

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

Artículos distinguidos

- A - La Expresión Hepática y Sistémica del Factor de Crecimiento Transformante β en las Lesiones de Vías Biliares luego de la Colectomía**
José Manuel Hermosillo Sandoval, SIIC.....2

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

- 1 - La TC Helicoidal de Múltiples Cortes para la Evaluación de la Obstrucción Aguda del Intestino Delgado: Comparación de la TC sin Contraste (ni Oral ni Rectal ni IV) con la TC con Contraste IV**
Atri M, McGregor C, Kiss A y col.
European Journal of Radiology
71(1):135-140, Jul 2009.....6

- 2 - Artículo de Revisión: Futuros Tratamientos para los Tumores Neuroendocrinos Gastroenteropancreáticos Metastásicos**
Srirajaskanthan R, Toumpanakis C, Meyer T, Caplin M
Alimentary Pharmacology & Therapeutics
29(11):1143-1154, Jun 2009.....7

- 3 - Los Receptores Tipo Toll como Blancos Terapéuticos en las Enfermedades Hepáticas Crónicas**
Mencin A, Kluge J, Schwabe R
Gut 58(5):704-720, May 2009.....9

- 4 - El Agonista del Receptor de la Grelina (TZP-101) Acelera el Vaciado Gástrico en Adultos con Diabetes y Gastroparesia Sintomática**
Ejskjaer N, Vestergaard E, Kosutic G y col.
Alimentary Pharmacology & Therapeutics
29(11):1179-1187, Jun 2009.....12

- 5 - Telaprevir con Peginterferón y Ribavirina para la Infección Crónica por el Virus de la Hepatitis C Genotipo 1**
McHutchison J, Everson G, Muir A y col.
New England Journal of Medicine
360(18):1827-1838, Abr 2009.....14

- 6 - El Telaprevir y el Peginterferón, con Ribavirina o sin ella, para la Infección Crónica por el VHC**
Hézode C, Forestier N, Pawlotsky J, Zeuzem S y col.
New England Journal of Medicine
360(18):1839-1850, Abr 2009.....16

- 7 - Efecto de la Mosaprida en el Tiempo de Tránsito Gastrointestinal y en el Rendimiento Diagnóstico de la Endoscopia por Cápsula**
Wei W, Ge Z, Xiao S y col.
Journal of Gastroenterology and Hepatology
22(10):1605-1608, Oct 2007.....17

- 8 - Resultados de 2 Años del Estudio GLOBE: la Telbivudina es Superior a la Lamivudina en los Pacientes con Hepatitis B Crónica**
Liaw Y, Gan E, Naoumov N y col.
Gastroenterology 136(2):486-495, Feb 2009.....19

Novedades seleccionadas

- 9 - Evalúan el Riesgo de Neoplasia Colorrectal luego de una Colonoscopia Negativa**
Imperiale T, Glowinski E, Ransohoff D y col.
New England Journal of Medicine
359(12):1218-1224, Sep 2008.....22

- 10 - Estudian los Beneficios de la Cirugía Bariátrica sobre el Daño Hepático en Sujetos Obesos**
Mathurin P, Hollebécque A, Pattou F y col.
Gastroenterology
137(2):532-540, Ago 2009.....24

- 11 - Aspectos Viroológicos, Clínicos y Terapéuticos de la Infección por Norovirus**
Glass R, Parashar U, Estes M
New England Journal of Medicine
361(18):1776-1785, Oct 2009.....25

Contacto Directo.....27

Autoevaluaciones de Lectura.....28

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, 2, 9, 10
Atención Primaria	4, 11
Bioquímica	A, 11
Cirugía	A, 1, 9, 10
Cuidados Intensivos	1
Diagnóstico por Imágenes	1, 2, 7
Diagnóstico por Laboratorio	A, 2, 3, 5, 9-11
Endocrinología y Metabolismo	4
Epidemiología	5, 9, 11
Farmacología	3-8
Geriatría	1, 2, 4, 9, 11
Infectología	5, 6, 8, 11
Inmunología	11
Medicina Familiar	4, 7, 9-11
Medicina Interna	A, 1-7, 9, 11
Nutrición	10
Oncología	2
Pediatría	11
Salud Pública	5, 9



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. Largaia, 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
Pl. 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 - La Expresión Hepática y Sistémica del Factor de Crecimiento Transformante β en las Lesiones de Vías Biliares luego de la Colectomía



José Manuel Hermosillo Sandoval, Columnista Experto
Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Jefe del Departamento de Cirugía General, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, México

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat053/09o15005a.htm



Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Abstract

Bile duct injury is an important clinical problem characterized by the appearance of pro-inflammatory fibrinogenic molecules. Objective: To evaluate the hepatic and systemic expression of transforming growth factor beta (TGF- β) in post-cholecystectomy bile duct injury. Subjects and methods: Group 1 (control), 3 healthy subjects. Group 2, 37 patients with post-cholecystectomy bile duct injury. Group 2 underwent bilio-digestive reconstruction, 8 weeks after injury. Systemic TGF- β expression was measured with ELISA. A hepatic biopsy was analyzed histopathologically and immunohistochemically with anti TGF- β antibody, quantified with digital AxioVision 4.6.3 support. Results: Group 1 had an average serum TGF- β level of 904.49 \pm 227.24 pg/ml and group 2 of 44 365.71 \pm 20 260.61 pg/ml, 48 times more ($p < 0.0001$ Student's t test). Hepatic inflammation in group 2 was variable, 4th degree in 4 subjects (11%), 3rd degree in 15 (40%), and 2nd degree in 18 (49%). Group 1 showed no inflammatory activity (0 degree). Group 1 had an average hepatic TGF- β expression of 537.15 \pm 330.96 μm^2 , and Group 2 of 1 768.09 \pm 1 024.50 μm^2 , 2.3 times more ($p < 0.0473$ Student's t test). Conclusion: Patients with post-cholecystectomy bile duct tract injury had an increased systemic and hepatic TGF- β expression.

Resumen

Introducción: La lesión de vías biliares es un problema clínico importante, se manifiesta por activación de moléculas inflamatorias y fibrogénicas. *Objetivo:* Evaluar la expresión hepática y sistémica del TGF- β en lesión de vías biliares luego de la colectomía. *Pacientes y métodos:* Grupo 1 (control), 3 sujetos sanos. Grupo 2, 37 pacientes con lesión de vías biliares poscolectomía. Al Grupo 2 se le realizó reconstrucción biliodigestiva a 8 semanas de la lesión. Se midió en suero la expresión de TGF- β por ELISA. La biopsia hepática se sometió a análisis histopatológico e inmunohistoquímica con el anticuerpo anti-TGF- β , se cuantificó la expresión mediante soporte digital AxioVision 4.6.3. *Resultados:* El promedio de los niveles séricos de TGF- β del Grupo 1 fue 904.49 \pm 227.24 pg/ml contra el Grupo 2 con 44 365.71 \pm 20 260.61 pg/ml, 48 veces más expresión ($p < 0.0001$, t de Student). La actividad inflamatoria hepática fue diversa en el Grupo 2 mostró grado 4, en 4 (11%); de 3, 15 (40%); de 2, 18 (49%). En el Grupo 1 la actividad inflamatoria fue grado 0. La expresión hepática del TGF- β en el Grupo 1, comunicó un promedio de 537.15 \pm 330.96 μm^2 ; el Grupo 2, 1 768.09 \pm 1 024.50 μm^2 , 2.3 veces más expresión ($p < 0.0473$, t de Student). *Conclusión:* La expresión hepática y sistémica de TGF- β se encontró aumentada en los pacientes con lesión de vías biliares poscolectomía.

Introducción

Las causas más comunes de cirrosis en el mundo son el consumo excesivo de alcohol¹ y las hepatitis virales.² En México, en el año 2000, las enfermedades hepáticas crónicas fueron la quinta causa de mortalidad.³ La cirrosis biliar secundaria se debe a obstrucción de las vías biliares extrahepáticas por atresia de las vías biliares en la infancia o por lesión de las vías biliares (LVB) en pacientes sometidos a colectomía.⁴ La LVB es un accidente con graves consecuencias que se manifiestan por cuadros repetitivos de colangitis que requieren ser tratados con antibióticos de amplio espectro, cirugía prolongada a cielo abierto, riesgo de

reestenosis, reoperaciones, cirrosis biliar secundaria, hipertensión portal y, en casos de progresión, la muerte.⁵

La LVB provoca que el hígado no pueda eliminar (drenar) adecuadamente la bilis al duodeno. El mecanismo de daño por acumulación de bilis en el hígado no es muy claro, aunque la obstrucción de las vías biliares produce colestasis con ectasia de ácidos biliares, que al acumularse en los hepatocitos producen daño hepatocelular y propician aumento de la fibrosis en la matriz extracelular (MEC), tal como ocurre en otras enfermedades hepáticas causadas por abuso de alcohol o hepatitis.⁶ La obstrucción biliar produce cambios importantes en las vías biliares, que se manifiestan como estrecheces de los conductos biliares que resultan en cambios histopatológicos complejos con producción de fibrosis hepática progresiva y cirrosis biliar secundaria. Afecta de manera inmediata el estado del hígado y repercute en la salud general del paciente.⁷

Participaron en la investigación: Ricardo Martínez Abundis, Gonzalo Vázquez Camacho, Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social; María del Pilar Alatorre Carranza, Trinidad García Iglesias, Vidal Delgado Rizo, Alejandra Guillermina Miranda Díaz, Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México.

Agradecimiento: A Rogelio Troyo Sanromán, por el apoyo en el análisis estadístico.

Cuando se presenta una LVB se produce inflamación, que contribuye a la remoción de células muertas y propicia la degradación de proteínas de MEC mediante la secreción de metaloproteinasas.⁸ El factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta) representa el mediador central y esencial del proceso de remodelación fibrogénica del hígado al inducir la transdiferenciación de las células estelares hepáticas (CEH) a miofibroblastos y producir el depósito de MEC. Los hepatocitos responden fuertemente al TGF-beta, citocina profibrogénica con inducción de apoptosis durante el proceso de fibrogénesis.⁹ Aproximadamente 48 horas después del daño se eleva el TGF-beta, estimula las CEH a secretar proteínas de MEC que servirán de soporte para las células que suplirán las que se perdieron por el daño propiciando el depósito de tejido fibroso en el hígado lesionado.¹⁰

Debido al papel que desempeña el TGF-beta en la reparación tisular hepática y en el depósito excesivo de fibrosis cuando se sobreexpresa, se planteó como objetivo evaluar la expresión hepática y sistémica del TGF-beta en lesión de vías biliares poscolecistectomía.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio transversal analítico, en el que se formaron dos grupos de estudio. El grupo 1, estuvo integrado por 3 donantes de hígado cadavérico, se tomó biopsia hepática y las laminillas sirvieron como control normal. Se extrajo sangre periférica para control de los niveles séricos de TGF-beta. El grupo 2, lo formaron 37 pacientes con LVB poscolecistectomía abierta o laparoscópica, con obstrucción completa de las vías biliares enviados al Departamento de Cirugía General del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente, del Instituto Mexicano del Seguro Social, como hospital de referencia para ser sometidos a la reconstrucción biliodigestiva más conveniente de acuerdo con las características de cada paciente.

Previamente a la reconstrucción los pacientes fueron sometidos a drenaje biliar externo. La reconstrucción biliodigestiva se realizó en forma electiva a 8 semanas de la LVB. Las pruebas de coagulación fueron normalizadas. Los pacientes tuvieron disponible en quirófano sangre total, plasma fresco congelado y vitamina K.

ELISA de TGF-beta

Se realizó la prueba comercial de ELISA (R&D Systems) de acuerdo con el protocolo del fabricante. En tubo Eppendorf se agregaron 200 µl de suero; se activó por adición de 200 µl de 2.5 M de ácido acético, se incubó durante 10 min a temperatura ambiente. Se detuvo la reacción al agregar 200 µl de 2.7 M NaOH/1M HEPES. Se preparó una curva estándar de 8 puntos mediante diluciones seriales (1:2). Se adicionaron 100 µl a los estándares, controles y muestras (por duplicado) en la placa. Se incubó con el anticuerpo, los lavados y el revelado. La lectura de la placa se realizó a 450 nm de longitud de onda.

Estudio histopatológico

En la biopsia hepática se evaluaron las características morfológicas e histológicas del parénquima hepático. El tejido se fijó por inmersión en solución de paraformaldehído al 10% preparada a pH neutro con *buffer* de sales de fosfatos (PBS). Se sometió a deshidratación y se incluyó en parafina. Se realizaron cortes de 5 µm de espesor, se colocaron en portaobjetos silanizados, posteriormente

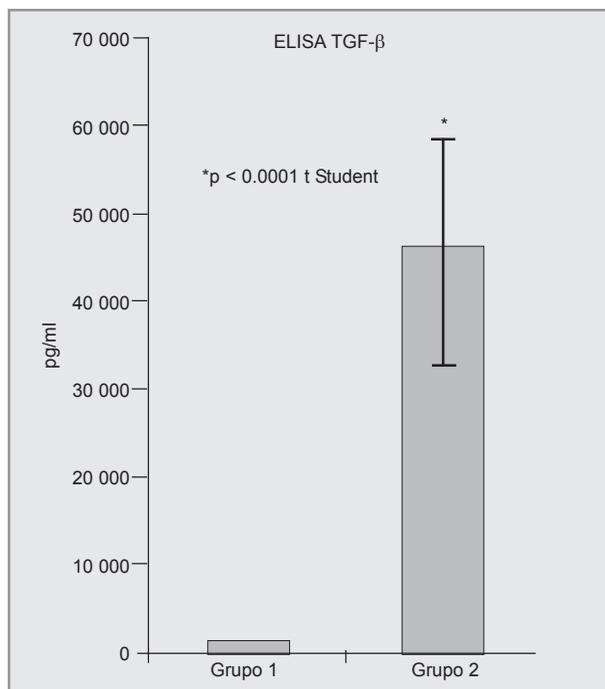


Figura 1. Niveles séricos de TGF-β. La expresión sérica del TGF-β en los pacientes con LVB fue 48 veces más elevada que los niveles encontrados en los sujetos normales, lo que demuestra que el estímulo inflamatorio y profibrogénico de la molécula es permanente durante el tiempo en que se produce la lesión de vías biliares y se realiza la reconstrucción biliodigestiva. La reconstrucción quirúrgica se realizó, en promedio, a las 8 semanas de la colecistectomía.

se retiró la parafina de la placa con calor, se hidrató el tejido y se tiñó con hematoxilina y eosina (HyE). La evaluación de las laminillas se realizó mediante el método semicuantitativo.¹¹ Se determinó el grado de inflamación y el estadio de la fibrosis en la zona 1 de Rappaport (zona portal).¹² Las alteraciones histológicas se clasificaron de acuerdo con la actividad inflamatoria portal y lobular en 5 grados: a) grado 0, correspondió a sin portal o mínima inflamación; b) grado 1, inflamación portal sin necrosis y/o inflamación lobular sin evidencia de necrosis; c) grado 2, necrosis de placa limitante leve o necrosis lobular focal o ambas; d) necrosis de placa limitante moderada o necrosis lobular focal grave o ambas, y e) necrosis de placa limitante grave o puentes de necrosis o ambas.¹³

Inmunohistoquímica con el anticuerpo anti-TGF-beta

Los cortes de hígado se montaron en laminillas silanizadas, se desparafinaron y rehidrataron. Se usó el *kit* comercial del anticuerpo monoclonal de humano contra TGF-beta1 (Santa Cruz Biotech), las laminillas se incubaron toda la noche a temperatura ambiente con los anticuerpos primarios. La reacción se detectó con el anticuerpo secundario policlonal de cabra diluido en PBS 1:200, revelado con diaminobenzidina y contrateñido con HyE. La marca positiva de la reacción se encontró en color café o marrón oscuro. La evaluación morfométrica cuantitativa se realizó en 5 campos al azar de cada laminilla mediante el programa AxioVision 4.6.3 con analizador de imágenes mediante cámara digital (AxioStar plus, Carl-Zeiss). La escala de medición se expresa en µm². La señal de la cámara es digitalizada al descomponer la imagen en mosaico de pequeños campos. La imagen es

interpretada en escala de grises. La imagen se obtiene en aproximadamente 512x512 píxeles, la desigualdad de la imagen se corrige mediante campo blanco.¹³

Análisis estadístico

Los datos se expresan como media \pm desviación estándar. Se utilizó la prueba *t* de Student para las diferencias entre grupos. Se tomó un valor de $p < 0.05$ como significativo. El análisis de los datos se realizó mediante el programa estadístico Graphpad software 2009.

Consideraciones éticas

El estudio se apegó a la declaración de Helsinki actualizada en el 2000, las leyes locales y nacionales. Se asignaron números de identificación para garantizar la confidencialidad de los pacientes. El protocolo y la forma de consentimiento informado fueron revisados y aprobados por el Comité de Ética e Investigación del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente y del Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara.

Resultados

Características clínicas generales

Se incluyeron 30 mujeres y 7 hombres en el grupo 2. La edad media fue 44.3 ± 2 años. La LVB se presentó en 20 colecistectomías abiertas (54%) y 17 laparoscópicas (46%). La reconstrucción bilioentérica incluyó procedimientos en Y de Roux y de Hepp-Couinaud; la media de tiempo quirúrgico fue de 6 horas.

Niveles séricos de TGF-beta

El TGF-beta es la principal citocina profibrogénica y se sobreexpresa en el suero de pacientes con fibrosis hepática. Los pacientes del grupo con LVB mostraron incremento de 48 veces más niveles de TGF-beta en suero, con un promedio de $44\,365.71 \pm 20\,260.615$ pg/ml, en comparación con 904.49 ± 227.24 pg/ml del grupo control ($p < 0.0001$ *t* de Student). De acuerdo con estos datos, surge la necesidad de vigilar de cerca y por largo tiempo a los pacientes con LVB para detectar oportunamente alguna complicación y evitar la cirrosis biliar secundaria (Figura 1).

Análisis histológico de la biopsia hepática

Se analizaron cuarenta biopsias de hígado. Las de los tres sujetos sanos no mostraron alteraciones en el parénquima hepático, sólo leve inflamación portal considerando el grado de inflamación con valor de 0. No se observó fibrosis u otro tipo de alteraciones en la zona 1, estas biopsias sirvieron para establecer el patrón normal con respecto a las alteraciones

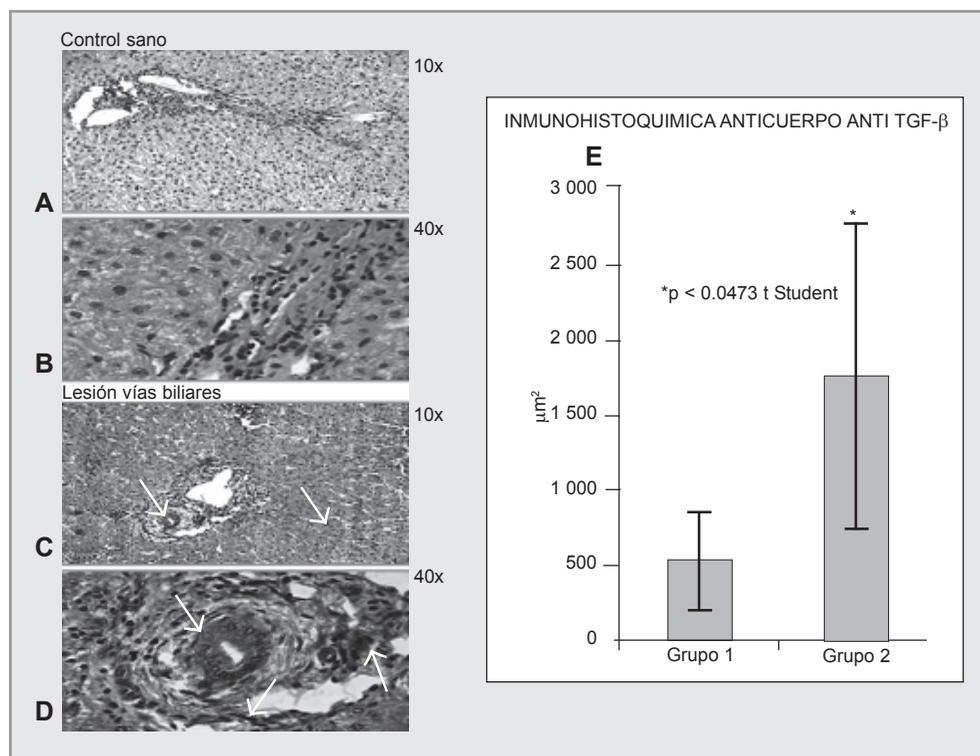


Figura 2. Inmunohistoquímica con el anticuerpo anti-TGF-β. En los paneles A y B se aprecia la negatividad de la expresión del TGF-β tanto a 10 X como a 40 X. En los paneles C y D las flechas señalan la positividad del TGF-β activado, sobre todo en la zona 1 de Rappaport (zona portal), se puede observar incluso el alargamiento de algunos núcleos y células, lo que sugiere la activación de las células estelares hepáticas. Se muestra también la expresión del TGF-β en algunos hepatocitos.

histológicas en el grupo 2, que permitieron definir las características morfológicas del hígado en los sujetos con LVB. Es importante destacar que la LVB podría producir un depósito importante de tejido fibroso en el espacio extracelular. En el análisis de las 37 muestras observadas, los resultados obtenidos del tejido hepático fueron: en relación con el grado de actividad inflamatoria con valor de 4 se encontraron 4 (11%) biopsias; de 3 fueron 15 (40%), y de 2, 18 (49%), lo que refleja diferente grado de inflamación en el tejido hepático.

Inmunohistoquímica con el anticuerpo anti-TGF-beta

La expresión de TGF-beta en la biopsia hepática, cuantificada mediante inmunohistoquímica del anticuerpo anti-TGF-beta, se realizó con el programa digital Axio-Vision 4.6.3 en los integrantes del grupo 1, y mostró en promedio 537.15 ± 330.96 µm², cifra que se consideró como normal. En el grupo 2 se obtuvieron $1\,768.09 \pm 1\,024.50$ µm² con aumento de 2.3 veces el valor del grupo 1 ($p = 0.0473$ *t* de Student) en tan sólo 8 semanas de la lesión (Figura 2) lo que sugiere que la obstrucción de vías biliares perpetúa en poco tiempo el estímulo fibrogénico, al parecer debido al estancamiento de bilis, lo que podría ser suficiente para la activación persistente y la expresión de cantidades aumentadas de TGF-beta en el parénquima hepático con repercusión positiva en el depósito de tejido fibroso en la MEC del hígado.

Discusión

Por lo general, el paciente espera una colecistectomía con poco riesgo, estéticamente aceptable y con recuperación rápida; sin embargo, de pronto se transforma radicalmente el

panorama, con grandes probabilidades de complicación.^{14,15} En el presente estudio la mayoría de los integrantes de la muestra fueron mujeres con una relación de 4:1 de acuerdo con la frecuencia de presentación de la colestiasis.¹⁶ Todos los pacientes se encontraban en edad productiva con alto riesgo de morbilidad aumentada y de muerte prematura.¹⁷

En los estudios de fibrosis hepática por alcohol o hepatitis C en humanos la biopsia hepática se obtiene por punción, lo que limita la cantidad de tejido hepático a obtener para realizar el amplio análisis del proceso fibrótico, existe además riesgo de errores al interpretar el grado de fibrosis. En los pacientes con LVB sometidos a cirugía para la reconstrucción de las vías biliares es posible la toma de biopsia en cuña, la que es suficiente para hacer la evaluación histológica e inmunohistoquímica ya que supera los 8 espacios porta necesarios para la buena interpretación diagnóstica.

El tiempo de realización la reconstrucción de las vías biliares duró en promedio 8 semanas con el objetivo de evitar las reestenosis tempranas que se presentan en reconstrucciones de lesiones que se descubren durante la colecistectomía y en las que se realizan después de 3 a 6 meses,¹⁸ como fue informado por nuestro grupo previamente.¹⁹

El TGF-beta se sobreexpresa en suero y en hígado de pacientes con fibrosis hepática se considera el principal estímulo para la inducción de proteínas de la MEC y se relaciona con todas las enfermedades que cursan con fibrosis. En el presente estudio, el grupo 2 mostró aumentada la expresión del TGF-beta en hígado 2.3 veces y 48 veces más en suero tan solo 8 semanas después de realizada la colecistectomía con propensión rápida a fibrosis hepática y si no se resuelve la lesión a cirrosis biliar secundaria.

Es importante mencionar que no siempre los niveles séricos de TGF-beta se encuentran aumentados en comparación con controles sanos en las enfermedades hepáticas. En 2001, Daniluk analizó 45 pacientes con cirrosis alcohólica y no encontró diferencias significativas con los controles sanos, aunque al momento del estudio los pacientes ya no ingerían alcohol.²⁰ Nuestros datos son similares a los comunicados por Neuman, que encontró niveles elevados de TGF-beta en pacientes con hepatitis C y disminución de los niveles de TGF-beta en pacientes que respondieron a los antirretrovirales.²¹ Situación diferente de la de los pacientes con obstrucción biliar crónica por LVB, en quienes mientras no se resuelva la obstrucción, permanece el estímulo.

En otro estudio de cirrosis por hepatitis, se halló una correlación sérica entre la expresión de TGF-beta y el depósito de fibrosis hepática, sin embargo, la biopsia fue tomada de pacientes con carcinoma hepatocelular al momento de la extirpación quirúrgica del tumor, por lo que esta patología agregada pudo afectar los resultados.²²

Este es un primer estudio en obstrucción biliar por LVB poscolecistectomía en que se demuestra aumento en los niveles de TGF-beta en suero y en biopsias hepáticas en comparación con controles sanos, lo que sugiere una vigilancia prolongada de por lo menos 5 años con alto índice de sospecha para la detección temprana de reestenosis después de la reconstrucción biliodigestiva primaria.²³

Por ser el TGF-beta el estímulo fibrogénico más importante, sería interesante conocer otras células y moléculas involucradas en la producción de fibrosis hepática. Se sabe que las células de Kupffer y las HSC expresan TGF-beta, pero la abundancia de las células T *natural killer* en el hígado o en otras células podría estar presentes como las Treg (Th3) o Th 17, que podrían participar en la producción de TGF-beta.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

Recepción: 2/4/2009 - Aprobación: 16/11/2009

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010

Bibliografía

- Mandayam S, Jamal MM, Morgan T. Epidemiology of alcoholic liver disease. *Alcohol and Alcoholic Liver Disease* 24(3):217-232, 2004.
- Rawls RA, Vega Kenneth J. Viral hepatitis in minority America. *J Clin Gastroenterol* 39(2):144-151, 2005.
- Méndez Sánchez N, Villa AR, Chávez Tapia NC y col. Trends in liver disease prevalence in Mexico from 2005 to 2050 through mortality data. *Ann Hepatology* 4(1):52-55, 2005.
- Poupon R, Chazouilleres O, Poupon RE. Chronic cholestatic diseases. *J Hepatology* 32(1):129-140, 2000.
- Cannor S, Garden OJ. Bile duct injury in the era of laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 93:158-168, 2006.
- Clouzeau-Girard H, Guyot Ch, Combe Ch y col. Effects of bile acids on biliary epithelial cell proliferation and portal fibroblast activation using rat liver slices. *Lab Invest* 86:275-285, 2006.
- Fernández JA, Robles R, Marín C, Sánchez-Bueno F, Ramírez P, Parrilla P. Laparoscopic iatrogeny of the hepatic hilum as an indication for liver transplantation. *Liver Transpl* 10(1):147-52, 2004.
- Marra F. Hepatic stellate cells and the regulation of liver inflammation. *J Hepatol* 31(6):1120-30, 1999.
- Varga J. TGF- β , smads and tissue fibrosis. *Science & Medicine* 6:298-307, 2002.
- Friedman SL. Liver fibrosis - from bench to bedside. *J Hepatol* 38(1):538-53, 2003.
- Ishak K, Baptista A, Bianchi L. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 22:696-699, 1995.
- Farell L. Short Course. Liver Pathology: Cirrhosis, hepatitis and primary liver tumors. Update and diagnostic Problems. *Modern Pathol* 13(6):679-704, 1999.
- Roche PC, His ED. Immunohistochemistry: Theory and Practice, chapt 13. In: Morphology methods. Cell and molecular biology techniques. Ed por Ricardo V. Lloyd, MD, PhD. Humana Press, Inc. Totowa, New Jersey, pp: 229-237, 2001.
- Moore DE, Feuer ID, Holzman MD y col. Long-term detrimental effect of bile duct injury on health-related quality of life. *Arch Surg* 139:476-482, 2004.
- De Reuver PR, Dijkgraaf MGW, Gevers SKM, Gouma DJ. Poor agreement among expert witnesses in bile duct injury malpractice litigation: An expert panel survey. *Ann Surg* 248(5):815-820, 2008.
- Bringener J, Richards ML, Schwesubger WH, Strodel WE, Sirinek KR. Laparoscopic cholecystectomy for elderly patients: gold standar for golden years? *Arch Surg* 138:531-536, 2003.
- Melton GB, Lillemore KD, Cameron JL, Sauter PA, Coleman JA, Yeo EO CHJ. Mayor bile duct injuries associated with laparoscopic cholecystectomy: effect of surgical repair on quality of life. *Ann Surg* 235:888-895, 2002.
- De Reuver PR, Grossmann I, Busch OR, Obertop H, Van Gulik TM, Gouma DJ. Referral pattern and timing of repair are risk factors for complications after reconstructive surgery for bile duct injury. *Ann Surg* 245(5):763-770, 2007.
- Hermosillo Sandoval JM, Ramírez Casillas V, Hernández Hoyos S y col. Evaluación histológica de la fibrosis hepática en pacientes con lesión posquirúrgica de vías biliares. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 46(6):663-668, 2008.
- Daniluk J, Szuster-Ciesielska A, Drabko J, Kandefor-Szersze M. Serum cytokine levels in alcohol-related liver cirrhosis. *Alcohol* 23(1): 29-34, 2001.
- Neuman MG, Benhamou JP. Serum tumour necrosis factor-alpha and transforming growth factor-beta levels in chronic hepatitis C patients are immunomodulated by therapy. *Cytokine* 17(2):108-117, 2002.
- Bedossa P, Peltier E, Terris B, Franco D, Poynard T. Transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta 1) and TGF-beta 1 receptors in normal, cirrhotic, and neoplastic human livers. *Hepatology* 21(3):760-6, 1995.

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 - La TC Helicoidal de Múltiples Cortes para la Evaluación de la Obstrucción Aguda del Intestino Delgado: Comparación de la TC sin Contraste (ni Oral ni Rectal ni IV) con la TC con Contraste IV

Atri M, McGregor C, Kiss A y colaboradores

University of Toronto, Toronto, Canadá

[Multidetector Helical CT in the Evaluation of Acute Small Bowel Obstruction: Comparison of Non-Enhanced (no Oral, Rectal, or IV Contrast) and IV Enhanced CT]

European Journal of Radiology 71(1):135-140, Jul 2009

La TC helicoidal de múltiples cortes sin contraste resultó comparable en precisión diagnóstica a la TC con contraste intravenoso para determinar la presencia de obstrucción intestinal.

La obstrucción del intestino delgado determina entre el 12% y el 16% de las internaciones por cuadros abdominales agudos. Cuando un paciente con sospecha de obstrucción intestinal es derivado al departamento de imágenes, el radiólogo se plantea 3 interrogantes: ¿Existe una obstrucción intestinal? ¿Podrá tratarse la obstrucción en forma conservadora o requerirá tratamiento quirúrgico? ¿Cuál es su causa?

Los autores comentan que la radiografía simple de abdomen es todavía el método diagnóstico inicial en muchos centros. Sin embargo, su precisión en los pacientes con obstrucción intestinal confirmada por cirugía oscila entre el 46% y el 80%. Los valores más bajos reflejan grados de obstrucción leve y los más altos, obstrucciones más marcadas.

La tomografía computarizada (TC) no helicoidal ha demostrado ser útil tanto para el diagnóstico de la obstrucción intestinal como para determinar la causa. En un trabajo de Franger y col., la TC tuvo una sensibilidad del 100% para diferenciar entre obstrucción y otras causas de dilatación del intestino delgado.

Muchos investigadores han propuesto a la TC como el examen radiológico inicial para la evaluación del abdomen agudo.

La precisión de la TC sin contraste (TCsc) para el diagnóstico de la obstrucción del intestino delgado no ha sido establecida. Los autores consideran que el método es eficaz para ese propósito y que la interpretación de los resultados puede ser llevada a cabo por observadores con diferentes grados de experiencia. En el presente trabajo se propusieron comparar la exactitud diagnóstica de la TCsc con la TC helicoidal con contraste intravenoso (TCcIV) para el diagnóstico de la obstrucción aguda mecánica del intestino delgado y analizar la concordancia entre los observadores con distinto nivel de experiencia.

Material y métodos

Este estudio de carácter retrospectivo incluyó a 112 pacientes con sospecha clínica de obstrucción intestinal mecánica aguda que fueron derivados en forma consecutiva para la realización de una TC diagnóstica entre enero de 2002 y junio de 2003.

En 7 casos se efectuó sólo una TCsc por contraindicación para el uso del medio de contraste. Por lo tanto, la población de estudio estuvo conformada por 105 TC en 99 pacientes (en 6 casos se indicaron 2 estudios). Cincuenta y seis de ellos fueron mujeres y 43 hombres con una edad de 20 a 91 años (promedio 65). A cada uno de los pacientes le fue efectuada una TCsc inmediatamente seguida por una TCcIV.

Los estudios fueron evaluados en forma retrospectiva y sin conocer el diagnóstico final de cada caso por 3 médicos: un radiólogo con 15 años de experiencia en la interpretación tomográfica, un residente de segundo año de radiología y otro con sólo 6 meses de iniciado su entrenamiento en el diagnóstico por imágenes. Los 3 sabían que los estudios habían sido solicitados por sospecha de obstrucción intestinal. Los diagnósticos finales fueron obtenidos de las epicrisis de las historias clínicas, de los partes quirúrgicos y de los informes anatomopatológicos. En 29 casos, los hallazgos de la TC fueron confirmados por cirugía. Los pacientes restantes recibieron tratamiento conservador. En estos últimos se consideró que habían presentado una obstrucción intestinal si habían mejorado con la colocación de una sonda nasogástrica y ante la ausencia de causas metabólicas que pudieran justificar la dilatación intestinal.

No se empleó contraste por vía oral ni rectal para efectuar la TCsc y la TCcIV. Para esta última se administró un agente de contraste yodado por vía intravenosa. Los estudios fueron realizados con un tomógrafo computarizado helicoidal con cortes múltiples de 5 mm de grosor.

Los 3 observadores tomaron en cuenta los siguientes datos: la presencia de asas proximales de intestino delgado dilatadas y distales colapsadas y el hallazgo de un punto de transición o de una masa obstructiva, la presencia de isquemia o de una obstrucción de circuito cerrado (vólvulo).

El diagnóstico final se expresó en una escala de 5 puntos: 1 (obstrucción definida), 2 (obstrucción probable), 3 (hallazgo indeterminado), 4 (obstrucción improbable) y 5 (ausencia de obstrucción).

La obstrucción intestinal mecánica fue diagnosticada cuando se observaron asas dilatadas del intestino delgado proximal (> 3 cm) y un asa distal afinada asociadas o no a un punto de transición (definido como el punto entre la dilatación proximal y el afinamiento distal).

Se definieron también las causas de la obstrucción. El hallazgo del signo del pico fue indicativo de adherencias, en ausencia de otras causas. Se diagnosticó un asa encarcelada cuando se observó la distribución del intestino en C o en U y la convergencia de los vasos mesentéricos hacia un punto o cuando se hallaron 2 sitios de obstrucción. Se sospechó la presencia de isquemia intestinal cuando se observó un engrosamiento de la pared mayor de 5 mm asociado a una disminución o la ausencia del realce de la pared con la sustancia de contraste o la rarefacción mesentérica.

Resultados

La prevalencia de la obstrucción mecánica en el grupo analizado fue del 56% (59/105). En 26 casos el diagnóstico fue confirmado en la cirugía. En los restantes, la causa del cuadro abdominal fue: carcinomatosis peritoneal en pacientes

con neoplasia abdominal conocida (n = 12), trastornos electrolíticos (n = 12), íleo posoperatorio prolongado (n = 11), constipación (n = 2), obstrucción ureteral (n = 1), íleo postraumático (n = 1), síndrome de Ogilvie (n = 1) y colitis por *Clostridium difficile* (n = 1). En 5 sujetos no se pudo definir el diagnóstico.

La sensibilidad promedio de la TCsc para el diagnóstico de obstrucción intestinal considerando a los 3 observadores fue del 88.1%, su especificidad fue del 77%, los valores predictivos positivo y negativo y el valor de precisión diagnóstica resultaron del 83% cada uno de ellos. En el caso de la TCcclV, los valores correspondientes para los mismos parámetros fueron: 87.6%; 75%; 82.6%; 82.1% y 82%. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los 3 observadores para cada técnica ni entre las 2 técnicas para cada observador. Hubo buena a excelente concordancia entre los diagnósticos dados por los 3 observadores para las 2 técnicas.

En el caso de los 26 pacientes con confirmación quirúrgica de obstrucción mecánica, la sensibilidad de la TCsc fue del 96.1% al 100% y la de la TCcclV del 92.3% al 96.1%. Hubo 1 caso falso negativo para los 3 observadores, en el que se demostraron adherencias en el acto quirúrgico. Las causas de la obstrucción mecánica en los 26 sujetos fueron: adherencias en 9 casos, tumores malignos en 7, hernias en 5, estenosis actínicas en 3, tumores inflamatorios o abscesos secundarios a apendicitis perforada en 2. Dichas causas fueron correctamente identificadas en el 61.5% al 69% de los casos con la TCsc y en el 69% al 73.1% con la TCcclV. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas para la identificación de la causa de la obstrucción entre las 2 técnicas.

En otros 3 pacientes que fueron operados no se halló obstrucción mecánica. Uno de ellos tenía una hernia de la pared abdominal que contenía asas colónicas pero sin evidencias de obstrucción (correctamente diagnosticada por los 3 observadores tanto con TCsc como con TCcclV). Otro presentaba una isquemia intestinal (erróneamente diagnosticada como obstrucción mecánica del intestino delgado por los 3 profesionales con la TCcclV y por 2 de ellos con la TCsc). El tercero presentó una perforación del intestino delgado secundaria a isquemia pero sin obstrucción (el diagnóstico de ausencia de obstrucción fue otorgado correctamente por los 3 observadores con la TCcclV y por 2 de ellos con la TCsc).

La sensibilidad del punto de transición para el diagnóstico de obstrucción mecánica fue del 67.8% al 83% para la TCsc y la TCcclV considerando a los 3 profesionales. La especificidad de dicho signo fue del 71.7% la 89.1% para la TCsc y del 76.6% al 87% para la TCcclV. No se encontraron diferencias significativas entre las 2 técnicas para cada observador.

Discusión

Los autores refieren que todos los estudios en los que se evaluó la precisión de la TC para el diagnóstico de obstrucción del intestino delgado fueron llevados a cabo con contraste por vía oral e intravenoso. Sin embargo, los criterios que se utilizan para ese diagnóstico no requieren contraste.

En este trabajo, la sensibilidad de la TCsc osciló entre el 86.4% y el 89.8% y para la TCcclV entre el 86.4% y el 88.1% considerando los 3 observadores con distinto nivel de experiencia. La especificidad correspondiente para cada técnica fue del 63.3% al 82.6% y del 73.9% al 78.3%. En los pacientes con confirmación quirúrgica de obstrucción mecánica la sensibilidad fue aun mayor: 96.1% a 100% con la TCsc y 92.3% a 96.1% para la TCcclV.

Los autores señalan que sus resultados son equiparables a los obtenidos en otros trabajos. Maglante y col., por ejemplo, evaluaron a 78 pacientes con obstrucción intestinal mecánica

confirmada por enteroclitosis y la evolución clínica con TC no helicoidal con contraste y obtuvieron una sensibilidad del 82% para las obstrucciones de alto grado y del 50% para las de bajo grado.

La causa de la obstrucción en los 26 pacientes operados fue correctamente identificada en el 61.5% al 69% de los casos con TCsc y en el 69% al 73.1% con la TCcclV, no habiéndose identificado diferencias significativas entre ambos métodos.

Un solo caso en este subgrupo presentó una obstrucción intestinal asociada a isquemia. Sin embargo, ninguno de los 3 observadores con las 2 técnicas pudo identificar los signos de isquemia.

En una revisión bibliográfica, Mallo y col. informaron una sensibilidad de la TCcclV del 63% al 100% y una especificidad del 61% al 100% para detectar isquemia asociada a obstrucción intestinal. No obstante, en un trabajo reciente, Sheedy y col. mostraron en forma prospectiva una sensibilidad de sólo 14.8% con una especificidad del 94.1% para dicho hallazgo, lo que sugiere que el diagnóstico de isquemia resulta difícil aun cuando se utiliza contraste intravenoso.

Los autores hacen notar que la concordancia entre los observadores con distintos grados de experiencia fue de buena a excelente para los 2 métodos. Reconocen, sin embargo, algunas limitaciones de su estudio: En primer lugar, el bajo número de enfermos con confirmación quirúrgica (29/105), aunque esto refleja la situación real del enfoque de los pacientes con obstrucción intestinal. En segundo lugar, el escaso número de casos con vólvulos o isquemia, lo que impidió sacar conclusiones sobre ese hallazgo.

En conclusión, en este trabajo, la TCsc de cortes múltiples resultó comparable en precisión diagnóstica a la TCcclV para determinar la presencia o la ausencia de obstrucción intestinal mecánica y del punto de transición. Tal diagnóstico pudo ser efectuado eficazmente con los 2 métodos por observadores con distinto nivel de experiencia.

En opinión de los autores, serían necesarios estudios con mayor número de casos con confirmación quirúrgica para establecer la eficacia de estas técnicas para definir la causa de la obstrucción intestinal y la presencia de isquemia como complicación de esta última.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/109071

2 - Artículo de Revisión: Futuros Tratamientos para los Tumores Neuroendocrinos Gastroenteropancreáticos Metastásicos

Srirajakanthan R, Toumpanakis C, Meyer T, Caplin M

Royal Free Hospital, Londres, Reino Unido

[Review Article: Future Therapies for Management of Metastatic Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumours]

Alimentary Pharmacology & Therapeutics 29(11):1143-1154, Jun 2009

Existen tratamientos para interferir la proliferación tumoral y otros cuyo objetivo es aliviar los síntomas producidos por las hormonas secretadas por las células tumorales en el caso de los tumores neuroendocrinos funcionantes.

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son infrecuentes y se localizan principalmente en el tubo digestivo. De acuerdo con los datos comunicados recientemente, su incidencia es de 3 a 5 por cada 100 000 personas por año y su prevalencia en los EE.UU., de 35 por cada 100 000 habitantes.

La mayoría de estos tumores son no funcionantes y ocasionan síntomas inespecíficos, por lo cual a menudo los pacientes consultan cuando ya se ha producido la metástasis. Las opciones terapéuticas para los TNE gastroenteropancreáticos incluyen el tratamiento quirúrgico, la quimioterapia, las terapias biológicas, los tratamientos con péptidos radiactivos y la embolización tumoral.

Es importante mencionar que existen tratamientos para interferir la proliferación tumoral y otros cuyo objetivo es aliviar los síntomas producidos por las hormonas secretadas por las células tumorales en el caso de los tumores funcionantes. El objetivo de la presente revisión fue analizar las más recientes opciones terapéuticas para los TNE gastroenteropancreáticos.

Terapias biológicas

Los análogos de la somatostatina y el interferón-alfa se utilizan para el tratamiento de los síntomas en los pacientes con TNE funcionantes. Dada la corta vida media de la somatostatina endógena (3 minutos aproximadamente), es necesario utilizar sus análogos sintéticos, entre los cuales se cuentan el de acción corta (octreotida) y los de acción prolongada (octreotida y lanreotida).

Mientras que la octreotida de acción corta debe ser administrada tres veces por día, la de acción prolongada y la lanreotida se utilizan cada 28 días.

Después del tratamiento con estas sustancias, los niveles de cromogranina A y de ácido 5-hidroxiindolacético urinario disminuyen al menos un 50% en el 60% a 80% de los casos.

Con respecto a la acción antiproliferativa de los análogos de la somatostatina, se cree que estas drogas inhiben la producción y la secreción de sustancias angiogénicas. De acuerdo con los datos comunicados, se observaron respuestas parciales y completas en menos del 10% de los pacientes con tumores funcionantes. En tanto, para establecer el papel de estos fármacos en el tratamiento de los TNE no funcionantes se está realizando actualmente un gran estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo.

El interferón-alfa es útil para aliviar la diaforesis y la diarrea en el 50% a 60% de los pacientes con síndrome carcinoide. Si bien su mecanismo de acción no está claro, se cree que su función es antisecretora e inmunomoduladora. Su efecto antitumoral es menor que el de los análogos de la somatostatina.

Los resultados de algunos estudios *in vitro* y estudios clínicos retrospectivos y pequeños sugieren que la combinación de los análogos de la somatostatina con el interferón-alfa tiene un efecto antiproliferativo mayor que el de los análogos de la somatostatina.

Nuevos análogos de la somatostatina

Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con análogos de la somatostatina se vuelven refractarios a esta terapia durante los primeros 12 meses, por lo cual es importante estudiar nuevas opciones terapéuticas. Se está investigando la utilidad de ciertas drogas cuyo objetivo son múltiples receptores de la somatostatina y otros receptores de la somatostatina y de la dopamina.

La pasireotida tiene alta afinidad por los receptores de la somatostatina de tipo 1, 2, 3 y 5 y parece ser útil en aquellos pacientes con síntomas ocasionados por tumores carcinoides metastásicos refractarios o resistentes a la octreotida.

El BIM-23244 es otro análogo de la somatostatina con alta afinidad y selectividad por los receptores de la somatostatina de tipo 2 y 5, pero aún no se conoce su papel en el tratamiento de los TNE gastroenteropancreáticos.

Por último, se ha demostrado la expresión conjunta de los receptores de la somatostatina y de la dopamina en los pacientes con TNE y se postula que ciertas sustancias tales como el BIM-23A387 pueden ser útiles en estos casos.

Tratamiento de sostén

Algunos TNE producen una variedad de síndromes clínicos y en estos casos es necesario administrar tratamientos específicos para dichos síndromes, además de las terapias antiproliferativas.

Los pacientes con gastrinomas, por ejemplo, deben recibir inhibidores de la bomba de protones por períodos prolongados. Los sujetos con tumores secretantes del péptido intestinal vasoactivo o con síndromes carcinoides pueden presentar alteraciones hidroelectrolíticas ocasionadas por la diarrea y requieren la administración de líquidos intravenosos y la corrección de los electrolitos.

Quimioterapia

La quimioterapia se utiliza a menudo como tratamiento de primera línea de los TNE irreseccables y poco diferenciados y de los TNE pancreáticos, los cuales son relativamente quimiosensibles.

Algunos estudios demostraron que las tasas de respuesta son muy variables y esto podría deberse, al menos en parte, a la inclusión de pacientes con diferentes tipos y grados de TNE.

Nuevos usos de los quimioterápicos

La temozolomida es un alquilante con actividad en los TNE y se ha observado que los tumores con una baja expresión de O6-metilguanina ADN metiltransferasa responden mejor a este agente.

Existen estudios de fase II con temozolomida y talidomida que registraron una tasa de respuesta radiológica global del 25%, con una duración media de la respuesta de 13.5 meses. Otro estudio con temozolomida en 36 pacientes mostró una respuesta radiológica en el 14% y una enfermedad estable en el 53% de los casos.

La temozolomida es en general una droga bien tolerada y sus efectos adversos incluyen la leucopenia, las náuseas y el dolor abdominal.

Embolización

La embolización de las metástasis hepáticas de los TNE puede causar la necrosis del tejido tumoral y, como consecuencia, la disminución de la secreción de hormonas. Se observó una respuesta sintomática en el 40% a 80% de los casos con una respuesta bioquímica del 7% al 75% para la embolización y del 12% al 75% en el caso de la quimioembolización. Las complicaciones de este procedimiento incluyen íleo, trombosis de la vena porta, abscesos hepáticos, fístulas hepáticas, encefalopatía e insuficiencia renal.

La embolización no debería considerarse en los pacientes con trombosis de la vena porta, insuficiencia hepática y reconstrucciones de las vías biliares y mal estado general.

Con respecto a la radioembolización, un estudio realizado en 148 pacientes con metástasis hepáticas irreseccables de TNE tratados con embolización con itrio 90 (⁹⁰Y) mostró una respuesta completa en el 2.7%, una respuesta parcial en el 60.5% y una enfermedad estable en el 22.7% de los casos.

Terapias con péptidos radiactivos

La muy alta concentración de receptores de la somatostatina en los TNE permite la utilización de péptidos radiactivos que se unen a los receptores tipo 2 y son posteriormente introducidos a las células tumorales donde actúan. Las contraindicaciones para este tipo de tratamiento son la mielosupresión, el deterioro de la función renal, la insuficiencia hepática y el mal estado general.

Los radionucleidos emisores beta más comúnmente usados son el ⁹⁰Y y el lutecio 177 (¹⁷⁷Lu) y los resultados obtenidos con ambos (con respecto a la progresión, la supervivencia y la toxicidad) son alentadores.

Recientemente se publicó una investigación realizada en más de 500 pacientes tratados con ^{177}Lu -DOTATATE; en este estudio se obtuvo información de la respuesta al tratamiento sólo en 310 participantes, de los cuales el 2% tuvo una respuesta completa, el 28% una respuesta parcial y el 16% una respuesta escasa.

El papel de los radiosensibilizadores como la capecitabina está actualmente en estudio.

Inhibidores de los receptores tirosina quinasa

La familia de los receptores tirosina quinasa está constituida por aproximadamente 20 clases de receptores entre los cuales se hallan el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR), el *c-kit* y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

La inhibición de los diferentes receptores tirosina quinasa parece ser útil para el tratamiento de ciertos tumores. Algunos estudios inmunohistoquímicos demostraron que los PDGFR y el *c-kit* están presentes en la mayoría de las células de los TNE pancreáticos, pero aún no se ha podido confirmar su presencia en los TNE intestinales.

El imatinib es un inhibidor específico de los receptores tirosina quinasa *abl*, PDGFR y *c-kit*; esta droga parece tener sólo un leve efecto cuando se utiliza como monoterapia.

La concentración de EGFR en los TNE es alta; un estudio en fase II ha demostrado que el gefitinib, un inhibidor del EGFR, tiene un efecto limitado cuando se usa como monoterapia en pacientes con TNE metastásicos (tumores carcinoides y carcinomas de células insulares).

El sunitinib es un inhibidor de la tirosina quinasa que puede administrarse por la vía oral y actúa en el receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular VEGF y el PDGFR, entre otros. Un estudio realizado en 107 pacientes demostró que el sunitinib puede lograr una tasa de respuesta global del 16.7% y una enfermedad estable en el 68% de los casos.

Otra droga en estudio es el sorafenib, solo o en combinación con ciclofosfamida.

Inhibidores de la angiogénesis

El proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos o angiogénesis es esencial para el crecimiento tumoral. El VEGF está presente en los TNE y es un potente estimulante de la angiogénesis, fundamentalmente en aquellos tumores de bajo grado bien diferenciados. El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal que neutraliza al VEGF y que aún está en estudio.

Inhibidores de la mTOR

La *mTOR* es una treonina quinasa que regula el crecimiento celular y se cree que cumple un papel en los TNE esporádicos y en los tumores de las células insulares del páncreas en los pacientes con esclerosis tuberosa.

La *mTOR* es el blanco de la rapamicina y, de acuerdo con los resultados de algunos estudios realizados con líneas celulares neuroendocrinas pancreáticas, la droga inhibe a la *mTOR* y reduce el crecimiento de las células de los TNE.

Otros fármacos inhibidores de la *mTOR* son el temsirolimus y el everolimus, los cuales están en estudio como monoterapia o combinado con octreotida en el caso del everolimus.

Inmunoterapia

El objetivo de la inmunoterapia es reforzar la respuesta inmune contra los antígenos tumorales, pero con mínimos efectos en el tejido normal. Las células dendríticas presentan los antígenos tumorales a las células T citotóxicas y cumplen un papel importante en el inicio y en la regulación de la respuesta inmune.

De acuerdo con los resultados de un estudio llevado a cabo en 20 pacientes, de los cuales 4 presentaban TNE, la

administración de células dendríticas e interleuquina 2 puede prolongar la supervivencia de los enfermos de 4 a 32 meses. La administración de células T modificadas mediante procedimientos de ingeniería genética es otra técnica de inmunoterapia en estudio.

Conclusión

Dado que la incidencia de los TNE es relativamente baja, es conveniente que los pacientes sean tratados en centros con especialistas experimentados y de forma multidisciplinaria.

En la actualidad, cuando se elige el tratamiento para un TNE se considera la localización anatómica, las características histológicas y los tipos de receptores presentes en el tumor, pero en el futuro tal vez deban tenerse en cuenta otras características de los tumores para elegir la mejor estrategia.

Los autores concluyen señalando la necesidad de llevar a cabo estudios bien diseñados, prospectivos y aleatorizados con el objetivo de establecer cuál es el tratamiento óptimo para cada TNE.

 Información adicional en www.siicsalud.com/data/resiic.php/106584

3 - Los Receptores Tipo Toll como Blancos Terapéuticos en las Enfermedades Hepáticas Crónicas

Mencin A, Kluwe J, Schwabe R

Columbia University, Nueva York, EE.UU.

[Toll-Like Receptors as Targets in Chronic Liver Diseases]

Gut 58(5):704-720, May 2009

Los receptores tipo toll son elementos fundamentales del sistema inmune innato y se postula que cumplen un papel en la fisiopatología de las enfermedades hepáticas crónicas.

Los receptores tipo toll (TLR) son un grupo de receptores que reconocen patrones moleculares asociados con los patógenos (PAMP) y esto es importante ya que permite que el sistema inmune innato responda rápidamente a los agentes patógenos.

Por otra parte, estos receptores participan de otros procesos tales como las respuestas inmunitarias adaptativas, la regulación de la inflamación, la cicatrización de las heridas y la promoción de la regeneración epitelial y de la carcinogénesis.

Los TLR cumplen un papel importante tanto en la fisiología como en la fisiopatología del hígado debido a la relación anatómica entre éste y el intestino y al contacto del hígado con un número importante de PAMP derivados del intestino en individuos sanos y enfermos.

Los receptores tipo toll

La familia de TLR humanos tiene 10 miembros, los cuales se caracterizan por la presencia de una región extracelular rica en leucina y de una región intracelular con un dominio receptor de la interleuquina 1 (IL-1).

La existencia de un gran número de TLR permite que el sistema inmune innato diferencie entre PAMP característicos de diferentes clases de microbios e inicie mecanismos de defensa específicos.

El TLR4 reconoce el lipopolisacárido (LPS) de la membrana de las bacterias gramnegativas mientras que el TLR2 reconoce varios componentes de la membrana de las bacterias grampositivas.

El TLR3 y el TLR7 reconocen el ácido ribonucleico (ARN) viral y el TLR9 reconoce el ácido desoxirribonucleico (ADN) que contiene CpG no metilado tanto bacteriano como viral.

La activación de algunos de los TLR (como el TLR4 y el TLR2) requiere la presencia de correceptores; como ejemplos, la activación del TLR4 por el LPS requiere la presencia del correceptor MD-2 y los ligandos del TLR2 requieren la presencia del CD36 para una eficiente inducción de las señales moleculares.

Todos los TLR utilizan una o dos moléculas adaptadoras: el factor de diferenciación mieloide 88 (MyD88) y un adaptador que contiene el dominio receptor de la IL-1 (Trif); esto explica por qué las respuestas a los diferentes ligandos de los TLR generan, a menudo, señales moleculares similares.

Las señales mediadas por los TLR se transmiten por dos vías: la vía dependiente del MyD88 y la vía independiente del MyD88; este último es importante en la cascada de señales de todos los TLR, excepto del TLR3 y, por el contrario, el Trif sólo se relaciona con el TLR3 y el TLR4 y participa en la vía independiente del MyD88.

Tanto la vía dependiente del MyD88 como la independiente inician la transcripción de un grupo específico de genes que participan de los procesos proinflamatorios antibacterianos y antivirales.

Es importante mencionar que la actividad prolongada o exagerada de las señales moleculares producidas por la activación de los TLR puede tener efectos deletéreos; por lo tanto, existen mecanismos que regulan negativamente las respuestas celulares inducidas por los TLR tales como la disminución de la transcripción del TLR4 o su proteólisis.

Los ligandos de los TLR

Los PAMP tales como el LPS, los lipopéptidos, el ARN de doble hebra y el ADN no metilado son los inductores más potentes de la liberación de sustancias proinflamatorias tales como el factor de necrosis tumoral alfa y la IL-1beta.

Dado que la mayoría de las bacterias se localizan en el espacio extracelular, los TLR que detectan PAMP bacterianos (tales como el LPS y las lipoproteínas) se localizan en la superficie celular mientras que el TLR3, TLR7 y TLR9 se localizan en las organelas celulares donde se encuentran el ARN viral y el ADN bacteriano.

La flora intestinal es la fuente principal de PAMP derivados de las bacterias.

Existen varios mecanismos que aseguran que sólo una mínima cantidad de antígenos bacterianos lleguen a la circulación portal en circunstancias normales tales como una gruesa capa de mucinas, la secreción de inmunoglobulina A y la presencia de un activo tejido linfóide asociado a la mucosa.

En los pacientes con enfermedad hepática crónica existen cambios estructurales en la mucosa intestinal tales como la pérdida de las uniones estrechas intercelulares, la congestión vascular y los defectos en el sistema inmune de la mucosa, los cuales permiten el aumento de la translocación de las bacterias y de los PAMP bacterianos.

Virtualmente todas las bacterias que translocan son aerobias mientras que las bacterias anaerobias tienen una función protectora que evita la colonización y el crecimiento de microbios potencialmente invasivos.

Escherichia coli y *Klebsiella pneumoniae*, enterococos y estreptococos no sólo son los gérmenes que en general translocan sino que son los microorganismos que con mayor frecuencia causan infecciones en los pacientes con cirrosis hepática. En estos sujetos, el supercrecimiento bacteriano posiblemente se debe a los cambios en la motilidad intestinal y a la disminución del nivel de ácidos biliares lumbales (los cuales son supresores del crecimiento bacteriano).

Varios TLR reconocen ligandos cuyas estructuras químicas son muy diferentes entre sí; como ejemplo, el TLR4 puede

reconocer tanto el lípido A del LPS como las proteínas del virus respiratorio sincicial o el virus de la estomatitis vesicular.

Se cree que esta capacidad de los TLR de reconocer diferentes tipos de ligandos puede explicar su activación por ligandos endógenos, lo cual ocurre cuando existe un cambio en el medio ambiente que ocasiona la liberación de dichos ligandos de un compartimento celular que habitualmente no está en contacto con los TLR o bien una modificación del mediador endógeno que le otorga la capacidad de activar a los TLR.

Dado que muchos ligandos endógenos se asocian con el daño tisular, se propuso el concepto de patrones moleculares asociados con el daño tisular (DAMP). Algunos ejemplos de DAMP son el HMGB1 y el hialuronano, cuyos niveles están aumentados en los pacientes con enfermedades hepáticas.

La HMGB1 es una proteína ligadora de ADN y su liberación hacia el espacio extracelular es mediada por dos mecanismos: su secreción activa que parece ocurrir predominantemente en las células inflamatorias y su difusión pasiva desde las células necróticas.

El hialuronano es un componente de la membrana basal que, en sitios de inflamación y destrucción tisular, puede ser procesado y convertido en fragmentos de menor peso molecular, los cuales inducen la expresión de los genes inflamatorios en las células epiteliales, fibroblastos, células dendríticas y macrófagos.

La expresión de los TLR en el hígado

El hígado sano contiene bajos niveles de ARN mensajero de los TLR tales como el TLR1, TLR2, TLR4, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, MD-2 y MyD88, lo cual puede explicar la importante tolerancia de este órgano a los ligandos de los TLR provenientes de la flora intestinal.

Las células de Kupffer son los macrófagos residentes del hígado y pueden fagocitar, procesar y presentar a los antígenos; además, secretan varias sustancias proinflamatorias. Estas células tienen TLR4 y responden a los LPS aunque también poseen TLR2, TLR3 y TLR9.

Los hepatocitos cumplen funciones metabólicas y de desintoxicación, tienen TLR4 y responden (aunque débilmente) a los LPS; es importante mencionar que la expresión de este receptor en los hepatocitos no aumenta en respuesta a las sustancias proinflamatorias (diferente de lo que sucede con los TLR2).

Después de que ocurre un daño en el hígado, las células estrelladas se activan y se convierten en el tipo celular productor de matriz extracelular; las células estrelladas humanas activadas tienen TLR4 y CD14 y responden a los LPS.

El papel de los TLR en las enfermedades hepáticas crónicas

Hepatopatía alcohólica

Ha sido demostrado que el consumo de alcohol, tanto agudo como crónico, produce un importante aumento de los niveles portales y sistémicos de endotoxina. El incremento de la endotoxina es causado por dos mecanismos; por un lado, el consumo de alcohol produce un supercrecimiento de la flora intestinal y, por otro, altera la barrera epitelial intestinal con un aumento de su permeabilidad y de los niveles de LPS en la circulación portal.

La endotoxina es un importante mediador del daño tisular en la enfermedad hepática alcohólica y ha sido comunicado que el daño disminuye si se administran antibióticos y se elimina la flora gramnegativa.

Enfermedad hepática grasa no alcohólica

Existen datos que sugieren que la flora intestinal cumple un papel importante en la acumulación de grasa en el hígado. La alteración de la flora intestinal parece promover la obesidad y

el hígado graso mediante dos mecanismos, uno independiente de los TLR y otro relacionado con el aumento de la flora que contiene LPS y el incremento de la permeabilidad intestinal a estas sustancias.

Los LPS (ligandos de los TLR4) exacerbaban el daño hepático en los ratones tratados con una dieta deficiente en metionina-colina (un modelo de esteatohepatitis no alcohólica); por el contrario, los peptidoglucanos (ligandos de los TLR2) no exacerbaban tal daño.

Es importante mencionar que los probióticos disminuyen el daño hepático y la inflamación en modelos con animales, lo cual sugiere que la modificación de la flora intestinal mediante estas sustancias podría ser útil para prevenir o tratar la esteatohepatitis no alcohólica.

Fibrosis y cirrosis hepática

El daño hepático crónico produce fibrosis (la acumulación de matriz extracelular) y cirrosis (un estadio avanzado de fibrosis en el cual el parénquima es reemplazado por matriz extracelular y nódulos de regeneración). La fibrosis y la cirrosis del hígado ocurren independientemente de la causa del daño crónico (alcohol, autoinmunidad, infecciones virales, alteraciones metabólicas).

Se cree que ciertos cambios en la motilidad intestinal con la consecuente alteración de la flora así como la falta de integridad de la mucosa y la supresión de la inmunidad en la fibrosis hepática ocasionan el fracaso de la función de la barrera mucosa intestinal y causan un aumento de la translocación bacteriana y de los niveles de los LPS.

Es importante mencionar que las células de Kupffer y las células estrelladas del hígado son las principales mediadoras de la fibrogénesis hepática y tienen el TLR4, cuyo ligando es el LPS. Se cree que las células de Kupffer inician la fibrogénesis mediante la secreción de citoquinas proinflamatorias y profibrogénicas, mientras que las células estrelladas hepáticas son la principal fuente de matriz extracelular en el hígado fibrótico.

Carcinoma hepatocelular

Casi el 80% de los cánceres hepatocelulares en el mundo occidental son consecuencia de la inflamación crónica del hígado.

Si bien aún no se investigó la participación de los TLR en el origen de los carcinomas hepatocelulares, existe una alta probabilidad de que la génesis de estos tumores se relacione con las señales moleculares producidas por la activación de los TLR, ya que el TLR4 y el MyD88 participan en la producción de la fibrosis, la cual es una condición predisponente para el carcinoma hepatocelular.

Infección por el virus de la hepatitis C

Aproximadamente el 30% de los pacientes crónicamente infectados por el virus de la hepatitis C muestran signos de inflamación hepática y presentan riesgo de evolucionar a fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular. Los sujetos con infección crónica por el virus de la hepatitis C tienen niveles elevados de endotoxina comparados con los individuos sanos.

Algunas investigaciones *in vitro* demostraron que la expresión de ciertas proteínas del virus de la hepatitis C inhibe las vías de las señales moleculares de los TLR2, TLR4, TLR7 y TLR9.

Este virus puede alterar los mecanismos innatos que limitan su replicación, aunque al mismo tiempo puede causar inflamación crónica; se cree que existe una disminución de la activación de las señales moleculares relacionadas con la erradicación del virus y un incremento de la activación de las señales asociadas con la inflamación.

Esto parece ser importante para el tratamiento de la infección por este virus dado que se ha comunicado que la

administración de isatoribina, un agonista del TLR7, produce una disminución significativa del ARN viral y un aumento en los niveles de 2',5'-oligoadenilato sintetasa (un marcador de inmunidad antiviral).

Infección por el virus de la hepatitis B

El virus de la hepatitis B causa una infección crónica en aproximadamente el 10% de los individuos contagiados. Se ha comunicado que existe un aumento en los niveles de endotoxina en los pacientes con hepatitis B aguda y, fundamentalmente, en aquellos con hepatitis B crónica.

Ha sido sugerido que el virus de la hepatitis B contiene ligandos de los TLR y varios de estos receptores bloquean la replicación de este virus mediante el aumento de los niveles de interferón.

Es interesante mencionar que las hepatitis B crónicas con antígeno e positivo (HBeAg) presentan una disminución de la expresión del TLR2 en los monocitos periféricos, en las células de Kupffer y en los hepatocitos, mientras que las hepatitis B crónicas con HBeAg negativo se asocian con un aumento de la expresión de este receptor.

El virus de la hepatitis B parece disminuir la cantidad de TLR para evitar los mecanismos antivirales, pero la infección prolongada y la pérdida del HBeAg puede aumentar la cantidad de receptores tales como el TLR2, el cual estimula la inflamación hepática y la progresión de la enfermedad.

Enfermedades hepáticas autoinmunes

La cirrosis biliar primaria es una enfermedad autoinmune que usualmente afecta a mujeres de mediana edad y que produce un daño grave a los conductos biliares interlobulares.

Las células epiteliales biliares tienen TLR, pero en condiciones normales son tolerantes a los antígenos; en los pacientes con cirrosis biliar primaria la cantidad de estos receptores es similar a la que se observa en los individuos sanos, pero son mayores los niveles de quimioquinas que secretan estas células cuando sus TLR3 son estimulados por el agonista poli-I:C.

Por otra parte, los TLR parecen cumplir un papel en la proliferación de las células B en los pacientes con cirrosis biliar primaria. Con respecto al papel que cumplen los TLR en la colangitis esclerosante primaria, los datos existentes son muy limitados.

Los TLR como blancos terapéuticos en las enfermedades hepáticas crónicas

Durante los últimos años se plantearon diversas alternativas para modificar las señales moleculares generadas por la activación de los TLR. Estas alternativas incluyen el control de la liberación de los ligandos de los TLR a partir de la flora intestinal mediante el uso de probióticos y de antibióticos, la activación de los TLR por ligandos sintéticos y la inhibición de la activación de estos receptores mediante el uso de inhibidores.

Se estudiaron sustancias similares al lípido A del LPS, las cuales se unen al complejo TLR4-MD2 pero, como no tienen actividad intrínseca, no activan al TLR4; el E5564, el CRX-526 y el TAK-242 son ejemplos de estas sustancias, aunque ninguno de ellos fue aún evaluado en pacientes con enfermedad hepática crónica.

Por otra parte, la isatoribina, un análogo de la guanosina, es un ligando del TLR7, el cual puede inducir una reducción significativa de la concentración plasmática del virus de la hepatitis C y un aumento de los niveles de 2',5'-oligoadenilato sintetasa (marcador de inmunidad antiviral). Los efectos adversos de este fármaco son similares a los observados con los tratamientos que utilizan interferón. Recientemente se creó el ANA975, una prodroga de la isatoribina que puede ser administrada por la vía oral.

Con respecto a los agonistas de los TLR9, el CPG 10101 es un oligodesoxinucleótido sintético que puede estimular al TLR9 humano y causar una disminución del ARN del virus de la hepatitis C e inducir a los marcadores de inmunidad antiviral tales como la 2',5'-oligoadenilato sintetasa, la proteína 10 inducible por el interferón gamma y el interferón alfa.

No se conocen los motivos por los cuales fue suspendido el estudio del CPG 10101 combinado con interferón pegilado, ribavirina o ambos para el tratamiento de los pacientes con infección por el virus de la hepatitis C.

Finalmente, los probióticos y los antibióticos pueden modificar la flora intestinal y disminuir la translocación bacteriana y los niveles de endotoxina en la circulación. Los probióticos demostraron tener un efecto beneficioso en los sujetos con cirrosis hepática ya que mejoran la función del hígado, previenen las infecciones, mejoran la circulación hiperdinámica y previenen la encefalopatía portosistémica.

Por otra parte, los probióticos mostraron, tanto en humanos como en animales, que pueden mejorar los niveles de transaminasas y la histología de los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica.

Uno de los probióticos más utilizados es una combinación de *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *B. longum*, *B. infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei* y *L. bulgaricus*, la cual demostró disminuir el daño hepático en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas y en modelos con animales de esteatohepatitis no alcohólica y de daño hepático inducido por LPS.

Otra alternativa para reducir la cantidad de ligandos de los TLR es el uso de antibióticos para lograr la descontaminación intestinal selectiva de las bacterias gramnegativas, las cuales son la principal fuente de LPS. La administración de norfloxacina reduce la probabilidad de presentar una peritonitis bacteriana espontánea, un síndrome hepatorenal y mejora la supervivencia cuando se compara con placebo.

Conclusiones

Existen datos que sugieren que los TLR cumplen un papel importante en la fisiopatología de múltiples enfermedades hepáticas crónicas. La posibilidad de modificar las señales moleculares asociadas con la activación de los TLR plantea nuevas opciones para el tratamiento de los pacientes con hepatopatías crónicas.

No obstante, los autores reconocen que existen temas que merecen ser investigados en detalle, tales como la función que cumplen los ligandos endógenos de los TLR o la función específica de estos receptores en los distintos tipos celulares.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/104850

4 - El Agonista del Receptor de la Grelina (TZP-101) Acelera el Vaciado Gástrico en Adultos con Diabetes y Gastroparesia Sintomática

Ejskjaer N, Vestergaard E, Kosutic G y colaboradores

Aarhus University Hospital, Aarhus, Dinamarca; Tranzyme Pharma, Durham, EE.UU.

[*Ghrelin Receptor Agonist (TZP-101) Accelerates Gastric Emptying in Adults with Diabetes and Symptomatic Gastroparesis*]

Alimentary Pharmacology & Therapeutics 29(11):1179-1187, Jun 2009

El TZP-101 es un agonista del receptor de la grelina que parece mejorar significativamente el vaciado gástrico en los pacientes diabéticos con gastroparesia crónica moderada a grave.

La gastroparesia es una alteración crónica de la motilidad gástrica caracterizada por el vaciado gástrico lento en ausencia de una obstrucción mecánica. Sus signos y síntomas son la plenitud posprandial, náuseas y vómitos, distensión, saciedad precoz y dolor o molestias epigástricas.

Este trastorno se asocia con otras entidades tales como la diabetes; de acuerdo con los datos comunicados, el vaciado gástrico lento ocurre en el 30% a 50% de los pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2. La nutrición inadecuada, el mal control de la glucemia y la disminución de la absorción de las drogas administradas por la vía oral son algunas de las consecuencias de la gastroparesia.

Las opciones terapéuticas actuales para esta entidad incluyen modificaciones en la dieta y el empleo de fármacos proquinéticos y antieméticos; en los pacientes que no mejoran con estos tratamientos se puede considerar la estimulación eléctrica del estómago o bien la gastrostomía o yeyunostomía. Actualmente se están elaborando sustancias que estimulan la motilidad gástrica.

La grelina es el ligando natural del receptor del secretagogo de la hormona del crecimiento (GHSR) y se produce en la mucosa intestinal. Esta sustancia estimula las señales neurales a nivel gastrointestinal para promover la motilidad. Cuando se administra por la vía parenteral, la grelina tiene una vida media corta, por lo cual no puede utilizarse para el tratamiento de los pacientes con gastroparesia.

El TZP-101 es una sustancia sintética agonista selectiva de la grelina, que posee una vida media prolongada y una mayor estabilidad metabólica y afinidad por el GHSR humano tipo 1a en comparación con la grelina. Este agonista demostró tener una actividad gastroproquinética en modelos con animales y es bien tolerado en individuos saludables cuando se administra en dosis única. El objetivo principal del presente estudio fue establecer los efectos y la seguridad del TZP-101 en los pacientes diabéticos con gastroparesia sintomática.

Métodos

Se incluyeron en la investigación hombres y mujeres de 18 a 65 años con diabetes tipo 1 o tipo 2 y gastroparesia. El estudio fue aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo y se realizó en dos centros de Dinamarca y en uno de Suecia entre octubre de 2006 y julio de 2007.

Los individuos seleccionados presentaban gastroparesia caracterizada por retención gástrica de al menos 60% a las 2 horas y mayor o igual al 10% a las 4 horas posteriores a la ingesta de un alimento sólido radiomarcado y malestar abdominal superior durante al menos 3 meses, con 2 o más de los siguientes síntomas: plenitud posprandial, náuseas y vómitos, distensión, saciedad precoz y malestar epigástrico.

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

Los pacientes seleccionados tenían endoscopias digestivas altas normales y no presentaban enfermedades concomitantes. El consumo de cualquier fármaco en estudio durante los 30 días previos se consideró un criterio de exclusión.

La intensidad de los síntomas gastrointestinales durante las 2 semanas previas fue evaluada mediante el puntaje del *Gastroparesis Cardinal Symptom Index* (GCSI) que los clasifica de 0 (imperceptible) a 5 (muy intenso). Los pacientes completaron el *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI) y fueron evaluados con el propósito de detectar la presencia de una neuropatía autonómica cardiovascular mediante la determinación de la variación de la frecuencia cardíaca latido a latido y la evaluación de la hipotensión ortostática. En todos los participantes se realizaron análisis hematológicos y bioquímicos.

El estudio se efectuó en dos fases; la primera se trató de una etapa piloto y la segunda fue definitiva.

Durante la primera fase, 2 pacientes recibieron infusiones intravenosas de TZP-101 (80, 320 y 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$) y placebo; los resultados demostraron que la administración de TZP-101 ocasionó una disminución promedio del 25% del tiempo medio de vaciado y se observó que la mejoría del vaciado no era proporcional a la dosis de TZP-101 recibida.

En la fase definitiva, los individuos recibieron infusiones de una dosis de TZP-101 y de placebo; los primeros 3 pacientes recibieron 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y, si se observaba una disminución del tiempo medio de vaciado mayor o igual al 25%, los siguientes 3 pacientes recibían 320 $\mu\text{g}/\text{kg}$. El modelo mostró que el intervalo de dosis del TZP-101 era de 20 a 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

Se utilizó el método del pinzamiento euglicémico-hiperinsulinémico para lograr niveles estables de glucemia entre 6 y 8 mmol/l antes, durante y 4 horas después de las infusiones en ambas fases del estudio, debido a que las variaciones posprandiales de la glucemia puede modificar significativamente la función sensorial y motora del tubo digestivo alto. Los pacientes fueron internados por 24 horas para recibir una de las infusiones y 7 días después regresaron al centro para ser sometidos a la siguiente infusión (tratamiento cruzado); se realizó un control de los enfermos 3 días después de la última infusión.

La noche previa al estudio, los pacientes recibieron una comida hipograsa de acuerdo con sus requerimientos calóricos individuales y luego de 10 horas de ayuno nocturno se evaluó el vaciado gástrico mediante una gammagrafía, con una comida radiomarcada y agua marcada. Se evaluó el vaciado gástrico antes e inmediatamente después de la ingesta y a los 30, 60, 120, 180 y 240 minutos posteriores.

El principal criterio de valoración fue el tiempo medio de vaciado de la comida sólida radiomarcada; otros criterios de valoración fueron los tiempos de latencia de los sólidos y los líquidos (el tiempo necesario para que el primer 5% de los componentes de la comida llegue al estómago) y el tiempo medio de vaciado líquido.

La mejoría de los síntomas se evaluó durante la fase definitiva del estudio mediante un cuestionario que completaron los pacientes antes de la comida, al inicio de las infusiones y posteriormente cada 30 minutos durante 4 horas de acuerdo con una escala de 4 puntos, de 0 (síntoma ausente) a 3 (síntoma intenso), para valorar el dolor epigástrico, la distensión, la plenitud posprandial, las náuseas, los eructos y el ardor epigástrico.

Se obtuvieron muestras de sangre a los 0, 15, 45, 90, 180 y 360 minutos y a las 12 y 24 horas después de cada infusión de los 8 pacientes que participaron en la fase definitiva; se determinaron los niveles de hormona del crecimiento, grelina, polipéptido pancreático y factor de crecimiento 1 similar a la insulina.

Resultados

Once pacientes fueron distribuidos al azar en los grupos de tratamiento, de los cuales 1 decidió no continuar en el estudio (antes de recibir las infusiones) y 10 (2 en la fase piloto y 8 en la fase definitiva) recibieron las infusiones y se incluyeron en los análisis de eficacia y seguridad. De estos 10 pacientes, la mitad eran del sexo femenino; la edad promedio fue de 51 años.

Siete enfermos tenían diabetes tipo 1 y los 3 restantes, diabetes tipo 2, con una duración media del trastorno de 24.7 años. Un total de 8 individuos presentaban neuropatía autonómica.

La retención media de comida sólida radiomarcada en la gammagrafía gástrica fue de 61% y 29% a las 2 y 4 horas posteriores a la ingesta, respectivamente.

Cada uno de los 2 pacientes de la fase piloto recibió dosis de TZP-101 de 80, 320 y 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

Las dosis de TZP-101 administradas en la fase definitiva del estudio fueron 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (3 pacientes), 320 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (4 individuos) y 160 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (1 paciente). El vaciado gástrico se normalizó en 3 de 10 pacientes después de recibir una dosis única de la sustancia en estudio; se consideró normal una retención gástrica del 69%, 24% y 1.2% a las 1, 2 y 4 horas posteriores a la ingesta, respectivamente.

En relación con el vaciado y los tiempos de latencia para los componentes sólidos y líquidos de la comida, el TZP-101 produjo reducciones estadísticamente significativas en el tiempo medio de vaciado gástrico (20%) y en el tiempo de latencia (30%) para la comida sólida comparada con el placebo. El tiempo medio de vaciado y el tiempo de latencia para los líquidos disminuyeron 28% y 75%, respectivamente, con todas las dosis de la sustancia en estudio en comparación con el placebo.

No hubo diferencias significativas en cuanto a la mejoría de los síntomas cuando se comparó el TZP-101, independientemente de la dosis, con el placebo.

Con respecto a los análisis bioquímicos, se observó un aumento de las concentraciones plasmáticas de hormona del crecimiento y este incremento dependió de la dosis de TZP-101 administrada.

Los autores observaron que los pacientes con un puntaje del GCSI inicial alto y un puntaje del MNSI bajo presentaban una mejoría más marcada de los parámetros de vaciado gástrico. No se observó una asociación clara entre la duración de la diabetes y dichos parámetros.

Con respecto a la tolerabilidad de la droga en estudio, los 2 pacientes que participaron de la primera fase presentaron 21 eventos adversos (7 después de la administración del placebo, 4 luego de recibir 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de TZP-101, 6 después de recibir 320 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y 4 luego de la infusión de 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$).

Se observaron 31 eventos adversos en los 8 pacientes de la fase definitiva (12 después de la administración del placebo, 1 luego de recibir 160 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de TZP-101, 3 después de recibir 320 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y 15 luego de la infusión de 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$).

La mayoría de los eventos fueron leves y se autolimitaron y no se observaron diferencias ni en el número ni en el tipo de evento entre la sustancia en estudio y el placebo.

Discusión

El estudio demostró que una única dosis de TZP-101 mejora el tiempo de vaciado gástrico promedio para los sólidos, y el tiempo de latencia para los sólidos y los líquidos en los pacientes diabéticos con gastroparesia. Sin embargo, dado el escaso número de individuos que recibieron las distintas dosis de la sustancia en estudio, sólo se comparó el efecto de la droga, independientemente de su dosis, con el placebo.

La plenitud posprandial es el principal síntoma asociado con el vaciamiento gástrico lento tanto en los pacientes con

gastroparesia relacionada con la diabetes como en aquellos con cuadros idiopáticos. En el presente estudio, la infusión de TZP-101 ocasionó una disminución del 37% de la intensidad de la plenitud posprandial comparada con el placebo.

La ausencia de significación estadística con respecto a la intensidad de los síntomas podría deberse al escaso número de enfermos que participaron en la investigación, aunque otros autores comunicaron previamente que la grelina puede mejorar el vaciado gástrico sin afectar la intensidad de los síntomas percibidos por los pacientes.

Con respecto al perfil de seguridad, estudios previos realizados en voluntarios sanos demostraron que la sustancia en estudio puede disminuir la frecuencia cardíaca cuando se administran dosis de 600 µg/kg. En el presente trabajo, no se observaron cambios clínicamente importantes en los parámetros cardíacos, aunque es interesante mencionar que la mayoría de los individuos presentaban signos de neuropatía autonómica, la cual puede haber influido en la falta de efectos del TZP-101 en la frecuencia cardíaca.

A pesar de la disfunción vagal en los pacientes diabéticos, el TZP-101 mejoró significativamente el vaciado gástrico, lo cual sugiere que esta sustancia puede presentar mecanismos de acción extravagales.

En conclusión, el estudio demostró que el agonista del receptor de la grelina TZP-101 es bien tolerado por los pacientes diabéticos con gastroparesia moderada a intensa y mejora significativamente el vaciado gástrico. Los autores sostienen que es necesario realizar nuevos estudios con el propósito de investigar los efectos a largo plazo de este tipo de sustancias.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/106585

5 - Telaprevir con Peginterferón y Ribavirina para la Infección Crónica por el Virus de la Hepatitis C Genotipo 1

McHutchison J, Everson G, Muir A y colaboradores

Duke University, Durham; University of Colorado Health Science Center, Denver, EE.UU.

[Telaprevir with Peginterferon and Ribavirin for Chronic HCV Genotype 1 Infection]

New England Journal of Medicine 360(18):1827-1838, Abr 2009

El tratamiento con telaprevir, peginterferón y ribavirina aumenta la tasa de respuesta virológica sostenida en los pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C genotipo 1.

La hepatitis C es una de las principales causas de cirrosis hepática y de carcinoma hepatocelular y es la principal indicación de trasplante hepático en los EE.UU. El tratamiento actual para la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es la administración de peginterferón alfa y ribavirina durante 24 semanas (en el caso de los genotipos 2 o 3) o 48 semanas (en el caso del genotipo 1). Es importante mencionar, señalan los autores, que el genotipo 1 es el más prevalente en los EE.UU. y en Europa.

El objetivo del tratamiento es lograr una respuesta virológica sostenida, la cual se define como un nivel sérico de ARN del VHC indetectable 24 semanas después de la interrupción de la terapéutica.

En el caso de los pacientes infectados por el genotipo 1, la tasa de respuesta virológica sostenida es del 38% al 46% y esta tasa es aun menor cuando se consideran ciertos subgrupos como la población de raza negra.

Con el propósito de mejorar la tasa de respuesta virológica sostenida, se están investigando distintas drogas antivirales. El telaprevir es un inhibidor de la serina proteasa no estructural 3/4A del VHC y existen estudios de fase 1b que demostraron que este agente puede disminuir los niveles plasmáticos de ARN del VHC cuando se utiliza como monoterapia durante 14 días en individuos infectados por el genotipo 1, aunque este tratamiento parece asociarse con la aparición de resistencia viral.

El *Protease Inhibition for Viral Evaluation 1* (PROVE1) fue un estudio de fase 2b, multicéntrico, aleatorizado y a doble ciego, el cual se realizó en los EE.UU. con pacientes infectados con el genotipo 1 que no habían recibido otros tratamientos previos. El objetivo de dicho estudio fue investigar la eficacia y el perfil de seguridad del tratamiento con telaprevir combinado con peginterferón alfa-2a (pegIFN alfa-2a) y ribavirina y establecer si el uso de telaprevir permite acortar la duración del tratamiento convencional.

Métodos

Un total de 37 centros participaron en el estudio y se incluyeron pacientes de 18 a 65 años con infección crónica por el VHC que no habían sido tratados previamente. Estos enfermos tenían un recuento de neutrófilos mayor o igual a 1 500/mm³, una concentración de hemoglobina normal y un recuento de plaquetas de 90 000/mm³ o mayor.

Entre los criterios de exclusión se consideraron la presencia en sangre del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B y de los anticuerpos contra el virus de la inmunodeficiencia humana tipos 1 y 2. Los pacientes con enfermedad hepática descompensada, carcinoma hepatocelular o evidencia histológica de cirrosis (en el tejido hepático obtenido por biopsia en los 2 años previos) también fueron excluidos de la investigación.

Los participantes fueron clasificados según su origen étnico en raza negra u otras y de acuerdo con el peso mayor y de hasta 75 kg y se distribuyeron aleatoriamente en cuatro grupos de tratamiento. El grupo T12PR24 recibió telaprevir, pegIFN alfa-2a y ribavirina durante 12 semanas y luego los dos últimos durante 12 semanas más. El grupo T12PR48 fue tratado con telaprevir, pegIFN alfa-2a y ribavirina durante 12 semanas y luego pegIFN alfa-2a y ribavirina durante las 36 semanas siguientes. El grupo T12PR12 recibió telaprevir, pegIFN alfa-2a y ribavirina durante 12 semanas. El grupo PR48 fue el grupo de control y recibió placebo, pegIFN alfa-2a y ribavirina durante 12 semanas y luego los dos últimos agentes durante 36 semanas más.

El telaprevir se suministró en dosis de 1 250 mg el día 1 y luego 750 mg cada 8 horas. El pegIFN alfa-2a fue administrado por vía subcutánea en dosis de 180 µg por semana y la ribavirina por vía oral en dosis de 1 000 mg o 1 200 mg por día de acuerdo con el peso del paciente (menor de 75 kg o 75 kg o más, respectivamente). Se estableció que sólo 20 sujetos serían asignados al grupo T12PR12 (el de período de tratamiento más corto).

El tratamiento fue interrumpido en aquellos pacientes del grupo PR48 que no presentaron una disminución de 2 log₁₀ unidades en el nivel del ARN del VHC en la semana 12 o concentraciones indetectables en la semana 24.

Los integrantes de los grupos T12PR24 y T12PR12 debían presentar niveles de ARN del VHC indetectables en la semana 4 (lo que se conoce como respuesta virológica rápida) y aquellos del grupo T12PR24 con niveles detectables en las semanas 4 a 20 así como los del grupo

T12PR12 con niveles detectables en las semanas 4 a 10 continuaron recibiendo pegIFN alfa-2a y ribavirina por un total de 48 semanas y esto se consideró, a los fines del análisis, como un fracaso del tratamiento.

La medición de los niveles del ARN viral se realizó al inicio del estudio y durante el período de tratamiento los días 1 y 4, y en las semanas 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 28, 36 y 48.

Los pacientes de los grupos T12PR24 y T12PR12 completaron sus controles en las semanas 24 y 12 del tratamiento, respectivamente.

Aquellos sujetos con niveles indetectables de ARN viral en el momento de la finalización del tratamiento fueron citados para realizar nuevas determinaciones del ARN viral 4, 12 y 24 semanas después.

Durante los controles se realizaron también determinaciones bioquímicas y hematológicas y se registraron los eventos adversos ocurridos. Se consideró como rebote de la carga viral al aumento del nivel del ARN del VHC de $1 \log_{10}$ unidad con respecto al valor más bajo o al incremento a un valor de 100 UI/ml (o superior) si se había vuelto indetectable.

En los pacientes que presentaban rebote de la carga viral (niveles detectables de ARN del VHC) se debía interrumpir la administración de telaprevir o de placebo, pero continuaban recibiendo pegIFN alfa-2a y ribavirina por hasta 48 semanas.

En cada control se obtuvieron muestras de sangre para analizar la secuencia de las bases del ARN viral y en el caso de los sujetos con reaparición de la carga viral detectable con un nivel de ARN viral mayor de 1 000 UI/ml se analizó la región no estructural 3/4A del VHC.

Resultados

Un total de 263 pacientes se distribuyeron al azar en cuatro grupos entre junio y septiembre de 2006. Un total de 13 sujetos abandonaron el estudio antes de recibir el tratamiento. La mayoría de los individuos (63%) eran del sexo masculino (157 de 250) y la edad promedio fue de 48.1 años.

Además, el 77% de los pacientes eran de raza blanca y el 87% de los enfermos presentaban niveles de ARN viral de 800 000 UI/ml o mayores al inicio del estudio. Las características de los pacientes de los distintos grupos fueron similares.

La tasa de respuesta virológica sostenida fue de 61% (48 de 79 pacientes) en el grupo T12PR24, mientras que en el grupo PR48 resultó 41% (31 de 75 enfermos). Este valor alcanzó el 67% (53 de 79 pacientes) en el grupo T12PR48 y el 35% (6 de 17 enfermos) en T12PR12.

En el pequeño subgrupo de pacientes negros, se registró una tasa de respuesta virológica sostenida del 11% (1 de 9 individuos) en el grupo PR48 y del 44% (8 de 18 individuos) en los grupos que recibieron telaprevir.

Con respecto a las tasas de respuesta virológica rápida, los autores observaron que éstas fueron más altas en los grupos que recibieron telaprevir.

Sólo 1 de 42 pacientes (2%) tuvo una recaída (nivel de ARN viral indetectable al finalizar el tratamiento, pero detectable durante el seguimiento) en el grupo T12PR24, mientras que 3 de 56 enfermos (6%) en el grupo T12PR48 y 3 de 9 (33%) en el grupo T12PR12 presentaron recaídas. En el grupo PR48, 8 de 35 sujetos (23%) experimentaron una recaída.

Doce de 175 pacientes tratados con telaprevir (7%) presentaron rebote de la carga viral; 9 de ellos ocurrieron durante las semanas 1 a 4 y los 3 restantes entre las semanas 5 y 12. La población viral en el momento del rebote consistió fundamentalmente en variantes con

mutaciones V36M y R155K (en 10 pacientes con virus genotipo 1a) o A156T (en 1 sujeto con virus genotipo 1b). Uno de los pacientes que presentó rebote de la carga viral había abandonado el tratamiento durante varios días.

En cuanto al perfil de seguridad, si bien la mayoría de los eventos adversos fueron síntomas típicamente causados por el interferón, algunos eventos tales como el exantema y el prurito fueron más comunes en los grupos que recibieron telaprevir. La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a un evento adverso fue mayor en los tres grupos que recibieron telaprevir. Los eventos adversos graves ocurrieron en 22 pacientes (4 en el grupo PR48 y 18 en los grupos que recibieron telaprevir).

Finalmente, la disminución de la concentración de hemoglobina fue más frecuente en los sujetos que recibieron telaprevir en comparación con aquellos del grupo control durante las primeras 12 semanas del tratamiento.

Discusión

Los resultados del presente estudio sugieren que el agregado de telaprevir al tratamiento convencional con peginterferón y ribavirina puede mejorar significativamente la tasa de respuesta virológica sostenida en los sujetos infectados por el genotipo 1 del VHC. Además, la duración del tratamiento puede reducirse de 48 a 24 semanas en la mayoría de los pacientes.

Las respuestas globales reflejaron un marcado aumento de la tasa de respuesta virológica rápida en la semana 4 y una baja tasa de recaídas en los grupos que recibieron telaprevir. Es importante mencionar que la tasa de recaída del 2% en el grupo T12PR24 indica que un tratamiento de 24 semanas es suficiente en aquellos pacientes con una respuesta virológica rápida; dado que los integrantes de este grupo que no tuvieron una respuesta virológica rápida recibieron interferón y ribavirina durante 48 semanas, este estudio no permite evaluar si un tratamiento de 24 semanas sería suficiente en este subgrupo.

Los autores observaron que el agregado de telaprevir al tratamiento con interferón y ribavirina se asoció con un aumento en la tasa de abandono terapéutico, fundamentalmente por la aparición del exantema. Aún no se conoce el mecanismo por el cual el telaprevir causa el exantema.

Es importante mencionar que la disminución de la concentración de hemoglobina observada en los pacientes tratados con telaprevir fue leve y revirtió dentro de las 4 semanas de finalizada la administración de esta droga.

En conclusión, el agregado de telaprevir a la terapia convencional con pegIFN alfa-2a y ribavirina puede mejorar significativamente la tasa de respuesta virológica sostenida en los pacientes infectados por el genotipo 1 del VHC que no fueron tratados previamente y esto puede permitir una reducción de la duración del tratamiento en la mayoría de los pacientes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/104889

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

6 - El Telaprevir y el Peginterferón, con Ribavirina o sin ella, para la Infección Crónica por el VHC

Hézode C, Forestier N, Pawlowsky J, Zeuzem S y colaboradores

University of Paris, París; Hôpital Henri Mondor, Créteil, Francia; J.W. Goethe University Hospital, Frankfurt, Alemania

[Telaprevir and Peginterferon with or without Ribavirin for Chronic HCV Infection]

New England Journal of Medicine 360(18):1839-1850, Abr 2009

El agregado de telaprevir se asoció con una respuesta virológica sostenida significativamente mayor que la terapia convencional con peginterferón alfa-2a y ribavirina en sujetos con hepatitis C crónica.

El virus de la hepatitis C es la causa infecciosa de hepatopatía crónica de mayor prevalencia en Europa y los EE.UU. La hepatitis C crónica (HCC) se asocia con complicaciones graves como la cirrosis y el carcinoma hepatocelular. En los individuos infectados por el genotipo 1, el tratamiento combinado con peginterferón alfa-2a (pegIFN alfa-2a) y ribavirina se vincula con una tasa de respuesta virológica sostenida (RVS), definida por la ausencia de niveles detectables de ARN viral 24 semanas después de la finalización de la terapia, del 40% al 50%.

Entre los nuevos fármacos en evaluación se destaca el telaprevir, un inhibidor selectivo y reversible de la serina proteasa NS3/4A. Este fármaco se asoció con el descenso de la carga viral en algunos estudios preliminares. En este contexto, los autores presentaron los resultados del ensayo *Protease Inhibition for Viral Evaluation 2 (PROVE2)*, en el cual se compararon distintos esquemas terapéuticos que incluyeron telaprevir con la terapia convencional con pegIFN alfa-2a y ribavirina en individuos infectados por el genotipo 1 del virus de la hepatitis C.

Pacientes y métodos

Se seleccionaron participantes adultos procedentes de 28 centros de salud de Francia, Alemania, el Reino Unido y Austria, con HCC por el genotipo 1 del virus sin signos histológicos de cirrosis, que no habían recibido tratamiento farmacológico con anterioridad.

Se diseñó un estudio de fase 2B, aleatorizado, controlado con placebo y con una forma parcial de doble ciego. Los pacientes se estratificaron según la raza o el grupo étnico y en función del peso. La distribución al azar se realizó en 4 grupos. En el primer esquema se administró telaprevir, pegIFN alfa-2a y ribavirina durante las primeras 12 semanas y la combinación de pegIFN alfa-2a y ribavirina por otras 12 semanas (grupo T12PR24). En una segunda cohorte, se indicó el mismo esquema inicial durante 12 semanas (grupo T12PR12). En un tercer subgrupo, se empleó telaprevir y pegIFN alfa-2a en ausencia de ribavirina (grupo T12P12), mientras que en el cuarto grupo, considerado como control, se indicó un tratamiento convencional con 12 semanas de pegIFN alfa-2a, ribavirina y placebo, seguido de la administración de pegIFN alfa-2a y ribavirina durante otras 36 semanas (grupo PR48).

El telaprevir se suministró por vía oral en una dosis de 1 250 mg diarios en el primer día, y posteriormente 750 mg cada 8 horas. El pegIFN alfa-2a se indicó por vía subcutánea a razón de 180 µg semanales, mientras que la ribavirina se administró en dosis de 1 000 o 1 200 mg diarios por vía oral en función del peso corporal. Aquellos pacientes de los primeros 3 grupos que persistían con niveles detectables de ARN viral hacia la semana 10 de tratamiento se consideraron

como fracaso terapéutico en términos de la RVS. A estos enfermos se les prescribió la continuidad del tratamiento con pegIFN alfa-2a y ribavirina hasta completar 48 semanas.

En todos los participantes se llevó a cabo la determinación de la carga viral en plazos periódicos preestablecidos. Se definió como progresión de la enfermedad al incremento en más de 1 unidad logarítmica por ml en la carga viral con respecto al mínimo valor previo. Por otra parte, se consideró como recaída a la presencia de niveles detectables de ARN viral durante el período de 24 semanas posteriores al tratamiento en los sujetos en quienes la carga viral era nula al finalizar la terapia.

Del mismo modo, se efectuó un registro de los efectos adversos (EA), así como de los resultados de laboratorio sobre parámetros bioquímicos y hematológicos. Se permitió la disminución transitoria de las dosis de pegIFN alfa-2a o ribavirina para el tratamiento de los EA o de las alteraciones del laboratorio. En cambio, no se aceptó la interrupción o la disminución en la dosis de telaprevir.

Se definió como principal medida de eficacia a la proporción de participantes con RVS a las 24 semanas después del fin del tratamiento, con la inclusión de todos los pacientes que habían recibido al menos una dosis del esquema terapéutico. En el análisis principal se efectuó la comparación entre el grupo de control y los grupos T12PR12 y T12P12, mientras que el análisis secundario consistió en la comparación del grupo de control con los 3 protocolos en los que se utilizó telaprevir. En forma interina se realizaron subanálisis periódicos de control de los EA y de la eficacia antiviral del tratamiento. Dado que después del tercer control interino no se observó una respuesta terapéutica similar entre los grupos T12PR12 y T12P12, se decidió modificar el plan original para establecer como análisis principal a la comparación entre los 3 protocolos que incluían telaprevir y el grupo control.

Todos los datos reunidos se procesaron con modelos de análisis multivariado y de regresión logística en la que se consideró a la RVS como variable dependiente. De este modo, los parámetros asociados con la RVS en forma no significativa ($p > 0.20$) se excluyeron del modelo final.

Resultados

Un total de 323 sujetos recibieron al menos una dosis del tratamiento propuesto, distribuidos en los grupos T12PR24 ($n = 81$), T12PR12 ($n = 82$), T12P12 ($n = 78$) o control ($n = 82$). No se observaron diferencias relevantes entre las distintas cohortes relacionadas con la mediana de edad, el índice de masa corporal, la distribución por sexo o raza y el valor inicial de la carga viral.

Los autores señalan que la proporción de participantes con niveles indetectables de ARN viral en las semanas 4 y 12 del tratamiento resultó significativamente superior en todos los grupos que recibieron telaprevir en comparación con la cohorte de control. Por otra parte, en la fase final del tratamiento, el número relativo de sujetos con carga viral no detectable fue más elevado en los grupos T12PR24, T12PR12 y T12P12 en comparación con el grupo control (70%, 80%, 62% y 55%, respectivamente).

En otro orden, los expertos señalan que 19 enfermos que integraban los grupos en los que se administró telaprevir presentaron niveles detectables de ARN viral al final del tratamiento previsto, por lo cual continuaron la terapia con ribavirina y pegIFN alfa-2a hasta completar 48 semanas. En este subgrupo, 7 sujetos completaron el protocolo propuesto y en 3 casos se confirmó la presencia de RVS.

En este sentido, los investigadores destacan que el índice de RVS de la cohorte de control alcanzó el 46% ($n = 38$), mientras que esta tasa combinada para los grupos T12P12 y T12PR12 se estimó en 48% ($n = 77$, $p = 0.89$ en

comparación con el grupo PR48). En cambio, la RVS en el subgrupo T12PR24 se calculó en forma global en 69% ($p = 0.004$ en relación con el grupo de control). En los sujetos que no recibieron ribavirina (grupo T12P12) no se observaron diferencias relevantes en relación con los integrantes del grupo control ($p = 0.20$). En coincidencia, la RVS resultó significativamente superior en los miembros del grupo T12PR12 al compararlo con los individuos que no fueron tratados con ribavirina ($p = 0.003$).

En cuanto a la progresión, se describió una prevalencia del 1% en la cohorte de control, mientras que se observaron tasas de 24%, 1% y 5% en los grupos T12P12, T12PR12 y T12PR24, respectivamente. En cambio, los índices respectivos de recaídas se estimaron en 22%, 48%, 30% y 14%. Se destaca que, en el grupo T12PR24, esta tasa fue de sólo 7% entre aquellos pacientes que habían presentado niveles indetectables de carga viral en las semanas 4 y 12.

Tanto en los individuos con progresión como en aquellos con recaída se llevó a cabo la secuenciación completa de la proteasa NS3. Mediante este método se demostró que la prevalencia de resistencia inicial de bajo grado al telaprevir fue del 1%. Asimismo, en el subgrupo de pacientes tratados con telaprevir en los que se observó progresión, el índice de resistencia de grado bajo o elevado alcanzó el 41% y el 55%, respectivamente. Estas tasas se estimaron de manera respectiva en 79% y 17% en aquellos enfermos en los que se diagnosticó recaída de la enfermedad.

En función de los datos obtenidos se llevó a cabo un análisis multivariado por medio del cual se identificó al grupo de tratamiento y a la carga viral inicial como los únicos factores asociados con la RVS ($p < 0.001$). En cuanto a los EA, los expertos afirman que el prurito y el eritema cutáneo tuvieron una mayor prevalencia entre los individuos tratados con telaprevir. Si bien no se observaron EA cutáneos de grado 4 en ninguna de las cohortes, el índice de abandono del tratamiento como consecuencia de esta reacción adversa fue del 7% al combinar los datos de los grupos T12PR24 y T12PR12. Por otra parte, la administración de telaprevir se vinculó también con una mediana de descenso de la hemoglobina de 3 g/dl. En forma global, 12% de los sujetos que recibieron telaprevir suspendieron el tratamiento como consecuencia de los EA, en comparación con 7% de los miembros del grupo de control.

Discusión y conclusiones

De acuerdo con los resultados obtenidos en este estudio de fase 2, los autores manifiestan que los esquemas terapéuticos con telaprevir se asociaron con una RVS significativamente mayor que la terapia convencional con pegIFN alfa-2a y ribavirina. De todos modos, admiten que no se incluyeron individuos con cirrosis y que se requiere una mayor investigación en relación con la duración del tratamiento con la triple combinación de pegIFN alfa-2a, ribavirina y telaprevir.

De esta manera, consideran que el telaprevir debe administrarse en asociación con los demás fármacos, ya que el uso junto con ribavirina se vinculó tanto con un mayor índice de RVS como con menores tasas de recaída y de aparición de resistencia. Se presume que este fármaco no es un inhibidor directo de la replicación viral, dado que no puede reemplazarse por otro fármaco que actúe por medio de ese mecanismo cuando se lo combina con el pegIFN alfa-2a.

En otro orden, manifiestan que, si bien el eritema y el prurito tuvieron una elevada prevalencia, estos EA retrogradaron con la suspensión del telaprevir y, en general, respondieron al tratamiento sintomático. Por otra parte, si bien el uso de este fármaco se asoció con un descenso de los niveles de hemoglobina, no se describió una mayor

prevalencia de abandono del tratamiento vinculado con esta condición.

De este modo, los investigadores aseguran que la administración de telaprevir durante 12 semanas, en asociación con la utilización de pegIFN alfa-2a y ribavirina por el lapso de 24 semanas, se relacionó con un aumento significativo de la RVS en comparación con el esquema convencional de tratamiento de la HCC. Por lo tanto, concluyen que el telaprevir puede aumentar la respuesta virológica en los sujetos con infección por el genotipo 1 del virus de la hepatitis C, aunque admiten que se requieren estudios más prolongados y con un mayor número de pacientes para determinar la eficacia y seguridad de este fármaco.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resic.php/104890

7 - Efecto de la Mosaprida en el Tiempo de Tránsito Gastrointestinal y en el Rendimiento Diagnóstico de la Endoscopia por Cápsula

Wei W, Ge Z, Xiao S y colaboradores

Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China

[Effect of Mosapride on Gastrointestinal Transit Time and Diagnostic Yield of Capsule Endoscopy]

Journal of Gastroenterology and Hepatology
22(10):1605-1608, Oct 2007

Los autores investigaron la utilidad de la administración de mosaprida, un fármaco con efecto proquinético, a los pacientes en que debe realizarse una endoscopia por cápsula.

La endoscopia por cápsula es útil para evaluar el intestino delgado de una manera directa y no invasiva. Sin embargo, este procedimiento presenta algunos inconvenientes tales como la demora de la cápsula en el lumen gastrointestinal y el agotamiento de la batería; como consecuencia de esto resulta un estudio incompleto del intestino delgado.

De acuerdo con los datos comunicados, la evaluación completa del intestino delgado (hasta la válvula ileocecal) sólo se logra en el 60% a 80% de los casos y los factores asociados con un estudio incompleto son el vaciado gástrico y el tránsito intestinal lentos.

Algunos autores plantean que el uso de proquinéticos puede ser útil para lograr la evaluación completa del intestino delgado mediante este procedimiento, pero otros sostienen que el empleo de estas drogas se asocia con la posibilidad de que las enfermedades focales o localizadas no sean detectadas.

El propósito del presente estudio fue evaluar la utilidad de los proquinéticos en la endoscopia por cápsula y determinar si el citrato de mosaprida administrado por la vía oral puede disminuir el tiempo de tránsito gastrointestinal y aumentar las tasas de estudios completos y de diagnóstico.

Métodos

Se realizó un estudio prospectivo, aleatorizado, a simple ciego y controlado, en el cual se incluyeron los sujetos a quienes se les realizó una endoscopia mediante cápsula entre septiembre de 2004 y septiembre de 2005.

La endoscopia por cápsula se realizó cuando los pacientes presentaban una hemorragia gastrointestinal o dolor

abdominal de origen desconocido o enfermedades del intestino delgado.

Los criterios de exclusión fueron la presencia de obstrucciones, estenosis o fístulas intestinales, embarazo, diabetes, enfermedades de la glándula tiroidea y consumo de narcóticos. También se excluyeron los pacientes con antecedentes de cirugías gástricas o del intestino delgado.

Todos los participantes habían sido evaluados previamente con otros procedimientos de diagnóstico tales como la endoscopia digestiva alta, la colonoscopia y el estudio del tránsito del intestino delgado mediante radiología con sustancias de contraste.

Los pacientes fueron distribuidos al azar en dos grupos de manera tal que uno no recibió fármaco alguno (y se consideró como el grupo de control) y el otro recibió 10 mg de citrato de mosaprida por vía oral una hora antes de la deglución de la cápsula. Los individuos ayunaron durante las 12 horas previas al inicio de la endoscopia por cápsula y tuvieron permitido consumir líquidos durante 2 horas e iniciar una dieta con líquidos claros 4 horas después de la deglución de la cápsula.

Se grabaron imágenes durante 8 horas y los pacientes fueron controlados durante y luego del estudio; se explicó a los participantes que debían buscar la cápsula en la materia fecal.

El tiempo de vaciado gástrico se definió como el tiempo transcurrido entre la primera imagen gástrica y la primera imagen duodenal y se consideró que existía un tiempo de vaciado gástrico retardado cuando era mayor de 90 minutos.

El tiempo de tránsito del intestino delgado se definió como el tiempo transcurrido entre la primera imagen duodenal y la primera imagen cecal y se consideró que el estudio fue completo cuando se constató el ingreso de la cápsula al ciego.

Los resultados de la endoscopia por cápsula se clasificaron de la siguiente manera: "positivos", "posiblemente positivos" y "negativos". Se consideró que el resultado del estudio fue "positivo" cuando sus hallazgos podían explicar los síntomas del paciente y "negativo" cuando no se detectaron alteraciones en el intestino de los pacientes. El resultado del estudio fue definido como "posiblemente positivo" cuando sus hallazgos no podían explicar totalmente los síntomas del enfermo.

Resultados

Participaron en el estudio un total de 60 pacientes, de los cuales 32 eran de sexo masculino; la mediana de la edad fue de 49.2 años con un rango de 8 a 33 años. Treinta sujetos recibieron mosaprida mientras que los restantes 30 constituyeron el grupo control.

Treinta y dos pacientes presentaban una hemorragia gastrointestinal de origen desconocido, 17 tenían dolor abdominal recurrente y 7 presentaban diarrea; además, se sospechaba la existencia de enfermedad de Crohn en 2 de los individuos.

La cápsula ingresó al ciego en 28 pacientes del grupo que recibió mosaprida (93.3%) y en 20 enfermos del grupo control (66.7%). El tiempo de vaciado gástrico resultó significativamente menor en el grupo tratado con mosaprida; las medias del tránsito gástrico fueron de 13.5 minutos (de 2 a 133 minutos) y de 34 minutos (de 3 a 275 minutos) en los grupos mosaprida y control, respectivamente.

En el grupo de control, 2 de los 10 pacientes con una evaluación incompleta del intestino presentaron un tiempo de vaciado gástrico retardado, mientras que en el grupo tratado con mosaprida, en 2 sujetos con un estudio incompleto se observó un tiempo de vaciado gástrico normal.

El tiempo de tránsito intestinal fue analizado en aquellos individuos cuyo estudio del intestino mediante la endoscopia

por cápsula fue completo. No hubo diferencias entre el tiempo de tránsito intestinal de los pacientes tratados con el proquinético (media de 248 minutos) y el de los individuos del grupo de control (media de 281 minutos).

La retención de la cápsula se observó en 7 individuos (4 con estenosis del intestino delgado, uno con enfermedad de Crohn, otro con un divertículo de Meckel y otro con un tumor intestinal) y no existieron diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a la tasa de retención de la cápsula. Todas las cápsulas fueron excretadas luego de 72 a 120 horas sin dolor abdominal intenso ni obstrucción intestinal.

Se realizó el diagnóstico en 22 pacientes del grupo tratado con mosaprida (73.3%) y en 15 del grupo control (50%); en general, se observaron 6 úlceras de gran tamaño, 14 casos de angiodisplasia, 7 pacientes con úlceras aftoides, 9 individuos con tumores o lesiones subepiteliales y un caso de divertículo de Meckel.

Discusión

El objetivo del presente estudio fue evaluar los efectos del citrato de mosaprida en el tiempo de tránsito gastrointestinal y establecer si esta droga aumenta el porcentaje de endoscopias por cápsula completas y mejora el rendimiento diagnóstico de este procedimiento.

Varios trabajos evaluaron los efectos de la administración de distintos proquinéticos antes de la endoscopia por cápsula. Como ejemplo, un ensayo no controlado ni aleatorizado realizado en Hong Kong demostró que la eritromicina, la cual se une a los receptores para la motilina, puede disminuir significativamente el tiempo de vaciado gástrico. Por el contrario, de acuerdo con los resultados de otro estudio controlado y aleatorizado llevado a cabo en Australia, la eritromicina no afecta el tiempo de vaciado gástrico, el de tránsito intestinal ni la tasa de estudios completos.

También se evaluó la utilidad para mejorar el rendimiento de la endoscopia por cápsula de la metoclopramida y el tegaserod; los resultados de los estudios realizados con el último son controvertidos.

Según los resultados del presente trabajo, la mosaprida fue bien tolerada y no se observaron eventos adversos. El tiempo de vaciado gástrico disminuyó a 13.5 minutos en el grupo de pacientes tratados con dicha droga; en cuanto al tiempo de tránsito intestinal, si bien fue menor en el grupo que recibió el proquinético comparado con el grupo de control, la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Asimismo, los autores observaron que la mosaprida puede mejorar la tasa de estudios completos dado que se registró una tasa de 93.3% en los pacientes tratados con esta droga y de 66.7% en los individuos del grupo control.

El vaciado gástrico retardado es el principal factor asociado con una endoscopia por cápsula incompleta; los investigadores plantean que esto puede evitarse con la administración de drogas que reducen el tiempo de vaciado gástrico y sostienen que la consecuencia más importante es el aumento del rendimiento diagnóstico de este procedimiento.

La tasa de resultados "positivos" resultó mayor en el grupo tratado con mosaprida comparado con el grupo control, aunque la diferencia no fue significativa.

Es importante mencionar que, de acuerdo con los resultados del presente estudio, el uso de mosaprida no parece aumentar la probabilidad de no detección de aquellas enfermedades que afectan focalmente al intestino.

En conclusión, la administración de 10 mg de mosaprida por vía oral una hora antes de la deglución de la cápsula podría mejorar el tiempo de vaciado gástrico y aumentar la posibilidad de que la cápsula ingrese al ciego; además, la

administración de esta droga puede mejorar la tasa de diagnósticos de la endoscopia por cápsula.

 Información adicional en
www.siic.salud.com/dato/resiic.php/110963

8 - Resultados de 2 Años del Estudio GLOBE: la Telbivudina es Superior a la Lamivudina en los Pacientes con Hepatitis B Crónica

Liaw Y, Gane E, Naoumov N y colaboradores

Chang Gung University College of Medicine, Taipei, Taiwán; Middlemore Hospital, Auckland, Nueva Zelanda

[2-Year GLOBE Trial Results: Telbivudine is Superior to Lamivudine in Patients with Chronic Hepatitis B]

Gastroenterology 136(2):486-495, Feb 2009

El estudio GLOBE permitió demostrar que para el tratamiento de los pacientes con hepatitis B crónica, tanto HBeAg+ como HBeAg-, la telbivudina es superior a la lamivudina en eficacia antiviral.

La infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) afecta a alrededor de 400 millones de personas en todo el mundo. El ADN viral (ADN del VHB) sérico es un marcador de la replicación del virus. Los autores informan que en varios estudios se ha observado que los altos títulos de ADN del VHB se correlacionan con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad a la cirrosis, el hepatocarcinoma y la insuficiencia hepática. Por tal motivo, el objetivo principal del tratamiento de esta enfermedad es la supresión efectiva y prolongada de la replicación viral.

Además de la lamivudina existen actualmente varias drogas, que se administran por vía oral, con efectividad comprobada contra el VHB: adefovir dipivoxilo, entecavir, telbivudina y tenofovir.

Los resultados del estudio GLOBE después de un año de tratamiento, demostraron que la telbivudina tiene una actividad antiviral superior y una menor resistencia que la lamivudina en el tratamiento de la hepatitis crónica por el VHB, tanto en los pacientes con antígeno e positivo (HBeAg+) como negativo (HBeAg-). En realidad, aclaran los autores, el estudio GLOBE fue diseñado para la comparación de las dos drogas durante 2 años. En este trabajo, se presentan los resultados finales de dicha investigación en cuanto a eficacia y seguridad de los fármacos ensayados. Además, los autores analizaron la relación entre los niveles basales del ADN del VHB, de alanina aminotransferasa (ALT) y la respuesta virológica temprana con los resultados después de 2 años de tratamiento.

Pacientes y métodos

Entre marzo de 2003 y abril de 2004, un total de 1 367 sujetos de 16 a 70 años con hepatitis B crónica compensada, tanto HBeAg+ como HBeAg-, ingresaron en este estudio prospectivo, aleatorizado, en fase 3. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: un nivel de ALT 1.3 a 10 veces el límite superior normal, un nivel de ADN del VHB > 6 log₁₀ copias/ml y ausencia de tratamientos contra el VHB previos.

Los pacientes seleccionados fueron aleatorizados para recibir 600 mg/día de telbivudina o 100 mg/día de lamivudina, en una toma diaria por vía oral durante 2 años (104 semanas).

El objetivo principal del tratamiento fue la respuesta terapéutica, definida por la reducción de los niveles de ADN del VHB a menos de 5 log₁₀ copias/ml, más la normalización de la ALT o la desaparición del HBeAg. Otras mediciones secundarias de eficacia terapéutica incluyeron: cualquier cambio en el nivel del ADN del VHB a partir del valor basal, la proporción de pacientes con ADN del VHB indetectable por técnica de PCR (< 300 copias/ml), la desaparición del HBeAg o su seroconversión, la normalización del nivel de ALT, la desaparición del antígeno de superficie del VHB (HBsAg) y su seroconversión. La histología hepática fue evaluada al inicio y en la semana 52.

Los efectos adversos de las drogas y las alteraciones en los exámenes de laboratorio fueron monitoreados durante las 104 semanas de tratamiento y se les asignó un nivel de gravedad. La elevación de ALT de grado 3 fue definida como su aumento de 3 a 10 veces por encima del valor basal, y la de grado 4 como el incremento mayor de 10 veces del valor basal y la evidencia de insuficiencia hepática o ambos. La elevación de la concentración de creatina quinasa (CK) de grado 3-4 fue definida como el aumento de 7 veces sobre el valor basal. Los brotes de hepatitis fueron definidos como elevaciones mayores de 2 veces el valor basal de ALT o mayores de 10 veces el límite superior normal.

Se definió como rebote viral al aumento persistente durante el tratamiento (en 2 determinaciones consecutivas) del nivel sérico de ADN del VHB en más de 1 log₁₀ copias/ml por encima del valor más bajo alcanzado. La resistencia fue definida como un rebote viral asociado a la aparición de una mutación del virus durante el tratamiento. Se definió como fracaso terapéutico primario a la falta de disminución de los niveles de ADN del VHB por debajo de 5 log₁₀ copias/ml en 2 determinaciones consecutivas, tras por lo menos 24 semanas de tratamiento.

Los pacientes HBeAg+ pudieron optar voluntariamente por interrumpir el tratamiento después de completadas 52 semanas y habiendo permanecido con HBeAg- durante al menos 24 semanas y con un nivel de ADN del VHB inferior a 5 log₁₀ copias/ml.

Resultados

Un total de 1 370 pacientes provenientes de 112 centros académicos de 20 países de 4 continentes fueron aleatorizados para recibir el tratamiento. La población por intención de tratar fue de 921 enfermos HBeAg+ y 446 HBeAg-. Recibieron telbivudina 680 casos (458 HBeAg+ y 222 HBeAg-) y lamivudina 687 enfermos (463 HBeAg+ y 224 HBeAg-). Los 2 grupos fueron similares en cuanto a características demográficas y parámetros de la enfermedad. El 8% (n = 56) de los pacientes que recibieron telbivudina y el 13% (n = 88) de los tratados con lamivudina abandonaron el tratamiento antes de los 2 años. Dos de los casos que recibieron esta última droga dejaron el tratamiento a causa de la progresión de la enfermedad.

Eficacia

En la semana 104, la respuesta terapéutica a la telbivudina fue superior a la de la lamivudina tanto en los casos HBeAg+ (63% vs. 48%; p < 0.001) como en los HBeAg- (78% vs. 66%; p = 0.007). Asimismo, la reducción del ADN del VHB en suero fue significativamente superior en los sujetos tratados con telbivudina. Así, el ADN del VHB resultó indetectable (< 300 copias/ml) en más pacientes tratados con telbivudina que con lamivudina (55% vs. 38.5%; p < 0.001). El tiempo requerido para que la viremia llegase a ser indetectable fue de 34 semanas en los sujetos HBeAg+ que recibieron telbivudina y de 39 semanas en los tratados con lamivudina. Para los pacientes HBeAg-, dicho tiempo resultó de 20 semanas para los primeros y de 26 semanas para los últimos.

La tasa de normalización de la ALT en la semana 104 fue del 70% y 62% en los pacientes HBeAg+ tratados con telbivudina y lamivudina, respectivamente ($p < 0.05$). En los casos HBeAg-, la tasa de normalización de la ALT fue de 78% y de 70% para quienes recibieron telbivudina y lamivudina, en forma respectiva.

Una mayor proporción de pacientes HBeAg+ tratados con telbivudina experimentaron la desaparición de dicho antígeno en comparación con los que recibieron lamivudina (35.2% vs. 29.2%). Muy pocos pacientes de cada grupo de tratamiento experimentaron la desaparición del HBsAg o su seroconversión durante el estudio.

Entre los enfermos HBeAg+, 6 casos de cada grupo de tratamiento negativizaron el HBsAg y 5 en total (3 tratados con lamivudina y 2 con telbivudina) experimentaron la seroconversión del HBsAg.

Entre los casos HBeAg-, sólo 2 pacientes tratados con lamivudina y 1 con telbivudina no se pudo detectar el HBsAg y 1 enfermo de cada grupo tuvo seroconversión en la semana 104.

Para la semana 104, 119 pacientes HBeAg+ tratados con telbivudina (26%) y 102 que recibieron lamivudina (22%) reunían los criterios para interrumpir el tratamiento por haber alcanzado los objetivos terapéuticos. Treinta y nueve de los primeros y 20 de los últimos lo hicieron.

El 82% de los casos que habían recibido telbivudina y el 89% de los que habían sido tratados con lamivudina se mantuvieron HBeAg- y en la mayoría de ellos se verificó también la seroconversión a anti-HBe.

El rebote viral y la resistencia genotípica fueron significativamente menos frecuentes en los sujetos tratados con telbivudina. La mutación en la semana 104 asociada a la resistencia a la telbivudina fue M204I y se presentó en forma aislada o en asociación con mutaciones secundarias L80I/V o L180M.

Veinticuatro pacientes tratados con telbivudina y 42 de los que recibieron lamivudina presentaron un rebote viral después de una mediana de 60 semanas de tratamiento y fueron tratados con 10 mg/día de adefovir dipivoxil por 16 semanas.

En 15 pacientes tratados con telbivudina se identificaron mutaciones A181T no asociadas con rebote viral en la semana 48, por lo que el tratamiento pudo ser continuado.

Un análisis logístico multivariado identificó al tratamiento con telbivudina como un factor predictivo independiente de una mejor eficacia terapéutica a los 2 años tanto en los pacientes HBeAg+ como en aquellos HBeAg-.

Los autores detectaron que en los pacientes HBeAg+, un nivel sérico de ADN del VHB $< 9 \log_{10}$ copias/ml o un nivel de ALT de al menos 2 veces el límite superior normal al inicio del tratamiento eran predictivos de una respuesta virológica en la semana 104, incluida la viremia indetectable y la seroconversión del HBeAg.

Asimismo, dicho nivel basal de ADN del VHB fue también predictivo de una baja resistencia en la semana 104. En cambio, en los sujetos HBeAg+, los niveles de ADN del VHB basal no fueron predictivos de los resultados.

Los investigadores analizaron los niveles séricos del ADN del VHB después de 12 y 24 semanas de tratamiento con telbivudina. La proporción de pacientes HBeAg+ con ADN del VHB indetectable aumentó de 19% a 45% entre las 12 y las 24 semanas y en los HBeAg-, de 48% a 80%.

La respuesta virológica temprana se correlacionó con un resultado favorable a los 2 años de tratamiento independientemente del antiviral recibido. Sin embargo, una mayor proporción de pacientes tratados con telbivudina lograron negativizar la viremia a las 24 semanas. Estos casos alcanzaron también una mayor tasa de respuesta terapéutica a las 104 semanas y una menor resistencia.

Seguridad y tolerabilidad

La proporción de pacientes que refirieron por lo menos un efecto adverso durante el tratamiento fue similar para los tratados con telbivudina y con lamivudina (81% vs. 77%). Los efectos adversos más frecuentes fueron síntomas constitucionales leves y transitorios no atribuibles a los antivirales.

En el 29% de los casos tratados con telbivudina y en el 23% de los que recibieron lamivudina aparecieron efectos adversos que los investigadores juzgaron como posiblemente relacionados con las drogas. El 4% de los pacientes de cada grupo debieron suspender el tratamiento por la aparición de dichos efectos. Cinco de ellos fueron considerados graves: 3 en receptores de telbivudina (miopatía, insuficiencia hepática y aumento de CK) y 2 en pacientes tratados con lamivudina (rash urticariano y brote de hepatitis). Además, en 116 casos se observó un aumento de la CK de grado 3-4 sin correlación con alteraciones musculares ni aparición de rhabdomiólisis. Esta alteración se registró con más frecuencia en los receptores de telbivudina.

También se observaron aumentos de las transaminasas de grado 3-4 durante el tratamiento, con más frecuencia en los que recibieron lamivudina (6.3% vs. 11.6%).

Discusión

Los autores afirman que después de 2 años de tratamiento, la telbivudina resultó superior a la lamivudina tanto en los pacientes HBeAg+ como en los HBeAg- para conseguir la respuesta terapéutica. Destacan que finalizadas las 104 semanas de tratamiento, la telbivudina alcanzó la superioridad y no sólo la no inferioridad como se había demostrado a las 52 semanas para varios de los objetivos fijados. La prolongación de la terapia consiguió incrementar las tasas de desaparición del HBeAg y su seroconversión. La durabilidad de dicha seroconversión luego de interrumpir el tratamiento fue del 80% con las 2 drogas ensayadas. Esto, destacan los investigadores, es un dato de importancia para el enfoque terapéutico y la evaluación costo-beneficio dado que implica que el tratamiento con telbivudina puede suspenderse una vez consolidada la seroconversión del HBeAg.

Además, los investigadores hacen notar que la proporción de pacientes HBeAg+ y HBeAg- con ADN del VHB indetectable disminuyó durante el segundo año con ambas drogas aunque en mayor medida con la lamivudina. Esta disminución se debe a la aparición de resistencia a los fármacos, situación que se comprobó inferior con la telbivudina en comparación con la lamivudina en el presente estudio. Otro hallazgo de este trabajo fue que la negatividad del ADN del VHB a las 24 semanas de tratamiento permitió predecir la respuesta terapéutica a las 104 semanas. A la inversa, los pacientes con niveles de ADN del VHB persistentemente altos a los 6 meses de terapia tuvieron altas tasas de resistencia y poca probabilidad de respuesta. En estos casos, comentan los autores, es necesario evaluar en futuros trabajos cuál sería la mejor estrategia terapéutica a adoptar.

Los investigadores aseguran que el estudio GLOBE permitió demostrar que para el tratamiento de los pacientes con hepatitis B crónica, tanto HBeAg+ como HBeAg-, la telbivudina es superior a la lamivudina, como se observó en todos los parámetros que evalúan la eficacia antiviral. Su perfil de seguridad, agregan, resultó excelente. Más aun, el análisis multivariado identificó a la telbivudina como factor predictivo independiente de una respuesta satisfactoria. Conflicto: Varios de los autores han recibido subsidios de los patrocinantes y de otras empresas farmacéuticas

Novedades seleccionadas

9- Evalúan el Riesgo de Neoplasia Colorrectal luego de una Colonoscopia Negativa

Imperiale T, Glowinski E, Ransohoff D y colaboradores

New England Journal of Medicine 359(12):1218-1224, Sep 2008

Si bien el método actualmente más aceptado para la detección del cáncer colorrectal (CCR) y los pólipos premalignos es la colonoscopia (CC), aún no hay consenso en cuanto al intervalo adecuado para su repetición en caso de que la inicial no encuentre alteraciones. También existe preocupación en relación con los costos y la disponibilidad del método.

La *US Multisociety Task Force on Colorectal Cancer* y la *American Cancer Society* incluyen en sus recomendaciones para la detección del CCR la realización de sigmoidoscopia cada 5 años y CC cada 10 años. Si bien la *US Preventive Services Task Force* también recomienda la CC no especifica la duración del intervalo entre una y otra. El lapso de 10 años está respaldado de manera indirecta principalmente por series de casos y controles que sugieren que la pesquisa por sigmoidoscopia reduce la mortalidad por CCR distal por hasta 10 años.

Los autores de este artículo determinaron la incidencia de cualquier neoplasia y de neoplasia avanzada repitiendo la CC a los 5 años en personas sin hallazgos anormales en la evaluación inicial, para así obtener información objetiva para definir un intervalo adecuado entre los procedimientos.

El presente es un análisis retrospectivo de los datos obtenidos en un programa de prevención del CCR del que participaron 36 gastroenterólogos y cirujanos gastroenterólogos en 7 centros de Indiana. A partir de septiembre de 1995, una compañía empezó a ofrecer servicios de pesquisa por CC como parte de los beneficios de salud a sus empleados de 40 años o más, asintomáticos (sin sangrado rectal, cambios en los hábitos evacuatorios ni dolor abdominal bajo) y sin antecedentes personales de CCR, pólipos adenomatosos o enfermedad inflamatoria intestinal. Hasta octubre de 2004 la práctica habitual era repetir la CC a los 5 años, en caso de resultar negativa inicialmente.

Los criterios de inclusión en el estudio fueron edad de 50 años o más, ausencia de síntomas y una primera CC entre septiembre de 1995 y junio de 2000, no habiéndose hallado pólipos adenomatosos durante el procedimiento. La CC siguiente se realizó entre octubre de 2000 y julio de 2005. Se definió el adenoma avanzado como un adenoma tubular de 1 cm o más de diámetro, un pólipo con un componente vellosos de al menos 25% o un pólipo con displasia de alto grado. Aquellos sujetos con más de un pólipo en cualquier segmento del colon fueron categorizados de acuerdo con el más avanzado histológicamente a nivel distal y proximal.

Si los individuos que se sometieron a la CC inicial no se presentaban a la siguiente (a los 5 años) se les enviaba un recordatorio; en caso de no obtener respuesta, los autores intentaban conseguir información acerca de la realización del estudio en otro ámbito mediante el envío de un cuestionario. En los casos en que los sujetos permitieron el acceso a sus historias clínicas, se obtuvieron datos de endoscopia y anatomía patológica; en el caso de los fallecidos se obtuvieron informes de la causa de muerte mediante los registros del *National Index Record*.

Se efectuó una comparación entre las características demográficas del grupo en que se realizó la segunda CC y el restante. Se usaron análisis de regresión logística múltiple

para ajustar las diferencias por edad, sexo y hallazgos iniciales (por ej. ausencia de pólipos o presencia de pólipos hiperplásicos). Se usaron los riesgos absolutos para calcular el número necesario de sujetos a reevaluar para alcanzar el resultado de neoplasia avanzada; éste es el número de personas que deberían ser sometidas a otra CC a los 5 años de la primera para detectar una neoplasia en estadio avanzado.

Debido al alto porcentaje de sujetos que no se realizaron la segunda CC, con el consiguiente riesgo de que las estimaciones tuvieran algún sesgo, los autores llevaron a cabo un análisis de sensibilidad; asumieron que en el grupo en que no se hizo la segunda CC el riesgo de detectar cualquier adenoma y un adenoma avanzado variaría entre la mitad y el doble del correspondiente al grupo sometido a ella.

Se realizaron CC en 2 983 personas de 50 años o más entre septiembre de 1995 y junio de 2000. De ellas, 2 436 (81.7%) no tenían adenomas y 1 256 (51.6%) fueron sometidas a la segunda CC a los 5 años; 712 (56.7%) eran hombres. El promedio (\pm desvío estándar) de edad inicial fue de 56.7 ± 7.5 años; los hombres eran algo más jóvenes que las mujeres (56.4 ± 7.3 frente a 57.1 ± 7.7 años; $p = 0.43$). El promedio de tiempo transcurrido hasta la segunda CC fue de 5.3 ± 1.3 años (mediana de 5.4; intervalo intercuartil, 5.0 a 6.0). Las personas que se sometieron a la segunda CC eran inicialmente más jóvenes que las 1 180 que no lo hicieron (56.7 ± 7.5 años frente a 58.3 ± 8.9 ; $p < 0.001$), aunque la proporción de mujeres fue similar (43.3% y 46.9% respectivamente). Entre los que se presentaron para la segunda CC, 1 057 sujetos no habían tenido pólipos inicialmente y 199 habían presentado pólipos hiperplásicos.

La primera CC llegó hasta el ciego en 1 186 sujetos (94.4%) y en la segunda en 1 213 (96.6%). No se registraron complicaciones graves.

Entre los 1 180 individuos que no se presentaron a la segunda CC, se contaba con datos de contacto en 1 042 casos (88.3%), de los que 315 (30.2%) respondieron. Ciento uno de ellos (32.1%) se sometieron a la CC en otro lugar (24 por aparición de síntomas y 77 por control); en 71 (22.5%) no se realizó; 143 (45.4%) no respondieron la pregunta en cuestión. En este último grupo había 23 fallecidos (ninguno por CCR); 26 refirieron que el estudio resultó normal (sin hallazgo de pólipos) y 75 no estaban seguros al respecto. En estos casos pudieron rescatarse los informes de anatomía patológica en 44 casos (58.7%); 29 presentaban hallazgos normales, 9, pólipos hiperplásicos y 6, neoplasias avanzadas. De estas últimas, 4 eran adenomas tubulares pequeños, había un adenoma tubular de 1 cm de diámetro y un adenoma vellosos de 4 mm de diámetro. Dado el seguimiento incompleto, los autores no incluyeron estos datos en el análisis final.

No se detectaron casos de CCR en las 1 256 personas que se sometieron a la segunda CC (por encima del 95% del límite de confianza para tasa de detección, 0.24%). En 201 casos (16%) se detectaron 1 o más pólipos neoplásicos; de ellos, 67 (33.3%) presentaban sólo pólipos distales, 80 (39.8%) sólo proximales y 54 (26.9%) en ambas localizaciones. En 16 personas se identificaron 19 neoplasias avanzadas (1.3%; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0.73 a 2.1).

Hubo al menos 1 pólipo adenomatoso en 47 (23.6%) de las 199 personas que habían presentado pólipos hiperplásicos en la primera CC frente a 154 (14.6%) de las 1 057 que no habían tenido pólipos inicialmente (riesgo relativo [RR], 1.62; IC 95%, 1.21 a 2.15). El riesgo para cualquier neoplasia a los

5 años fue mayor para los hombres que para las mujeres. Tanto el sexo masculino como la presencia de pólipos hiperplásicos en la primera CC resultaron factores de riesgo independientes para la aparición de cualquier adenoma en la segunda.

Se hallaron adenomas avanzados en 4 de los 199 pacientes (2%) que habían presentado pólipos hiperplásicos en la primera CC frente a 12 (1.1%) de los 1 054 en los que no se habían observado anomalías (RR, 1.77; IC 95%, 0.61 a 5.14). La incidencia fue mayor en hombres.

De las 1 256 personas sometidas a las dos CC, 79 hubiesen necesitado la segunda a los 5 años para detectar un adenoma avanzado (IC 95%, 49 a 137). Entre los hombres, esta cifra fue de 55 y entre las mujeres de 182. Para aquellos con pólipos hiperplásicos en la evaluación inicial, fue de 50, y entre los que no presentaban pólipos en el primer estudio, 88.

En el análisis de sensibilidad, asumiendo que las tasas de detección para cualquier adenoma y para adenomas avanzados entre los 1 180 sujetos no evaluados por segunda vez duplicaran las halladas en los sometidos al segundo procedimiento, el riesgo a los 5 años para el grupo completo de 2 436 personas hubiese sido de 23.8% (IC 95%, 22.1 a 25.5) para cualquier adenoma (detectados en 579 de los 2 436) y de 1.9% (IC 95%, 1.4 a 2.5) para adenomas avanzados (detectados en 46 de los 2 436). El número necesario a reevaluar para detectar un adenoma avanzado sería de 53 (IC 95%, 40 a 72). Al asumir que las tasas de detección entre los 1 180 sujetos hubiesen sido la mitad de las halladas en los sometidos a la segunda evaluación, el riesgo a los 5 años sería de 12.1% (IC 95%, 10.8 a 13.5) para cualquier adenoma (detectados en 295 de los 2 436) y de 1% (IC 95%, 0.6 a 1.5) para adenomas avanzados (detectados en 24 de los 2 436). El número necesario a reevaluar en ese caso sería de 101 (IC 95%, 68 a 159).

De acuerdo con los autores, este estudio aportó información sobre el riesgo de CCR a 5 años en personas con riesgo promedio y CC sin lesiones neoplásicas. No se detectó CCR en la segunda CC efectuada a los participantes del estudio. Alrededor de 16% de ellos presentaron al menos 1 pólipo adenomatoso, más frecuentemente los hombres (19.5% frente a 11% de las mujeres). En el 1.3% de los casos se detectaron adenomas avanzados, también con más frecuencia en hombres.

Estos datos respaldan la recomendación de repetir la CC a intervalos de 5 o más años. Los autores no analizaron el intervalo de 10 años sugerido en algunas normativas internacionales, basadas principalmente en datos de estudios retrospectivos de casos y controles acerca del tiempo transcurrido entre una evaluación inicial y la aparición de CCR.

Se mencionan en este sentido dos trabajos; el primero, de cohorte y retrospectivo, con base en datos de facturación, calculó las tasas estandarizadas de riesgo de CCR en 32 203 personas con CC sin neoplasias y las comparó con las de la población general. Las tasas observadas fueron de 0.66 al año, 0.55 a los 5 años y 0.28 a los 10 años. El 33% de los sujetos sometidos a CC eran menores de 50 años, lo que limitó la generalización de los resultados. El segundo trabajo fue de casos y controles basados en la población y encontró que entre los integrantes del grupo de control, sin CCR, fue 3.5 veces más probable que tuvieran una CC previa normal con respecto a los sujetos con CCR. El *odds ratio* de CCR en el grupo control fue de 0.26 (IC 95%, 0.16 a 0.4) y la CC tuvo validez por hasta 20 años.

Los hallazgos del estudio aquí presentado coinciden con otros previos acerca del intervalo ideal de reevaluación en casos de CC iniciales normales. En tres de ellos, con 29, 99 y

154 participantes, y un tiempo de seguimiento de 5.4 a 5.7 años, no se detectó CCR y la incidencia de cualquier adenoma fue de 41%, 24% y 27%, respectivamente. En otro, el hallazgo de pólipos hiperplásicos en la CC inicial no aumentó el riesgo subsiguiente de adenomas.

También hay coincidencia con estudios previos con sigmoidoscopia; éstos generalmente tuvieron poblaciones más amplias (entre 250 y > 9 000 participantes) y períodos de seguimiento más variados (3 a 6 años). Uno de ellos informó el hallazgo de adenomas (ninguno avanzado) en el 6% de los sujetos evaluados. En otro con dos grupos de análisis, uno con controles a los 3 a 4 años y otro, a los 5 a 6 años, el riesgo de neoplasia avanzada fue de 0.9% en el primero y de 1.1% en el segundo; el riesgo global de CCR fue de 0.05% en los 4 010 participantes incluidos. Por último se menciona el *Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial*, con 9 317 pacientes con CC con 3 años de diferencia, en el que 286 sujetos (3.1%) presentaron cualquier neoplasia; de éstos, 72 (0.8%) fueron adenomas avanzados y 6 (0.06%), CCR.

Los intervalos de estos trabajos son similares al analizado y las tasas de CCR son extremadamente bajas en todos los casos. En los estudios con sigmoidoscopia, las neoplasias halladas durante el intervalo considerado pueden explicarse por las diferencias debidas a la distinta profundidad de inserción del dispositivo en los distintos casos.

Como limitaciones, los autores mencionan el reducido tamaño de la población; el seguimiento incompleto de quienes no se presentaron para la segunda CC (de acuerdo con los análisis de sensibilidad, en caso de presentar un riesgo doble del hallado, el riesgo de adenomas avanzados aumentaría del 1.3% al 1.9% y en caso de ser la mitad, descendería al 1.0%), y lo incierto de la generalización de los hallazgos (la mayoría de los participantes cumplió con el tratamiento, era de clase media a alta y de raza blanca). Además señalan que los 36 gastroenterólogos involucrados eran experimentados y lograron altas tasas de intubación cecal.

Los investigadores resaltan la incertidumbre acerca de la importancia clínica del adenoma avanzado y de lo apropiado de que se lo emplee como objetivo en programas de pesquisa y vigilancia. Mencionan un trabajo en el que 226 personas con pólipos hiperplásicos mayores o iguales de 1 cm presentaron progresión a CCR a una tasa de aproximadamente 1% anual, pero no se conocen sus características histológicas y podría haber habido un sesgo de tiempo (con una selección no intencional de lesiones de lenta progresión). En el caso de lesiones < 1 cm no está claro si aquellas con componente vellosa progresan a CCR y, de ser así, a qué velocidad.

Si bien este trabajo aporta información acerca del riesgo de neoplasia avanzada luego de una CC negativa, no puede asegurarse cuál es el intervalo ideal para la repetición del procedimiento. Los autores suponen que 5 años es el tiempo mínimo dadas las bajas tasas de neoplasia avanzada en personas sin antecedentes familiares de CCR. El tiempo de protección de la CC dependería además de características individuales y de la calidad del estudio. Se desconoce la influencia de factores tales como edad, sexo, dieta, actividad física, hábito de fumar o índice de masa corporal. Las recomendaciones acerca del intervalo entre CC también se ven afectadas por los costos, la disponibilidad y la infraestructura, entre otros.

Los autores concluyen que los sujetos con CC normal no necesitan ser reevaluados en menos de 5 años.

10 - Estudian los Beneficios de la Cirugía Bariátrica sobre el Daño Hepático en Sujetos Obesos

Mathurin P, Hollebecque A, Pattou F y colaboradores

Gastroenterology 137(2):532-540, Ago 2009

La obesidad grave está vinculada con la aparición de enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) y la cirugía bariátrica produce disminución de peso y aumento del tiempo de supervivencia de los pacientes obesos. No obstante, poco se sabe sobre los efectos de este procedimiento sobre el daño hepático.

En la actualidad, la determinación de los efectos secundarios a largo plazo se ha convertido en una cuestión casi obligatoria. Entre dichos efectos potenciales, la evaluación del grado de lesión hepática es esencial debido a la insuficiencia hepática que ha sido observada en los sujetos obesos que fueron sometidos a *bypass* yeyunoileal, un procedimiento que ha dejado de utilizarse. A pesar de que la implementación de los más recientes procedimientos de cirugía bariátrica (*bypass* biliointestinal, *bypass* gástrico y banda gástrica) ha mejorado los resultados a corto plazo, todavía persiste la sospecha acerca de la progresión de la fibrosis, ya que no hay datos disponibles que incluyan el seguimiento a largo plazo con biopsias hepáticas consecutivas. Los autores consideran que sólo los estudios prospectivos a largo plazo determinarán si la cirugía bariátrica exacerba o no la progresión de la fibrosis.

Una escala objetiva de la lesión de los órganos inducida por la obesidad permitirá el análisis de los mecanismos involucrados en los efectos de la cirugía bariátrica en el largo plazo. Con este fin, los médicos clínicos utilizan la cuantificación histológica del grado de esteatosis hepática, un método útil, reproducible y que tiene una variabilidad intraobservador de 0.98. Además, los profesionales cuentan con la evolución de la resistencia a la insulina (RI), ya que es un parámetro relevante debido a su correlación con los factores de riesgo cardiovascular y a su participación en la lesión hepática inducida por la obesidad. En un estudio prospectivo se observó que los pacientes que presentaron un perfil de RI refractario luego de un año de la intervención quirúrgica fueron más resistentes a los efectos beneficiosos de la cirugía sobre la lesión hepática. Sin embargo, la utilidad de este criterio en la predicción de la evolución a largo plazo del daño hepático debe ser evaluada antes de ser tenida en cuenta.

El objetivo del presente estudio prospectivo (5 años) fue la evaluación de la presencia de fibrosis y de las características histológicas de la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) en sujetos con obesidad grave, luego de la realización de la cirugía bariátrica. También se determinó la evolución a largo plazo de la lesión hepática inducida por la obesidad.

La cirugía bariátrica se efectuó en 381 pacientes y los datos clínicos y biológicos, junto con los de las biopsias hepáticas, fueron recolectados previo al procedimiento quirúrgico, al año de realizado y 5 años después la intervención.

Los criterios de inclusión fueron la presencia de obesidad mórbida (índice de masa corporal [IMC] > 40 kg/m²) o de obesidad grave (IMC > 35 kg/m²), al menos un factor de comorbilidad (hipertensión arterial o diabetes mellitus) durante 5 años o más y resistencia a los tratamientos médicos. Además, la ausencia de contraindicaciones médicas o psicológicas para la cirugía, y de consumo actual excesivo de alcohol definido como un promedio diario de 20 g/d para las mujeres y 30 g/d para los hombres, y de antecedentes de consumo excesivo por un período de más de 2 años en cualquier momento en los últimos 20 años. Por último, no

haber consumido durante un largo plazo fármacos hepatotóxicos y pesquisar negativa de enfermedades crónicas del hígado como la hepatitis B y C y la hemocromatosis genética.

Los tres procedimientos que se realizaron fueron el *bypass* biliointestinal, el *bypass* gástrico y la banda gástrica. La RI fue evaluada mediante el índice cuantitativo QUICKI y se empleó el perfil de RI refractario, definido como un índice de RI mayor de 3.13 en un año. Las biopsias hepáticas se realizaron durante el procedimiento operativo en un promedio de 1 a 5 años luego de la cirugía. Las muestras de las biopsias fueron clasificadas de acuerdo con el *NAFLD score* (NAS), el cual está representado por la suma de los puntajes para la esteatosis (0 a 3), la inflamación lobulillar (0 a 3) y el balonamiento (0 a 2), con un rango de 0 a 8. La EHNA fue considerada probable o definitiva (NAS mayor o igual a 3) o definitiva (NAS mayor o igual a 5). La fibrosis hepática se evaluó de manera semicuantitativa con una escala de 5 grados: F0: normal; F1: fibrosis focal pericelular en la zona 3, F2: fibrosis pericelular y perivenular circunscrita a las zonas 2 y 3, con fibrosis o sin fibrosis portal o periportal; F3: puentes o fibrosis extensa con distorsión de la arquitectura y sin cirrosis evidente, y F4: cirrosis.

Un total de 294 mujeres y 87 hombres con obesidad fueron incluidos en el presente análisis. Todos los participantes fueron sometidos a una biopsia durante el procedimiento quirúrgico (98.7% al inicio y en más del 80% de los individuos en riesgo por la biopsia al año o a los 5 años). La banda gástrica se colocó en 214 pacientes (56.2%) mientras que el *bypass* biliointestinal se realizó en 87 de los sujetos (22.8%) y el *bypass* gástrico en 80 participantes (21%). No se observaron diferencias significativas entre las distintas intervenciones quirúrgicas en relación con la puntuación NAS (1.77 ± 1.36 frente a 2.05 ± 1.26 frente a 1.9 ± 1.23 ; $p = 0.13$), con la esteatosis ($34.5\% \pm 26.8\%$ frente a $37.7\% \pm 28.8\%$ frente a $38.2\% \pm 24.1\%$; $p = .4$), con la inflamación (0.14 ± 0.38 frente a 0.23 ± 0.42 frente a 0.13 ± 0.33 , $p = 0.4$) o con el balonamiento (0.16 ± 0.43 frente a 0.2 ± 0.46 frente a 0.16 ± 0.41 , $p = 0.8$).

Los hallazgos de la presente investigación demostraron que 5 años después de la cirugía los niveles de la fibrosis aumentaron de manera significativa. Sin embargo, 95.7% de los pacientes mantuvieron una puntuación de fibrosis menor o igual a 1. El porcentaje de sujetos con esteatosis se redujo de 37.4% antes de la cirugía a 16%, el NAS de 1.97 a 1, el balonamiento de 0.2 a 0.1 y la inflamación no presentó modificaciones. El porcentaje de pacientes con EHNA probable o definitiva disminuyó de manera notoria durante los 5 años de seguimiento de 27.4% a 14.2%.

Además, los autores evaluaron si el perfil de RI refractario sigue siendo útil para predecir la evolución a largo plazo tanto de la esteatosis como del balonamiento, teniendo en cuenta la importancia de la RI en la patogénesis de ambos así como su estrecha evolución cinética. Los resultados demostraron que la cinética de RI igualó a la de esteatosis y a la del balonamiento; las mejorías más importantes se produjeron en el primer año y se mantuvieron a lo largo de los 5 años. La esteatosis y el balonamiento se produjeron con más frecuencia en pacientes con un perfil de RI refractario. En el análisis multivariado, este último predijo de forma independiente la persistencia de la esteatosis y del balonamiento luego de 5 años.

La presente investigación utilizó los hallazgos de biopsias hepáticas secuenciales para definir los resultados a largo plazo después de la cirugía bariátrica. Al igual que en otros estudios, los autores observaron que la mayoría de los pacientes pierde peso rápidamente y continúa perdiéndolo durante un lapso de 5 años. Los principales hallazgos de este

análisis fueron que la fibrosis empeoró luego de 5 años, a pesar de que el 95% de los participantes tenían una puntuación de fibrosis menor o igual a 1 en dicho período. Además, la mejoría observada en los niveles de esteatosis y balonamiento se produjo principalmente en el primer año y persistió hasta después de 5 años. Asimismo, los mecanismos patogénicos de esteatosis y el balonamiento se hallaron muy relacionados con la RI. Por último, los autores señalan que la evolución a largo plazo puede predecirse por las mejorías tempranas en la RI.

La evaluación a largo plazo de los niveles hepáticos de fibrosis representa un punto clave para determinar la seguridad de la cirugía bariátrica en estos pacientes. Este procedimiento por sí solo no parece estar asociado con el desarrollo de fibrosis moderada o extensa (F mayor o igual a 2). Sin embargo, hubo un empeoramiento significativo de la fibrosis desde el inicio hasta los 5 años, sin observarse grandes diferencias en el período entre el primer y el quinto año. Esto sugiere que la pérdida de peso inducida por dicha intervención se asocia con un empeoramiento de la fibrosis. No obstante, debido a que los pacientes con mayor grado de fibrosis presentaron valores de IMC y de NAS a los 5 años más elevados, con una tendencia a presentar mayor RI, los autores sugieren que el empeoramiento de la fibrosis puede estar relacionado con una historia natural más grave y con menores beneficios secundarios a la cirugía en lugar de por una exacerbación relacionada con el procedimiento en sí mismo. Por el contrario, una mejoría sostenida en la RI a largo plazo apoya la hipótesis inversa, de que la progresión de la fibrosis puede disminuir. Este estudio demostró que el perfil de RI refractario es un criterio independiente de la esteatosis, del balonamiento luego de un año y que principalmente predijo su persistencia a largo plazo. De hecho, la evolución cinética de la RI iguala a la cinética de la esteatosis y del balonamiento, con una mejoría más importante durante el primer año que se sostiene después de 5 años. Se necesitan más estudios de cohortes grandes para determinar si la mejoría en la RI se encuentra correlacionada con los beneficios en la supervivencia y con una disminución en las lesiones en otros órganos inducidas por la obesidad.

Casi todos los pacientes con obesidad grave presentaron menores niveles de EHGNA y grados de fibrosis ligeramente aumentados luego de 5 años de la realización de la cirugía bariátrica. La esteatosis y la inflamación estuvieron estrechamente relacionadas con la RI y los efectos a largo plazo podrían predecirse por la mejoría temprana en la RI.

 Información adicional en www.siicalud.com/dato/resiic.php/110774

11 - Aspectos Viroológicos, Clínicos y Terapéuticos de la Infección por Norovirus

Glass R, Parashar U, Estes M

New England Journal of Medicine 361(18):1776-1785, Oct 2009

El llamado agente Norwalk representa el primer virus identificado como causante de gastroenteritis en los seres humanos. Con los recientes avances en el conocimiento de la biología molecular, se reconoce que los norovirus constituyen la principal etiología de las epidemias de gastroenteritis y son una causa importante de las formas esporádicas de esta enfermedad. Si bien se tratan en general de episodios leves y de corta duración, este proceso

puede resultar de mayor gravedad, en especial en sujetos vulnerables como los niños y los ancianos. Aunque los métodos diagnósticos no se encuentran disponibles para la mayor parte de los profesionales, los estudios epidemiológicos permiten identificar tanto la transmisión local rápida como la aparición de nuevas especies de norovirus asociadas con patrones globales de diseminación.

En una primera etapa, el diagnóstico se llevaba a cabo con la detección de las partículas virales en muestras de materia fecal mediante microscopio electrónico. Se determinó que el agente Norwalk era un virus con ARN monocatenario de orientación positiva, con una envoltura proteica de forma característica.

Los norovirus se caracterizan por una gran diversidad. Así, las cepas que infectan a los seres humanos se han clasificado en no menos de 25 genotipos con numerosos subgrupos. Se atribuye esta variedad de cepas tanto a la acumulación de mutaciones puntuales vinculadas con alteraciones de la replicación del ARN como a la recombinación genética de virus relacionados.

De todos modos, se reconoce que la mayor parte de los casos esporádicos y de los brotes se asocian con el genotipo 4 del genogrupo II (II.4).

En experiencias de laboratorio se ha logrado producir partículas similares a las virales a partir de los genes de la cápside. Estos productos resultan de fundamental importancia para el perfeccionamiento de las técnicas diagnósticas y para el estudio de la estructura viral y de la unión a las células. Unas 180 moléculas de la cápside forman parte de dímeros que incluyen un dominio periférico. La región P2 de alta variabilidad en este dominio se asocia con el reconocimiento de los antígenos histosanguíneos, considerados como receptores y factores de susceptibilidad del hospedero en relación con la infección. Debido a la acumulación de mutaciones de la región P2 en los últimos 20 años, se describe un proceso de evolución de los patrones de estos antígenos en los diferentes norovirus del grupo II.4. Como consecuencia de la aparición de variantes que reemplazan a las cepas dominantes, se provoca el surgimiento de un patrón epidemiológico mundial que se asemeja al de la influenza.

Después del reconocimiento de la secuencia del genoma viral, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con transcriptasa inversa se ha convertido en el método de referencia para el diagnóstico de las infecciones por norovirus en muestras de heces, agua y alimentos. En función de la numerosa cantidad de cepas virales se emplea una gran variedad de cebadores para la PCR. Del mismo modo, se utilizan diferentes anticuerpos con reacciones cruzadas en los métodos de inmunoensayo, los cuales se encuentran disponibles para la detección de antígenos virales con alta especificidad, pero menor sensibilidad. En la actualidad existe una tendencia a la sustitución de la PCR convencional por la PCR en tiempo real, la cual permite la confirmación y la cuantificación en una única determinación.

Se estima que más del 90% de los brotes de gastroenteritis pueden atribuirse a los norovirus. Estos episodios afectan a sujetos de distintos grupos etarios en diferentes entornos, como las guardias de los hospitales y los restaurantes, entre otros. Se considera que los niños de menor edad, los ancianos, los soldados, los viajeros y los sujetos inmunocomprometidos representan los grupos de mayor riesgo.

Los seres humanos constituyen el único hospedero de este grupo de norovirus, cuyo mecanismo principal de transmisión es la vía fecal-oral. Dado que se requiere una baja carga de partículas para producir la infección, el virus

puede diseminarse a partir de las gotas pequeñas, del contacto interpersonal y de la contaminación ambiental. Por otra parte, la diseminación precede a la aparición de síntomas en hasta el 30% de los infectados y puede prolongarse después de la resolución de la enfermedad. De este modo, se incrementa el riesgo de infección secundaria especialmente para los convivientes y para los sujetos que manipulan alimentos. Asimismo, se ha descrito que el virus puede tolerar un amplio intervalo de temperaturas, con la posibilidad de persistir en diversas superficies, así como en el agua y en alimentos, en especial en aquellos productos que se consumen crudos.

En otro orden, los norovirus se vinculan también con casos esporádicos de gastroenteritis. Por medio de las técnicas de PCR puede detectarse la presencia de estos virus en las muestras de materia fecal de niños y adultos afectados. En una revisión de estudios publicada en 2008, se documentó que los norovirus representan la principal causa de diarrea en los adultos y la segunda etiología de este proceso en los niños. En otro estudio llevado a cabo en Inglaterra, el uso de PCR permitió identificar el 75% de las causas de infecciones gastrointestinales, entre las que se destacaron los norovirus como el agente más frecuente. A pesar de la escasez de datos disponibles, estos virus parecen asociarse con una elevada prevalencia también en las naciones en vías de desarrollo. Así, de acuerdo con la información obtenida en todo el mundo, se ha verificado la aparición de una pandemia atribuida a una nueva cepa cada 2 a 4 años. El 80% de los brotes identificados en los EE.UU. fueron producidos por norovirus del grupo II.4

En estudios de investigación con voluntarios, la infección por norovirus provocó diarrea en algunos sujetos, vómitos en otros individuos y no se asoció con la aparición de síntomas en una tercera parte de las personas expuestas. El período de incubación se extiende de 10 a 51 horas y la enfermedad suele iniciarse con vómitos, dolor abdominal, cólicos abdominales, fiebre, diarrea acuosa y algunos síntomas constitucionales. Si bien el proceso se prolonga por 2 o 3 días, se describe una evolución más prolongada en los brotes intrahospitalarios y en los niños de menos de 11 años. La diseminación viral continúa por hasta 8 semanas en sujetos previamente sanos, pero puede extenderse durante más de 1 año en los pacientes inmunocomprometidos. En relación con la mortalidad, se estima que en el Reino Unido se producen 80 defunciones anuales por esta infección entre los ancianos. Asimismo, se ha vinculado a los norovirus con la enterocolitis necrotizante de los neonatos, con la aparición de convulsiones benignas en los lactantes y con la reactivación de la enfermedad inflamatoria intestinal en los niños.

Por otra parte, se demostró en voluntarios sanos infectados la presencia de ensanchamiento y tumefacción de las vellosidades del yeyuno proximal, con hiperplasia de las células de las criptas e infiltrado mononuclear y polimorfonuclear de la lámina propia con preservación de la mucosa. No obstante, no se observan cambios en la mucosa gástrica y colónica y no se dispone de datos de otras regiones del intestino delgado. La menor actividad enzimática intestinal vinculada con la infección puede provocar esteatorrea y alteraciones transitorias de la absorción de los hidratos de carbono. Por el contrario, el retardo del vaciamiento gástrico asociado con esta afección parece ser la causa de las náuseas y los vómitos.

Los autores destacan la existencia de factores de susceptibilidad del hospedero que no guardan relación con los títulos de anticuerpos. Recuerdan que los norovirus reconocen como receptores a los antígenos histosanguíneos de la superficie de la mucosa intestinal y de los glóbulos

rojos. Los 3 grupos de antígenos principales (el complejo ABO, el antígeno Lewis y los secretores) interactúan con los norovirus y guardan relación con la susceptibilidad a la infección. En el 20% de la población europea se verifica la ausencia del antígeno secretor controlado por el gen de la fucosiltransferasa tipo 2. La falta de expresión de este receptor se asocia con resistencia a la infección por el agente Norwalk y otros virus emparentados. Sin embargo, debido a la variabilidad de los norovirus, se presume que la resistencia a una cepa no impide la susceptibilidad a otra. Asimismo, la existencia de numerosas cepas se vincula con la falta de inmunidad cruzada para los distintos genotipos.

La prevención de los brotes de infección por norovirus resulta muy compleja, debido a las dificultades relacionadas con la detección y la investigación de los casos iniciales. Se tiende a disminuir la exposición a los alimentos contaminados cuando se ha comprobado el origen del brote en la comida. Del mismo modo, se recomienda la estricta higiene personal de los sujetos que manipulan los alimentos. Por otra parte, se ha señalado que el ausentismo escolar relacionado con la infección por norovirus puede reducirse con el uso de alcohol para el lavado de manos y con la limpieza de las aulas con productos derivados del amonio cuaternario.

En relación con la producción de vacunas, la administración de partículas similares a las virales parece asociarse con efectos inmunógenos en modelos de experimentación con roedores. Si bien se describen resultados similares en voluntarios sanos, la ausencia de inmunidad a largo plazo y la falta de protección heterotípica para las distintas cepas constituyen obstáculos para la creación de una vacuna. De todos modos, la mayor prevalencia de ciertos serotipos permite suponer que se requieren relativamente pocos antígenos para la obtención de una vacuna.

Por otra parte, el tratamiento recomendado de la gastroenteritis por norovirus es la rehidratación, la cual puede efectuarse por vía oral o intravenosa de acuerdo con la situación clínica de cada paciente. Aunque no se dispone de antivirales específicos, el conocimiento de la estructura viral y de los receptores constituyen objetivos de investigación para la producción de nuevos fármacos. Mientras que el interferón y la ribavirina inhiben la replicación viral en modelos *in vitro*, se ha sugerido la administración de globulina humana hiperinmune como parte del tratamiento, si bien estas estrategias no se han aplicado en ensayos clínicos.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/110759

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	¿De qué depende la precisión diagnóstica de la tomografía computarizada (TC) para el diagnóstico de una obstrucción del intestino delgado?	A) De la experiencia del observador. B) De que se administre contraste por vía oral. C) De que se administre contraste intravenoso. D) Ninguno de los factores anteriores es determinante para la precisión diagnóstica.
2	¿Cuál de las siguientes opciones referidas a los tumores neuroendocrinos es correcta?	A) La mayoría son no funcionantes y ocasionan síntomas inespecíficos. B) La mayoría causan diarrea por secreción de péptido intestinal vasoactivo. C) La mayor parte de ellos se asocian con un síndrome carcinoide. D) Ninguna de las opciones es correcta.
3	¿Cuáles son las principales células mediadoras de la fibrogénesis hepática?	A) Hepatocitos. B) Células de Kupffer. C) Células estrelladas. D) B y C son correctas.
4	¿Cuál de los siguientes es un síntoma de gastroparesia?	A) Saciedad precoz. B) Plenitud posprandial. C) Distensión. D) Todas las opciones son correctas.
5	¿Cuál de las siguientes opciones referidas al tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C es correcta?	A) El tratamiento actual es la administración de peginterferón alfa y ribavirina. B) La duración del tratamiento depende del genotipo viral. C) El objetivo del tratamiento es lograr una respuesta virológica sostenida. D) Todas las opciones son correctas.
6	¿Cuál de estos parámetros mejora significativamente con el agregado de telaprevir al tratamiento habitual de la hepatitis C con ribavirina y peginterferón alfa-2a?	A) Los títulos de anticuerpos específicos. B) La respuesta virológica sostenida. C) El contenido intracitoplasmático de partículas virales. D) Todas son correctas.
7	¿Cuál de las siguientes entidades puede ser diagnosticada mediante la endoscopia por cápsula?	A) Úlceras del intestino delgado. B) Enfermedad de Crohn. C) Angiodisplasias del intestino delgado. D) Todas las opciones son correctas.
8	¿Qué ventajas terapéuticas demostró la telbivudina en comparación con la lamivudina en el tratamiento de la hepatitis B crónica?	A) Mayor proporción de pacientes con ADN viral indetectable. B) Mayor proporción de seroconversión del HBeAg. C) Menor índice de resistencia. D) Todas ellas.

Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
1	Ninguno de los factores anteriores es determinante para la precisión diagnóstica.	En este trabajo, la TC de múltiples cortes sin contraste resultó comparable en precisión diagnóstica a la TC con contraste intravenoso para determinar la presencia o la ausencia de obstrucción intestinal mecánica. Tal diagnóstico pudo ser efectuado eficazmente con los dos métodos por observadores con distinto nivel de experiencia.	D
2	La mayoría son no funcionantes y ocasionan síntomas inespecíficos.	La mayoría de estos tumores son no funcionantes y ocasionan síntomas inespecíficos, por lo cual a menudo los pacientes consultan cuando ya se ha producido la metastasis.	A
3	B y C son correctas.	Las células de Kupffer y las células estrelladas hepáticas son las principales mediadoras de la fibrogénesis hepática.	D
4	Todas las opciones son correctas.	Los signos y síntomas de la gastroparesia son la plenitud posprandial, náuseas y vómitos, distensión, saciedad precoz y dolor o molestia epigástrica.	D
5	Todas las opciones son correctas.	El tratamiento actual para la infección crónica por el virus de la hepatitis C es la administración de peginterferón alfa y ribavirina durante 24 o 48 semanas, según el genotipo. El objetivo del tratamiento es lograr una respuesta virológica sostenida.	D
6	Una mayor respuesta virológica sostenida.	En un estudio de fase 2, los esquemas terapéuticos con telaprevir se asociaron con una respuesta virológica sostenida significativamente mayor que la terapia convencional con peginterferón alfa-2a y ribavirina.	B
7	Todas las opciones son correctas.	La endoscopia por cápsula es útil para diagnosticar múltiples entidades tales como las úlceras y las angiodisplasias del intestino delgado y la enfermedad de Crohn.	D
8	Todas ellas.	El estudio GLOBE permitió demostrar que para el tratamiento de los pacientes con hepatitis B crónica, tanto HBeAg+ como HBeAg-, la telbivudina es superior a la lamivudina en su eficacia antiviral, lo cual se observó en todos los parámetros que la evalúan.	D