabo un análisis de regresión logística para calcular el OR de muerte por CCR ajustado por comorbilidades, sexo, edad y localización del cáncer (derecho, izquierdo o de ubicación no aclarada). En un análisis posterior, se comparó la exposición a la colonoscopia 6 a 24 meses antes del diagnóstico con la exposición anterior a 24 meses. Esta división supone que en el primer caso los estudios pudieron haber detectado neoplasias tempranas mientras que en el segundo caso, las colonoscopias pudieron haber resultado preventivas del CCR a través de la detección y resección de pólipos colónicos.

Para el análisis de sensibilidad, el análisis fue repetido luego de excluir de la población de casos y controles a aquellos pacientes con colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn o resección colónica, debido a su mayor probabilidad de presentar CCR.

Fueron identificados 10 292 casos y se seleccionaron 51 460 controles a partir de una población de 3 082 050 potenciales candidatos. La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 73 años. Un 46% de los casos y de los controles fueron mujeres.

Durante el período del estudio se efectuaron 1 262 729 colonoscopias en la ciudad de Ontario. El 9.3% (5 750 colonoscopias) correspondieron a procedimientos realizados a participantes del presente trabajo. Un 79% de estas últimas fueron completas. Un total de 260 casos (2.5%) y 1 931 controles (3.8%) fueron excluidos por los motivos mencionados en el análisis de sensibilidad. Se observó aparición de CCR en el 1.3% de los controles.

A 719 casos (7%) se les había efectuado una colonoscopia antes de la fecha de referencia, de las cuales el 73% habían sido completas. Del mismo modo, 5 031 (9.8%) controles habían sido estudiados con colonoscopia (81% completas). En 188 pacientes (el 26% de los casos estudiados con colonoscopia) y en 1 043 controles (21% de los estudiados) se efectuó polipectomía.

Los casos tuvieron una menor probabilidad que los controles de haber sido estudiados con una colonoscopia parcial (OR 0.69; $p < 0.001$) o con una colonoscopia completa (OR 0.63; $p < 0.001$). Los autores aclaran que este OR es equivalente desde el punto de vista matemático a la probabilidad de muerte por CCR en caso de haberse efectuado una colonoscopia.

Los investigadores comunican que en su trabajo hallaron una asociación inversa entre la exposición a la colonoscopia y la muerte por CCR, pero hacen notar que dicha asociación fue diferente según la localización del tumor.

Un total de 3 343 casos (32.5%) tuvieron cáncer de colon derecho y 5 310 (51.6%), cáncer de colon izquierdo. En 1 639 casos (15.9%) no se consignó la ubicación del tumor.

La tasa de colonoscopias efectuadas en los casos (pacientes que murieron por CCR) fue de 4.1% para los tumores de colon izquierdo, de 10.6% para los cánceres de colon derecho y de 9.1% para los CCR de localización no consignada. En los controles, la tasa de colonoscopias no varió en relación con la ubicación del tumor primario.

La asociación inversa entre muerte por cáncer de colon izquierdo y colonoscopia fue notable (OR 0.39 para colonoscopia parcial y OR 0.33 para colonoscopia completa). En cambio, no hubo asociación entre colonoscopia y muerte por cáncer de colon derecho (OR 1.07 para colonoscopia parcial y OR 0.99 para colonoscopia completa).

Los autores encontraron una asociación más débil entre la exposición a la colonoscopia y la muerte por CCR cuando el estudio se efectuó 6 a 24 meses antes de la fecha de referencia que cuando se realizó más de 24 meses antes de dicha fecha (OR 0.84 y 0.62 respectivamente).

Según los investigadores el trabajo demuestra que la colonoscopia se asocia con tasas de mortalidad más bajas por CCR. Hacen notar que tal disminución responde a una menor cantidad de muertes en los casos con cáncer de colon izquierdo. Sus resultados coinciden con los de los estudios de casos y controles efectuados con sigmoidoscopia.

A partir de una búsqueda realizada en Medline, los investigadores encontraron otros dos estudios de este tipo que hallaron que la efectividad de la colonoscopia es diferente para los diagnósticos del cáncer de colon derecho e izquierdo. Según los resultados de dichos trabajos, el riesgo relativo de cáncer de colon izquierdo luego de una colonoscopia negativa fue menor de 0.2, mientras que el riesgo de un cáncer de colon derecho fue de 0.40 a 0.67. Tanto esos trabajos como el aquí presentado ponen de manifiesto que la colonoscopia es menos efectiva para la detección de tumores del colon derecho que del colon izquierdo en Canadá, los EE.UU. y Alemania. En otro estudio poblacional de cáncer de colon derecho se observó que el 6% de los casos habían sido estudiados con colonoscopia 6 a 36 meses antes del diagnóstico, lo que sugiere la omisión de la lesión por el endoscopista.

Entre las causas de la menor efectividad de la colonoscopia para la detección del cáncer de colon derecho se menciona, en primer lugar, que algunas endoscopias informadas como completas podrían no serlo verdaderamente. En segundo lugar, la preparación del intestino puede ser de peor calidad en el colon ascendente. Por otra parte, las neoplasias del colon derecho podrían ser diferentes desde el punto de vista biológico a las del colon izquierdo: los adenomas del colon



derecho, rara vez son pedunculados, suelen ser planos, lo que condiciona una mayor dificultad para su identificación y su resección. Además, podría haber diferencias histológicas y moleculares determinadas por alteraciones genéticas que dificultarían la detección temprana de las lesiones derechas.

Según reconocen los autores, su estudio tiene varias limitaciones. En primer término, no pudieron determinar la indicación de las colonoscopias, por lo que incluyeron tanto las efectuadas como pesquisa como las solicitadas con intención diagnóstica. Suponen que las primeras fueron la minoría. Para minimizar este efecto excluyeron las colonoscopias efectuadas en los 6 meses previos a la fecha de referencia, con lo que, además de eliminar estudios diagnósticos, suprimieron estudios de pesquisa que pudieron haber diagnosticado directamente un CCR.

En segundo lugar, los estudios de casos y controles suelen estar sesgados por factores de confusión. Aun cuando se tuvieron en cuenta múltiples variables para aparear los casos con los controles, distintos factores pudieron haberse omitido. Un dato de importancia no considerado es el antecedente familiar de CCR, el cual condiciona una mayor probabilidad de padecer la neoplasia y de someterse a colonoscopias periódicas.

Por otra parte, los autores mencionan que la tasa de colonoscopias fue baja tanto en los casos como en los controles (7% y 9.8%, respectivamente). Sin embargo, la diferencia fue más notable entre los casos con cáncer de colon izquierdo y los controles (4.1% y 9.7%).

Los investigadores concluyen que en una numerosa muestra analizada en Ontario que incluyó más de 1 200 000 colonoscopias, dicho procedimiento diagnóstico se asoció con la reducción del riesgo de muerte por cáncer de colon izquierdo pero no por cáncer de colon derecho. Consideran que aun cuando la mejor calidad de las colonoscopias de pesquisa podría reducir tal diferencia, existen características biológicas de los tumores derechos que limitan su prevención con la actual tecnología endoscópica.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/104848

12 - La Esofagitis Eosinofílica Dejó de ser una Enfermedad Poco Frecuente

Katzka D

Clinical Gastroenterology and Hepatology 7(4):370-371, Abr 2009

En opinión del autor de este editorial, la esofagitis eosinofílica (EE) ha dejado de ser una rareza y ha pasado a ser, en cambio, una de las enfermedades que todos los gastroenterólogos deberían reconocer y estar en condiciones de tratar.

Según expone el experto, se ha avanzado mucho en el conocimiento de esta entidad: se ha caracterizado su etiología en base a una alergia alimentaria; se han descrito criterios clínicos y endoscópicos típicos; se han delineado tratamientos médicos efectivos como la eliminación de alérgenos, la supresión farmacológica de la reacción alérgica y la dilatación esofágica de las estenosis. También, agrega, se han ideado modelos con animales de la EE, se conocen actualmente datos sobre su historia natural y hasta se han dilucidado los pasos inmunológicos y genéticos que la determinan.

El autor considera que el próximo tema de investigación debería ser de qué modo la EE se expande en la población.

Más específicamente, aclara, se debería conocer información epidemiológica básica, como cuál es la frecuencia de la enfermedad, cuáles son las razas más afectadas y si hay factores predisponentes de orden geográfico o socioeconómico para su aparición.

El autor hace referencia a un trabajo publicado por Franciosi y col. que analiza la mayor población de pacientes pediátricos con EE hasta ahora informada, estudiada en el *Children's Hospital of Philadelphia*. En dicho trabajo se confirman los datos demográficos hallados en estudios con menor número de pacientes, según los cuales la EE predomina en el sexo masculino y en la raza blanca. También, en dicho estudio, se observó que la EE fue más prevalente entre la población de nivel socioeconómico más alto de las afueras de las ciudades y menos en la población urbana.

Otro estudio comentado por el autor es el de Veerappan y col. que evaluó una población de adultos miembros de las fuerzas armadas del *Walter Reed Army Medical Center*. Los investigadores encontraron una prevalencia de 6.5% de EE entre los pacientes a quienes se había indicado una endoscopia. Este alarmante dato, afirma el autor, difiere del informado por otro estudio sueco, en el que la prevalencia de EE en la población general resultó ser del 0.4%.

En el trabajo de Veerappan se confirma también el predominio de la EE en el sexo masculino; se caracterizan como típicos los signos endoscópicos (los anillos, los surcos y las placas blanquecinas); se puntualiza que la disfagia es el síntoma más común en los sujetos que la padecen y que la historia de asma es un factor predictivo de su presencia.

Los dos estudios comentados tienen también el mérito de reconocer que, seguramente, hay una considerable proporción de pacientes con EE que no se ajustan a las características típicas expuestas. Así, en el estudio de Franciosi, un 16.4% de los portadores de EE no pertenecían a la raza blanca y en el de Veerappan, 10 de 25 casos (40%) correspondían a sujetos afroamericanos. Además, en estos últimos casos, la disfagia fue menos frecuente y sólo el 20% de ellos presentaron las características endoscópicas típicas.

Un aporte importante de este último trabajo, destaca el autor, es el de puntualizar que los hallazgos endoscópicos de la EE, aunque son útiles para el diagnóstico, no son absolutamente específicos. Más aun, en un 1% a 9% de los controles se observaron surcos, anillos y placas blanquecinas.

Por otra parte, los dos estudios comentados enfatizan que el diagnóstico de EE no debería basarse en un único examen. Por el contrario, tanto los factores demográficos, los datos clínicos y de laboratorio, así como la respuesta al tratamiento deberían ser tomados en cuenta.

Un dato adicional a considerar es el número de eosinófilos por campo de gran aumento necesarios para establecer el diagnóstico histológico. Al respecto, el autor hace notar que en la enfermedad por reflujo gastroesofágico puede también hallarse un incremento de dichas células en las biopsias esofágicas. Contrariamente, el número de eosinófilos puede estar por debajo de los límites fijados en la literatura en pacientes con EE de base alérgica.

El experto especula que podría llegar el momento en que el diagnóstico de EE se establezca en base a un estudio genético confiable y ampliamente disponible. Sin embargo, en el momento actual, el autor considera que en una enfermedad que afecta a una población numéricamente importante es necesario usar el criterio clínico y saber reconocer no sólo los cuadros típicos sino también las presentaciones infrecuentes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/106160

Autoevaluaciones de Lectura

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

TD N°	Enunciados	Seleccione sus opciones
1	Señale cuál de los siguientes tipos biológicos es el más frecuente de los tumores neuroendocrinos pancreáticos:	A) Gastrinomas. B) Glucagonomas. C) Insulinomas. D) Tumores no funcionantes.
2	¿Cuál de las siguientes afirmaciones referidas a <i>Tropheryma whipplei</i> es correcta?	A) Es una bacteria que puede cultivarse. B) Puede detectarse mediante la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa. C) Existen individuos portadores asintomáticos de este germen. D) Todas las opciones son correctas.
3	¿Cuál de las siguientes afirmaciones referidas a la clasificación de Siewert para los tumores de la unión esofagogástrica es correcta?	A) Se basa en los hallazgos endoscópicos. B) Se basa en los hallazgos histopatológicos. C) Permite clasificar los tumores según su localización predominante. D) A y C son correctas.
4	¿Cuál de las siguientes afirmaciones referidas a la clasificación de Los Angeles es correcta?	A) Clasifica a la enfermedad por reflujo erosiva en 4 grados. B) Los grados A y B son los más graves. C) El grado A es el adenocarcinoma del esófago. D) Todas son correctas.
5	¿De qué modo actuarían las estatinas para reducir la litogénesis?	A) Disminuyendo la síntesis de colesterol. B) Disminuyendo la secreción biliar de colesterol. C) No tienen acción sobre la litogénesis. D) En realidad, aumentan la litogénesis.
6	¿Con qué causa de mortalidad se asocia el incremento de los niveles de alanina aminotransferasa?	A) Con la mortalidad de causa cardiovascular. B) Con la mortalidad asociada a neoplasias. C) Con la mortalidad por enfermedad hepática. D) Con la mortalidad relacionada con diabetes.
7	¿Cuál de los siguientes se consideran los síntomas típicos de la enfermedad por reflujo gastroesofágico?	A) Pirosis y regurgitaciones. B) Pirosis y halitosis. C) Pirosis y tos crónica. D) Pirosis y laringitis posterior.
8	¿Cuál es el procedimiento de primera línea para tratar la hemorragia por úlceras pépticas que no cede espontáneamente?	A) Técnicas endoscópicas. B) Embolización arterial. C) Cirugía. D) Ninguna de las opciones es correcta.

Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
1	Insulinomas.	En esta serie, los insulinomas resultaron el 77% de las neoplasias funcionantes y estas últimas fueron el 74% del total de los tumores neuroendocrinos pancreáticos.	C
2	Todas las opciones son correctas.	<i>Tropheryma whipplei</i> es una bacteria que puede cultivarse y cuyo ADN puede estudiarse mediante la reacción en cadena de la polimerasa; puede causar la enfermedad de Whipple clásica o infecciones localizadas en otros órganos y, además, existen individuos portadores asintomáticos.	D
3	A y C son correctas.	La clasificación de Siewert agrupa los tumores de la unión esofagogástrica según los hallazgos endoscópicos y tiene en cuenta la localización predominante de estas neoplasias.	D
4	Clasifica a la enfermedad por reflujo erosiva en 4 grados.	La clasificación de Los Angeles define 4 grados de enfermedad por reflujo erosiva, de los cuales el A y el B son los más leves. El adenocarcinoma es una complicación de la enfermedad por reflujo y no está contemplado en esta clasificación.	A
5	Disminuyendo la secreción biliar de colesterol.	La principal aplicación de las estatinas en los trastornos hepatobiliares sería la prevención de la formación de cálculos. Se ha observado que dichas drogas pueden reducir la secreción biliar de colesterol, en forma independiente de su síntesis.	B
6	Con la mortalidad por enfermedad hepática.	El incremento de los niveles de alanina aminotransferasa se asocia con una mayor mortalidad por enfermedad hepática y el de los niveles de gamma-glutamiltanspeptidasa, con aumentos en la mortalidad por cualquier causa y por patología hepática, diabetes y cáncer.	C
7	Pirois y regurgitaciones.	La pirois y las regurgitaciones son los síntomas considerados típicos de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.	A
8	Técnicas endoscópicas.	La endoscopia es aún el procedimiento de primera línea para diagnosticar y tratar las úlceras pépticas con signos de sangrado.	A