

Dirección, Comité de Expertos, Fuentes Científicas..... 3

Artículos distinguidos

A - Analizan el Uso de Probióticos en las Enfermedades Gastrointestinales
Eamonn M. M. F. Quigley, SIIC..... 4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - La Pancreatitis Inducida por Drogas
Nitsche C, Jamieson N, Lerch M, Mayerle J
Best Practice & Research in Clinical Gastroenterology 24(2):143-155, Abr 2010..... 9

2 - Efectos Adversos Gastrointestinales y Hepáticos de las Drogas Empleadas para Tratar las Enfermedades Inflamatorias Intestinales
Rogler G
Best Practice & Research in Clinical Gastroenterology 24(2):157-165, Abr 2010..... 11

3 - El Seguimiento a Largo Plazo del Linfoma Gástrico con Posterioridad al Tratamiento Conservador
Fischbach W
Best Practice & Research in Clinical Gastroenterology 24(1):71-77, Feb 2010..... 12

4 - El Papel de la Infección en la Etiología de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal
Hansen R, Thomson J, El-Omar E, Hold G
Journal of Gastroenterology 45(3):266-276, Mar 2010..... 14

5 - El Tratamiento de la Obstrucción Colorrectal Aguda de Etiología Maligna con un Nuevo Stent Metálico Autoexpansible como Puente hacia la Cirugía
Li Y, Cheng Y, Zhao J y colaboradores
European Journal of Radiology 73(3):566-571, Mar 2010..... 16

6 - Valor Diagnóstico y Asociaciones Clínicas de los ASCA y los ANCA en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal
Nishihara R, Beleski de Carvalho W, Baptista M y col.
Digestive Diseases and Sciences 55(8):2309-2315, Ago 2010..... 17

7 - Análisis de las Diferencias entre las Normativas para la Detección de Cáncer Colorrectal
Imperiale T, Ransohoff D
Gastroenterology 138(5):1642-1647, May 2010..... 19

8 - El Riesgo de Adenocarcinoma de Esófago tras la Cirugía Antirreflujo
Lagergreen J, Ye W, Lagergreen P, Lu Y
Gastroenterology 138(4):1297-1301, Abr 2010..... 20

Novedades seleccionadas

9 - La Resonancia Magnética con Difusión Tiene Utilidad Potencial para el Estudio de los Tumores Pancreáticos
Bakir B, Salmasioglu A, Acunas B y col.
European Journal of Radiology 74(1):214-220, Abr 2010..... 22

10 - Identifican Potenciales Biomarcadores para la Pesquisa del Carcinoma Gástrico
Correa P
Digestive Diseases and Sciences 55(8):2123-2125, Ago 2010..... 22

11 - El Compromiso Local del Cáncer Pancreático Determinado por Resonancia Magnética Puede Predecir la Recurrencia
Zhang X, Mitchell D, Witkiewicz A y col.
European Journal of Radiology 73(3):572-578, Mar 2010..... 24

12 - Efectos Adversos de los Inhibidores de la Bomba de Protones
Lodato F, Azzaroli F, Mazzella G y col.
Best Practice & Research in Clinical Gastroenterology 24(2):193-201, Abr 2010..... 25

Más Novedades seleccionadas..... 27

Contacto Directo..... 29

Autoevaluaciones de lectura, Respuestas Correctas..... 30

Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Anatomía Patológica.....	4, 8, 10
Atención Primaria.....	A, 4, 6, 7, 10, 13
Bioquímica.....	A, 4, 6, 10
Cirugía.....	1, 2, 5, 8, 9, 11, 14
Cuidados Intensivos.....	2
Diagnóstico por Imágenes.....	9, 11, 14
Diagnóstico por Laboratorio.....	4, 6, 10
Educación Médica.....	7
Emergentología.....	14
Endocrinología y Metabolismo.....	9
Epidemiología.....	6, 10, 12
Farmacología.....	1, 2, 12
Geriatría.....	A, 14
Hematología.....	3
Infectología.....	A, 4
Inmunología.....	4, 6
Medicina Familiar.....	A, 4, 6, 7, 12, 13
Medicina Interna.....	A, 1-6, 8, 9, 11-14
Nefrología y Medio Interno.....	2
Nutrición.....	A, 4, 12, 13
Oncología.....	3, 5, 8-11
Pediatría.....	A, 4, 13, 14
Salud Pública.....	7, 13



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Consejo Superior (PEMC-SIIC)

Eliás N. Abdala, Miguel Aievato, Arturo Arrighi, Laura Astarloa [†], Michel Battouini, 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, Miguel A. Larguía, 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. Pilleu [†], 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. Itzhak Brook
4431 Albemarle st NW, 20016

SIIC España: Oficina Científica Barcelona,
Director: Dr. Ignacio Balaguer Víntró
Pi i Margall 19, 08024

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

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


Información adicional en
www.siic.salud.com


Artículo completo en
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Gastroenterología

www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Dirección Científica

Graciela Salis, Luis A. Colombato

Comité de Expertos

Julián Arabehty, 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 Angel Valdivinos Díaz, Emilio Varela, Jorge Venturini, Bruno Zilberstein.

Fuentes Científicas

Acta Gastroenterológica Latinoamericana
Acta Pediátrica
Agencia Sistema de Noticias Científicas
(aSNC-SIIC)
Alimentary Pharmacology & Therapeutics
American Journal of Clinical
Gastroenterology
American Journal of Clinical Nutrition
American Journal of Critical Care Medicine
American Journal of Gastroenterology
American Journal of Medicine
American Journal of Surgery
American Journal of the Medical Sciences
Annals of Hepatology
Annals of Internal Medicine
Annals of Saudi Medicine
Archives de Pédiatrie
Archives of Internal Medicine
Archivos Argentinos de Pediatría
British Medical Journal (BMJ)
Canadian Journal of Physiology
and Pharmacology
Canadian Medical Association Journal
(CMAJ)
Chinese Medical Journal (CMJ)
Clinical Drug Investigation
Clinical Gastroenterology
Clinical Infectious Diseases (CID)
Clinical Nutrition
Clinical Nutrition Supplements
Clinical Therapeutics
Digestive Diseases and Sciences
Digestive and Liver Disease
Diseases of the Colon & Rectum (DCR)
Drugs
Drugs & Aging
European Journal of Gastroenterology
and Hepatology
Factores de Riesgo - SIIC
Food Chemistry
Gaceta Médica de México
Gastroenterologie Clinique et Biologique
Gastroenterology
Gastroenterology Clinics of North America
Gastrointestinal Endoscopy
Gut
HPB
Hepatology
Hospital Medicine
Hospital Practice
Infection and Immunity
International Journal for Vitamin and Nutrition
Research
International Journal of Tissue Reactions-
Experimental and Clinical Aspects
Jornal Brasileiro de Transplantes (JBT)
Jornal de Pediatría
Journal of Clinical Gastroenterology
Journal of Clinical Investigation
Journal of Cystic Fibrosis
Journal of Diabetes and its Complications
Journal of Gastroenterology
Journal of Gastroenterology and Hepatology
Journal of Hepatology
Journal of Infectious Diseases
Journal of Internal Medicine
Journal of Laparoendoscopic & Advanced
Surgical Techniques
Journal of Lipid Research
Journal of Minimal Access Surgery
Journal of Nutrition
Journal of Parenteral and Enteral Nutrition
Journal of Pediatric Gastroenterology and
Nutrition
Journal of the American Medical Association
(JAMA)
Journal of the Chinese Medical Association
(JCMA)
Journal of the Formosan Medical Association
Journal of the Society of Laparoendoscopic
Surgeons
Mayo Clinic Proceedings
Medecine et Hygiène
Medical Journal of Australia
Medicina (Buenos Aires)
Medicina Clínica
New England Journal of Medicine (NEJM)
Nutrition Research Reviews
Pancreas
Postgraduate Medical Journal
Prensa Médica Argentina
QJM: An International Journal of Medicine
Revista Argentina de Radiología
Revista do Instituto de Medicina Tropical
de São Paulo
Romanian Journal of Gastroenterology
Salud(i)Ciencia - SIIC
Scandinavian Journal of Gastroenterology
Scandinavian Journal of Surgery
Southern Medical Journal
São Paulo Medical Journal
The Lancet

Artículos distinguidos

<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>

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

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


A - Analizan el Uso de Probióticos en las Enfermedades Gastrointestinales



Eamonn M. M. F. Quigley, Columnista Experto
Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Professor of Medicine and Human Physiology, University College Cork, Cork, Irlanda

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/autorb.php/108109#ap

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

Abstract

A new era in medical science has dawned with the realization of the critical role of the "forgotten organ", the enteric flora, in generating a variety of functions which sustain health and, when disrupted, may lead to disease. Central to this beneficial interaction between the flora and man is the manner in which the bacteria contained within the gut "talk" to the immune system and, in particular, the immune system that is so widespread within the gut itself, the gut- (or mucosa-) associated lymphoid tissue (GALT or MALT). Into this landscape come two new players: the probiotic and the prebiotic. While many products have masqueraded as probiotics, only those which truly and reproducibly contain live organisms and which have been shown, in high quality human studies, to confer a health benefit can actually claim this title. Several human disease states have benefited from the use of probiotics, most notably, diarrheal illnesses, some inflammatory bowel diseases, and certain infectious disorders. To this list, the irritable bowel syndrome can now be added. Prebiotics, typically carbohydrates, promote the growth of one or more species of beneficial commensal organisms; however, less data is available on the benefits of prebiotics in man. Though this is an exciting area with much potential for therapeutic benefit, we need more high quality trials of both probiotics and prebiotics in digestive disorders as well as laboratory investigations of their mechanisms of action.

Resumen

En la ciencia médica ha surgido una nueva era a partir del reconocimiento del importante papel del "órgano olvidado", la flora intestinal, en diferentes funciones para mantener la salud, las cuales, al interrumpirse, pueden asociarse con la aparición de enfermedades. Un elemento central de esta interacción beneficiosa entre la microflora y el ser humano es la modalidad mediante la cual las bacterias del tubo digestivo "se comunican" con el sistema inmunitario y, de modo particular, con las células inmunitarias diseminadas en el propio tubo digestivo, el tejido linfoide asociado con las mucosas (GALT o MALT). En este escenario se describen dos nuevos componentes: los probióticos y los prebióticos. Si bien muchos productos son señalados como probióticos, sólo pueden considerarse como tales aquellos que de modo real y reproducible contienen organismos vivos y se asocian con beneficios para la salud en estudios de alta calidad metodológica con seres humanos. En muchas enfermedades se observaron beneficios relacionados con el uso de probióticos, de manera especial en los síndromes diarreicos, en algunas enfermedades inflamatorias intestinales y en ciertas infecciones. En la actualidad puede incorporarse a esta lista el síndrome de intestino irritable. Los prebióticos, típicamente hidratos de carbono, estimulan el crecimiento de una o más especies de organismos comensales beneficiosos; se dispone de menos datos vinculados con los beneficios de los prebióticos en los seres humanos. Si bien se trata de un tema apasionante con muchos potenciales beneficios terapéuticos, se necesitan más ensayos de alta calidad tanto acerca de los probióticos como de los prebióticos en las enfermedades digestivas, así como investigaciones de laboratorio vinculadas con sus mecanismos de acción.

La microflora intestinal normal es un factor esencial para la salud

La microflora gastrointestinal humana (o microbiota) es un complejo ecosistema de aproximadamente 300 a 500 especies bacterianas que incluyen alrededor de 2 millones de genes (el "microbioma").¹ Así, el número de bacterias en el intestino es unas 10 veces mayor que el de todas las células del organismo humano. En el momento del nacimiento, el tubo digestivo humano es estéril; las bacterias ingresan al intestino con la primera comida. Después de la infancia, la composición de la

microflora intestinal permanece relativamente constante. En efecto, se ha señalado que la composición de la flora de cada individuo es tan característica que podría utilizarse como una alternativa a las huellas digitales. Cuando se la altera, la flora tiene una destacada capacidad para regenerarse y retornar de modo exacto al mismo estado que tenía previamente.

Debido a la motilidad normal del intestino (peristalsis) y a los efectos antimicrobianos del ácido gástrico, el estómago y el intestino delgado proximal contienen un número relativamente pequeño de bacterias en los individuos sanos; en

hasta el 33% de los cultivos yeyunales no es posible detectar bacterias. La microbiología del íleon terminal representa una zona de transición entre el yeyuno, que contiene predominantemente especies aerobias, y la densa población de anaerobios que se encuentra en el colon. El número de bacterias puede alcanzar tanto como 10^9 UFC/ml en el íleon terminal inmediatamente proximal a la válvula ileocecal, con un predominio de organismos gramnegativos y anaerobios. Al ingresar al colon, las concentraciones de bacterias y la variedad de la flora entérica cambian de manera destacada. Pueden encontrarse concentraciones tan elevadas como 10^{12} UFC/ml, integradas en especial por anaerobios como *Bacteroides*, *Porphyromonas*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Clostridium*, con una proporción entre las bacterias anaerobias y aerobias del orden de 100-1 000:1. El predominio de los anaerobios en el colon refleja las muy bajas concentraciones de oxígeno de este órgano; la flora simplemente se adaptó a sobrevivir en un entorno hostil. En un segmento seleccionado del intestino, la composición de flora también muestra variaciones en la extensión de su diámetro, con ciertas bacterias que tienden a adherirse a la superficie de la mucosa mientras que otras predominan en la luz. En los seres humanos, la composición de la flora puede modificarse por la edad, la dieta, las condiciones socioeconómicas y, por sobre todo, por el uso de antibióticos.

La flora bacteriana entérica normal incide en diferentes funciones intestinales y desempeña un importante papel en la nutrición, en el mantenimiento de la integridad de la barrera epitelial y en la promoción de la inmunidad de la mucosa. Los alcoholes y los azúcares no absorbibles de la dieta, como la lactosa, son recuperados por las disacaridasas bacterianas, convertidos en ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y empleados como fuente de energía por la mucosa colónica. Los AGCC estimulan el crecimiento de las células del epitelio intestinal y controlan su proliferación y diferenciación. Algunos nutrientes y vitaminas, como el folato y la vitamina K, son producidos por las bacterias entéricas. La relación entre el sistema inmune del huésped y la flora no patógena resulta importante para la proteger al huésped de la colonización por especies patógenas.² En este sentido, las bacterias intestinales producen una variedad de sustancias, desde ácidos grasos relativamente inespecíficos y peróxidos hasta bacterioquinas sumamente específicas, que pueden inhibir o eliminar otras bacterias potencialmente patógenas.³ El metabolismo bacteriano de algunos medicamentos (como la sulfasalazina) en la luz intestinal es esencial para la liberación de las fracciones activas.

La flora intestinal en las enfermedades

Así como recién en la actualidad estamos comenzando a entender el papel esencial de la flora en la salud, sólo en los últimos años se ha comprendido la verdadera extensión de las consecuencias de la alteración de la flora o de su interacción con el huésped y sobre la salud. Algunas de estas alteraciones son relativamente evidentes: por ejemplo, cuando muchos componentes de la flora normal son eliminados o suprimidos por la administración de antibióticos de amplio espectro, se establecen las condiciones para que otros organismos potencialmente patógenos tomen su lugar y provoquen enfermedades.⁴ El ejemplo clásico de esta alteración es la diarrea asociada con los antibióticos y su manifestación más letal, la colitis por *Clostridium difficile*. Esta enfermedad potencialmente mortal se produce habitualmente en los

pacientes debilitados o de edad avanzada que han sido internados o viven en una residencia para ancianos y han recibido recientemente un tratamiento antibiótico. Se presume que perturbaciones similares de la flora se encuentran involucradas en una forma devastadora de inflamación intestinal que puede tener lugar en neonatos y especialmente en los niños prematuros: la enterocolitis necrotizante. En otras situaciones, las bacterias simplemente se localizan donde no deberían encontrarse: si se reduce la motilidad digestiva, disminuye de manera importante la secreción ácida gástrica u ocurren ambas cosas, el entorno provoca la proliferación en el intestino delgado de organismos que normalmente están confinados al colon. Esta condición se denomina sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado y puede alterar de manera significativa tanto la digestión como la absorción de los alimentos.

En otras situaciones, se perturba la interacción inmunológica con la flora y el huésped puede comenzar a identificar sus constituyentes como organismos perjudiciales, con una respuesta inflamatoria inapropiada que puede finalmente dar lugar a procesos como la enfermedad inflamatoria intestinal. En otros contextos, las lesiones del epitelio intestinal facilitan la permeabilidad de la pared intestinal y permiten que las bacterias (en forma completa o parcial) avancen hacia los compartimientos de la submucosa e incluso a la circulación sistémica, con el potencial de provocar una sepsis catastrófica. Se presume que este mecanismo forma parte de muchas de las infecciones que se producen en los pacientes críticamente enfermos en las unidades de cuidados intensivos, por ejemplo.

Más recientemente, se ha involucrado a los cambios cualitativos de la microbiota en la patogénesis de una epidemia global: la obesidad. Se postula que un cambio en la composición de la flora, con predominio de una población bacteriana con mayor avidez para la extracción de nutrientes absorbibles y un mayor aporte de calorías al huésped, podría desempeñar un papel importante en la obesidad. Estos ensayos se fundamentan en la aplicación de tecnologías modernas (genómica, metagenómica, metabolómica) para el estudio de la flora colónica y tienen la capacidad de exponer la verdadera diversidad y el perfil metabólico de la microbiota y la real extensión de sus cambios en las enfermedades.

El concepto de probiótico Prebióticos y simbióticos

Se consideran prebióticos los alimentos fermentables pero no digeribles que se asocian con beneficios en el huésped mediante la estimulación selectiva del crecimiento y la actividad de una o de un número limitado de especies bacterianas en el colon. En comparación con los probióticos, los cuales introducen bacterias exógenas en el colon humano, los prebióticos estimulan el crecimiento preferencial de una proporción limitada de flora comensal saludable previamente establecida, en especial, aunque no de modo exclusivo, los lactobacilos y las bifidobacterias. Los oligosacáridos de la leche humana se consideran el prototipo de los prebióticos, ya que facilitan el crecimiento preferencial de *Bifidobacteria* y *Lactobacilli* en el colon de los neonatos que se alimentan exclusivamente con la lactancia. Este fenómeno puede explicar algunos beneficios, entre ellos los inmunitarios, que se destacan en los niños alimentados de este modo.

Los únicos prebióticos de los cuales se dispone de información suficiente para su evaluación y probable clasificación como alimentos funcionales son los fructanos

semejantes a la inulina, que presentan uniones beta (2-1) que limitan su digestión por las enzimas del intestino proximal, y los fructooligosacáridos. Ambos se presentan en cantidades significativas en muchas frutas y hortalizas comestibles, como el trigo, la cebolla, la achicoria, el ajo, el puerro, la alcachofa y la banana. Debido a su estructura química, los prebióticos no se absorben en el intestino delgado, sino que son fermentados en el colon por bacterias endógenas con producción de energía y de sustratos metabólicos. El ácido láctico y los ácidos carboxílicos de cadena corta constituyen los productos finales de la fermentación.

La mayor parte de los datos relacionados con los potenciales beneficios de los prebióticos para la salud se obtuvieron de estudios experimentales con animales y ensayos en seres humanos con un pequeño número de participantes; no se dispone de suficientes estudios prospectivos y de adecuado nivel estadístico en el contexto de enfermedades gastrointestinales que permitan elaborar conclusiones definitivas.

Los simbióticos, definidos como la combinación de un probiótico con un prebiótico, tienen como objetivo el incremento de la supervivencia y la actividad de los probióticos confirmados *in vivo*, así como la estimulación de los ejemplares endógenos de *Bifidobacteria* y *Lactobacilli*. Nuevamente, son escasos los datos acerca de su eficacia en las enfermedades de los seres humanos.

Probióticos

Los probióticos, que en griego significa "para la vida", se definen como organismos vivos que, cuando se ingieren en la cantidad adecuada, ejercen efectos beneficiosos para la salud del huésped. Existen varios suplementos disponibles en el comercio que contienen microorganismos viables con propiedades probióticas. Los probióticos más frecuentemente empleados son las bacterias productoras de ácido láctico y las levaduras no patógenas. Si bien se propuso la utilización de probióticos en enfermedades inflamatorias, infecciosas, neoplásicas y alérgicas, no se identificó aún la cepa ideal de probióticos para su uso con estas indicaciones. La interpretación de los datos disponibles acerca de los probióticos se ve limitada por la variabilidad en la selección de la cepa, la dosis, el vehículo y la evaluación de la viabilidad y la eficacia.

Los probióticos fueron descritos por primera vez por Metchnikoff en 1908, sobre la base de sus observaciones acerca de la longevidad de individuos que vivían en cierta región de Bulgaria y que él había atribuido a la ingestión regular de un producto lácteo fermentado. A partir de entonces, a lo largo de los años aparecieron muchos productos en los comercios de alimentos y en los estantes de los supermercados que incluyen la denominación de "probiótico" en sus etiquetas. Son muy pocos los que satisfacen la definición indicada líneas arriba:

1. Pueden no contener organismos vivos o no haber sido probados de modo adecuado para asegurar que los microorganismos sobrevivirán en las condiciones (temperatura de almacenamiento) o por el período (días, semanas o meses) que se señala.
2. Pueden no conferir beneficios para la salud, ya sea debido a que nunca fueron probados en los seres humanos, o bien porque las pruebas efectuadas han sido inapropiadas o incluso negativas.

Otras variables relacionadas con el control de calidad aumentan las complicaciones vinculadas con los probióticos.

¿El producto realmente contiene el microorganismo y la dosis que se señala en la etiqueta? Lamentablemente, cuando los investigadores analizaron algunos de estos productos verificaron que no sólo los organismos mencionados como vivos estaban en realidad muertos, sino que los productos contenían microorganismos (incluso patógenos) que no se presumía que estaban presentes.⁵

Algunas compañías productoras de probióticos han realizado esfuerzos importantes para asegurar que sus productos contienen los organismos correctos en la dosis apropiada. Estos productos pueden garantizar la supervivencia de los microorganismos a lo largo del tiempo y en las condiciones especificadas en la etiqueta. La definición acerca de los probables beneficios sobre la salud que parecen brindar estos productos sólo puede deducirse mediante el examen crítico de la bibliografía médica. Afortunadamente, un mayor número de ensayos clínicos de mejor calidad se encuentran en curso y permitirán orientar al consumidor acerca del producto más adecuado para una enfermedad determinada. Este aspecto es de fundamental importancia: no hay dos probióticos iguales. Aun las distintas cepas de una misma especie pueden tener grandes diferencias e incluso efectos antagónicos. Si bien se ha propuesto el uso de probióticos en enfermedades inflamatorias, infecciosas, neoplásicas y alérgicas, aún no se determinó cual es la cepa ideal para la mayor parte de estas indicaciones, a pesar de los progresos continuos en esta área. Mientras que se ha sugerido la combinación de probióticos con el objetivo de maximizar los efectos, debe señalarse que se demostró que algunas de estas asociaciones pueden ser antagónicas y no sinérgicas en ciertas situaciones.

Una de las áreas de investigación más activas corresponde a la de los potenciales mecanismos de acción de los probióticos, alguno de los cuales se identificaron en estudios experimentales.³ Entre los probables mecanismos de acción descritos en esos ensayos se incluyen las interacciones metabólicas competitivas con gérmenes patógenos, la producción de sustancias químicas (bacterioquinas) que inhiben en forma directa otras bacterias o virus, la inhibición del movimiento bacteriano a través de la pared intestinal (traslocación), la estimulación de la función de la barrera mucosa y la señalización del epitelio y del sistema inmune para la modulación de la respuesta inflamatoria e inmunitaria.

Los probióticos pueden también elaborar otros productos químicos, como los neurotransmisores que se encuentran normalmente en el tubo digestivo, los cuales pueden modificar otras funciones intestinales, como la motilidad y la sensibilidad. La producción de compuestos biológicamente activos por parte de los microorganismos probióticos promete ser una de las áreas más interesantes de la investigación en este ámbito. Resulta obvio que varios probióticos tienen diferente actividad en relación con cada una de estas acciones; algunos son ávidos productores de péptidos antibacterianos y pueden convertirse en activos participantes del tratamiento de ciertas infecciones, mientras que otros son potentes agentes antiinflamatorios. Se demostró que otros probióticos incrementan la función de la barrera epitelial mediante efectos directos sobre la expresión de la mucina, las proteínas del citoesqueleto y las uniones estrechas intercelulares, y por medio de efectos indirectos que surgen de la interacción entre las bacterias, la mucosa y el MALT.

Las potentes acciones antiinflamatorias de algunos probióticos permitieron enfatizar el potencial terapéutico de estos agentes más allá de su capacidad para desplazar

a otros microorganismos y han conducido a su evaluación en la enfermedad inflamatoria intestinal. En un modelo de colitis en experimentación animal (ratones genomodificados con deficiencia de interleuquina 10), por ejemplo, un grupo de investigadores comprobó que tanto *Lactobacillus* como *Bifidobacterium* producían una reducción paralela e importante de la inflamación del colon y el ciego y en la producción de las citoquinas proinflamatorias (interferón gamma, factor de necrosis tumoral alfa e interleuquina 12), mientras que se mantenían los niveles del factor transformante de crecimiento beta, una citoquina antiinflamatoria. Se demostraron efectos similares para la combinación de probióticos VSL#3 en modelos experimentales de colitis; estos efectos antiinflamatorios podrían, en realidad, transmitirse por medio del ADN bacteriano aislado. Resulta llamativa la observación, nuevamente en modelos con animales, de la capacidad de los probióticos administrados por vía oral para desencadenar acciones antiinflamatorias en regiones anatómicas separadas del intestino, como una articulación inflamada. Probablemente los mecanismos de acción de muchos probióticos en un determinado estado de salud o enfermedad sean de origen multifactorial.

Acerca del papel de los probióticos en las enfermedades digestivas

Mientras que en los estudios experimentales se sugieren los potenciales beneficios de los probióticos en diferentes enfermedades gastrointestinales, pancreáticas y hepáticas, los datos clínicos consolidados se reducen a tres áreas principales: las infecciones, la enfermedad inflamatoria intestinal y el síndrome de intestino irritable (SII).⁶

En relación con la diarrea infecciosa, se señalan dos áreas principales de eficacia para los probióticos: la diarrea asociada con los rotavirus y la provocada por *Clostridium difficile*. En distintos estudios se menciona que los probióticos pueden ser eficaces para la diarrea inducida por los rotavirus, con acortamiento de la duración de esta enfermedad que constituye un azote para las guarderías y otros entornos similares.^{7,8} En un metanálisis de 9 ensayos a doble ciego y controlados con placebo se sugirió que los probióticos (*Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. GG Enterococcus fecium SF68*, y *Bifidobacterium longum*) parecían eficaces para prevenir la diarrea asociada con el uso de antibióticos.⁹ La digestión proteolítica de las toxinas A y B por medio de las proteasas podría explicar, al menos de modo parcial, el efecto protector de *Saccharomyces boulardii* sobre la diarrea inducida por *C. difficile*. Otros autores demostraron que *Lactobacillus plantarum* evita los episodios recurrentes de diarrea por *C. difficile* e incluso sugirieron que la administración de cepas no toxigénicas de esta bacteria puede evitar la diarrea por las cepas toxigénicas en el 87% a 97% de los pacientes.

El fundamento del uso terapéutico de los probióticos en las enfermedades inflamatorias intestinales y sus complicaciones, como la *pouchitis* y las recaídas posoperatorias de la enfermedad de Crohn, se deriva de la hipótesis según la cual la microflora intestinal endógena desempeña un papel importante en la patogénesis de estas afecciones.¹⁰ Los datos obtenidos de numerosos trabajos controlados en los que se evaluaron diferentes organismos probióticos, incluidos cepas de *Escherichia coli* no patogénica, *Saccharomyces boulardii* y *Bifidobacterium*, sugieren la eficacia de los probióticos en el mantenimiento de la remisión de la colitis ulcerosa y en el

tratamiento de las recaídas leves a moderadas. Otros estudios fueron menos favorables.¹¹

Se probó la eficacia de VSL#3, una asociación de probióticos que contiene ocho cepas diferentes, en la prevención primaria y el mantenimiento de la remisión en los pacientes con *pouchitis*, una variante de la colitis ulcerosa que se manifiesta en el neorrecto en los pacientes que requirieron una colectomía total con *pouch* ileoanal. En un estudio, se mantuvo la remisión en el 85% de los participantes que utilizaban VSL#3 en comparación con el 6% de quienes recibían placebo. En contraste con estos hallazgos alentadores vinculados con la colitis ulcerosa, una revisión de la bibliografía disponible acerca del uso de los probióticos durante la etapa aguda o bien durante el mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn brindó resultados poco promisorios.¹¹

Quizá como demostración de la escasez de tratamientos disponibles que realmente modifiquen el curso de la enfermedad, las personas con SII recurren con frecuencia a la utilización de prácticas complementarias y medicinas alternativas. Entre los más importantes de estos enfoques se encuentran varios esquemas de dietas, incluidas las de exclusión, y diferentes suplementos nutricionales. En Europa, en particular, donde muchos de esos productos se publicitan en función de su efecto "estimulante de la inmunidad" o "de mejoría de la salud", los probióticos se utilizan ampliamente como suplementos nutricionales para los pacientes con SII. Recientemente, sobre la base de datos experimentales de laboratorio y también de ensayos clínicos, el concepto de utilización de los probióticos en el SII comenzó a abrirse paso en el contexto de la medicina convencional. Si bien los probióticos se emplearon empíricamente por un tiempo en el tratamiento del SII, algunos descubrimientos recientes permiten un sustento más formal para su uso en este ámbito. Se incluye el claro reconocimiento de la probable inducción del SII como consecuencia de la gastroenteritis bacteriana (SII posinfeccioso) y de la frecuente presencia de disfunción inmune y cambios cualitativos en la flora en el SII en general.¹²

Hasta el año 2000, en un pequeño número de estudios se evaluó la respuesta del SII a las preparaciones con probióticos y, dado que los resultados eran difíciles de comparar debido a las diferencias en el diseño metodológico, las dosis y la cepa de probióticos, se describieron ciertos parámetros de mejoría sintomática, que no fueron constantes.¹³

Desde entonces, en ensayos posteriores se investigó la respuesta a un número definido de organismos y se encontraron tendencias discernibles.¹³ Así, una cantidad de microorganismos, como *Lactobacillus GG*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. casei*, la asociación de probióticos VSL#3 y *Bifidobacterium animalis*, se asociaron con la mejoría de síntomas individuales del SII, como el meteorismo, la flatulencia y la constipación. En sólo unos pocos productos se señalaron modificaciones en el dolor y los síntomas globales del SII.^{14,15} Entre ellos, *Bifidobacterium infantis* 35624 llama la atención de manera particular. En el primer estudio con este organismo se demostró su superioridad tanto sobre un lactobacilo como sobre el placebo para cada uno de los síntomas cardinales del SII (dolor o molestia abdominal, distensión/meteorismo y alteraciones en la defecación), así como sobre un sistema de puntuación combinado.¹⁶ En un estudio con mayor número de participantes para la estimación de la dosis, de 4 semanas de duración, se evaluó el mismo *Bifidobacterium* en más de 360 sujetos con SII y se confirmó la eficacia de este organismo en una dosis de

10⁸ UFC/ml; nuevamente, todos los síntomas fundamentales del SII mejoraron de modo significativo y, en una valoración global de los síntomas de la enfermedad, se observó al final del tratamiento una ganancia terapéutica superior al 20% para la dosis efectiva del probiótico en relación con el placebo.¹⁷ Se requieren futuros estudios aleatorizados, controlados, a largo plazo y con gran cantidad de participantes con esta cepa de *Bifidobacterium* en sujetos con SII, con una evaluación detallada de sus mecanismos de acción. Se propusieron diferentes mecanismos de acción para los probióticos en el SII, incluido el efecto antiinflamatorio, así como sobre la motilidad y la sensibilidad.¹⁸

Seguridad del tratamiento

Muchas diferentes especies, cepas y preparaciones de probióticos se han utilizado por décadas por parte de millones de individuos sanos y enfermos, aunque los datos definitivos acerca de la seguridad son escasos. En una cuidadosa revisión crítica efectuada en 2006, Boyle-Browne y Tang concluyeron que, si bien los probióticos se caracterizan por una excelente seguridad global, deben emplearse con precaución en ciertos grupos de pacientes, en particular los neonatos prematuros o con deficiencias en la inmunidad.¹⁹ Citaron casos clínicos de abscesos y de endocarditis en relación con el uso de probióticos; en muchas ocasiones, el probiótico obtenido en los cultivos del tejido infectado era más probablemente un contaminante no patógeno que el verdadero agente causal.

Los temores vinculados con la potencial traslocación de los probióticos a través del intestino para desencadenar sepsis fueron disipados por la ausencia de casos descritos en los estudios con pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y otros procesos en los cuales la barrera intestinal se encuentra comprometida. Deben destacarse dos precauciones. La primera se relaciona con los casos de sepsis ocurridos en

lactantes con síndrome de intestino corto, y la segunda se vincula con el incremento de la mortalidad en los sujetos con pancreatitis aguda grave a quienes se les administró una combinación de probióticos por vía nasoenteral. Estos fallecimientos no se asociaron con sepsis, sino con isquemia intestinal de etiología aún no aclarada.²⁰

Conclusiones

Se ha iniciado una nueva era en la ciencia médica con la identificación del papel esencial del "órgano olvidado", la flora intestinal, en una variedad de funciones que permiten el mantenimiento de la salud, las cuales, al ser alteradas, desencadenan enfermedades. Un elemento central de este vínculo beneficioso entre la flora y el ser humano es el modo en el cual las bacterias contenidas en el intestino interactúan con el sistema inmune disperso en el mismo tubo digestivo. En este escenario se destaca el papel de los probióticos. Si bien muchos productos son difundidos como tales, sólo deben llamarse probióticos a los que en forma real y reproducible contienen organismos vivos y que mostraron beneficios para la salud en estudios de alta calidad con seres humanos. Algunas afecciones pueden mejorar con el uso de probióticos, en especial los síndromes diarreicos, algunas enfermedades inflamatorias intestinales y ciertos procesos infecciosos. En la actualidad, puede adicionarse el SII a esta lista. Se necesitan más estudios de alta calidad acerca de trastornos digestivos, así como un mayor número de investigaciones de laboratorio relacionadas con los mecanismos de acción.²¹

El autor no manifiesta "conflictos de interés".

Recepción: 23/1/2010 - Aprobación: 2/8/2010

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2011

Bibliografía

- Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 361:512-9, 2003.
- Shanahan F. The host-microbe interface within the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 16:915-31, 2002.
- O'Hara AM, Shanahan F. Gut microbiota: mining for therapeutic potential. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5:274-284, 2007.
- Isolauri E, Salminen S, Ouwehand AC. Microbial-gut interactions in health and disease. *Probiotics. Best Pract Res Clin Gastroenterol* 18:299-313, 2004.
- Shanahan F. Probiotics: a perspective on problems and pitfalls. *Scand J Gastroenterol* 38(Suppl):34-6, 2003.
- Floch MH, Walker WA, Guandalini S, Hibberd P, Gorbach S, Surawicz C, Sanders ME, Garcia-Tsao G, Quigley EM, Isolauri E, Fedorak RN, Dieleman LA. Recommendations for probiotic use-2008. *J Clin Gastroenterol* 42(Suppl.2):S104-8, 2008.
- NASPGHAN Nutrition Report Committee; Michail S, Sylvester F, Fuchs G, Isseman R. Clinical efficacy of probiotics: review of the evidence with focus on children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 43:550-7, 2006.
- Allen SJ, Okoko B, Martinez E, Gregorio G, Dans LF. Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* (2):CD003048, 2004.
- D'Souza AL, Rajkumar CH, Cooke J, et al. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhea: meta-analysis. *BMJ* 324:1361-6, 2002.
- Sartor RB, Muehlbauer M. Microbial host interactions in IBD: implications for pathogenesis and therapy. *Curr Gastroenterol Rep* 9:497-507, 2007.
- Ewaschuk JB, Tejpar QZ, Soo I, Madsen K, Fedorak RN. The role of antibiotic and probiotic therapies in current and future management of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 8:486-98, 2006.
- Quigley EMM. Bacteria: a new player in gastrointestinal motility disorders - infections, bacterial overgrowth and probiotics. *Gastroenterol Clin N Am* 36:735-748, 2007.
- Quigley EMM, Flourie B. Probiotics in irritable bowel syndrome: a rationale for their use and an assessment of the evidence to date. *Neurogastroenterol Motil* 19:166-72, 2007.
- Brenner DM, Moeller MJ, Chey WD, Schoenfeld PS. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review. *Am J Gastroenterol* 104:1033-1049, 2009.
- Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, Cremonini F, Foxx-Orenstein A, Brandt L, Quigley E. The efficacy of probiotics in the therapy of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut* (epublication ahead of print), 2008.
- O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P et al. A Randomized, placebo-controlled, double-blind comparison of the probiotic bacteria lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome (IBS): symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 128:541-51, 2005.
- Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, Bond Y, Charbonneau D, O'Mahony L, Kiely B, Shanahan B, Quigley EM. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 101:326-333, 2006.
- Agrawal A, Houghton LA, Morris J, Reilly B, Guyonnet D, Goupil Feuillerat N, Schlumberger A, Jakob S, Whorwell PJ. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173-010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* (epublication ahead of print), 2008.
- Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang MLK. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr* 83:1256-64, 2006.
- Besselink MG, Van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, Van Gooor H, Timmerman HM, Nieuwenhuijs VB, Bollen TL, Van Ramshorst B, Wittteman BJ, Rosman C, Ploeg RJ, Brink MA, Schaapherder AF, Dejong CH, Wahab PJ, Van Laarhoven CJ, Van der Harst E, Van Eijck CH, Cuesta MA, Akkermans LM, Gooszen HG; Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 371:651-9, 2008.
- Quigley EMM. The future of probiotics. In: *Probiotics in pediatric medicine*. Michail S, Sherman P, Eds. Totowa, NJ Humana Press, pp 323-9, 2008.

Informes seleccionados

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

Reseñas seleccionadas

1 - La Pancreatitis Inducida por Drogas

Nitsche C, Jamieson N, Lerch M, Mayerle J

Ernst Moritz Arndt University Greifswald, Greifswald, Alemania; Glasgow Royal Infirmary, Glasgow, Reino Unido

[Drug Induced Pancreatitis]

Best Practice & Research in Clinical Gastroenterology
24(2):143-155, Abr 2010

Más de 500 fármacos han sido involucrados en la inducción de pancreatitis. Sin embargo, el nivel de evidencia es bajo, dado que la mayor parte de la información proviene de comunicaciones de casos únicos. La causalidad definida pudo demostrarse sólo para 31 medicamentos.

En el período comprendido entre 1968 y 1993 se comunicaron a la OMS, en total, 525 fármacos como causa presunta de pancreatitis aguda como efecto adverso no deseado. En general, los fármacos son considerados una causa infrecuente de esta enfermedad y en la mayoría de los casos los pacientes cursan con formas leves y autolimitadas. La verdadera incidencia de esta complicación no se conoce. Más aun, las pruebas sobre la asociación causal entre fármacos y pancreatitis son escasas. La mayoría de la información proviene de comunicaciones de casos únicos y de algunos estudios de casos y controles. El mecanismo por el cual ciertos fármacos pueden desencadenar pancreatitis continúa siendo especulativo en la mayoría de los casos. En general, se atribuye a un fármaco el origen de la pancreatitis cuando no se encuentra otro motivo que la justifique, cuando esa medicación ya había generado un cuadro similar en otros casos y cuando los síntomas desaparecen con la interrupción del tratamiento.

Epidemiología

La verdadera incidencia de la pancreatitis inducida por fármacos es difícil de determinar; se estima en alrededor de 0.1% a 2% de todos los casos de pancreatitis aguda.

Los datos epidemiológicos señalan que ciertas poblaciones podrían tener un mayor riesgo. Tal es el caso de los pacientes pediátricos, los ancianos, las mujeres, los enfermos con infección avanzada por VIH y los portadores de enfermedad inflamatoria intestinal.

Diagnóstico, tratamiento y prevención

Para establecer el diagnóstico de pancreatitis medicamentosa deben excluirse las causas más frecuentes: litiasis y alcohol. Es necesario interrogar minuciosamente sobre los fármacos que recibe el paciente. Aquellos con sospecha de inducir pancreatitis deberían suspenderse y, si no es posible, rotarse a otro alternativo.

Si los síntomas desaparecen con la suspensión del tratamiento, la pancreatitis medicamentosa se considera probable.

La reexposición al fármaco se intentará sólo en los casos en los que los beneficios superen al riesgo de un nuevo episodio

de pancreatitis. Si esto ocurre, se considera el tratamiento una causa definida de pancreatitis y se lo suspende de manera definitiva. Además, se tomarán las medidas recomendadas para el tratamiento de un episodio de pancreatitis aguda de cualquier etiología.

Fármacos que inducen pancreatitis

Clasificación de los hallazgos

El papel de los fármacos en la aparición de la pancreatitis es difícil de probar, dado que la mayor parte de la información proviene de informes de casos únicos.

La mayoría de los autores utilizan la clasificación de evidencias de Karch y Lasagna, que categoriza los agentes causales como definidos, probables o posibles. Según esta clasificación, un fármaco es la causa definida de una enfermedad si existe una secuencia temporal entre su ingesta y la aparición de los síntomas, con un patrón conocido y si, además, dichos síntomas mejoran con la suspensión del tratamiento y reaparecen con una nueva exposición a él.

Se considera que un fármaco es la causa probable de una enfermedad cuando existe una secuencia temporal y los síntomas no pueden explicarse por ninguna otra causa, aunque no haya existido una verificación por la reexposición.

En los casos en los que el medicamento es la causa posible de la enfermedad, si bien también existe una secuencia temporal entre la exposición y la aparición de los síntomas, estos podrían estar justificados por el cuadro clínico del paciente, otras enfermedades concomitantes u otros agentes terapéuticos.

Resumen de los informes de casos

La evaluación de los informes de casos resulta difícil, dado que los criterios aplicados para el diagnóstico de pancreatitis aguda no fueron siempre uniformes, ni la información referida al fármaco fue lo suficientemente precisa.

En 2001, Anderson publicó una revisión de todos los casos de pancreatitis inducida por fármacos comunicados entre 1968 y 1999 al comité danés a cargo de los efectos adversos de los medicamentos.

El total de casos fue de 47 en los que 31 fármacos estuvieron involucrados. Aquellos que se juzgaron como causa definida de pancreatitis en ese trabajo fueron: la mesalazina (9 casos, 3 de ellos con reexposición), la azatioprina (5 casos, 2 con reexposición) y la simvastatina (1 caso con reexposición). Otros 29 medicamentos se consideraron como causa probable y 13 más como posibles. Los incluidos en estos dos grupos que afectaron a 1 o 2 pacientes fueron griseofulvina, 5-ASA, ticlopidina, fluvastatina, colestiramina, furosemida, enalapril, captopril, etinilestradiol más levonorgestrel, didanosina, stavudina, zalcitabina, ritonavir, vacuna MMR, interferón alfa b, fenilbutazona, alopurinol, paracetamol, codeína, oxcarbazepina, valproato, litio, clozapina, amoxapina, clomipramina, imipramina y el inhibidor fosfodiéster UK 61260.

En el trabajo de Andersen, 68% de los pacientes tuvieron pancreatitis grave que requirió internación y 9% de ellos fallecieron. Esto último ocurrió en pacientes que habían

recibido valproato (n = 2), clomipramina (n = 1) y azatioprina (n = 1). Los autores de este trabajo suponen que la patología de base de esos pacientes pudo haber contribuido a esa evolución mortal.

El lapso promedio entre la administración del fármaco y la aparición de la pancreatitis aguda fue de 5 semanas (intervalo 2 a 36).

En otro análisis de casos de pancreatitis medicamentosa comunicados al *Swiss Central Office for Adverse Drug Reactions* entre 1981 y 1993, publicado por Werth en 1995, los fármacos más implicados en más de un caso fueron los derivados de las sulfonamidas, la indapamida, la hidroclorotiazida, el ácido valproico y algunos AINE como el ácido tolfenámico y el piroxicam.

Otro informe de los Países Bajos incluyó 55 casos de pancreatitis medicamentosa. Después de depurarlos por aspectos metodológicos, quedaron 34. Nueve de ellos fueron clasificados como definidos, 10 como probables y 15 como posibles. Los fármacos considerados como causa definida (con reexposición) fueron: azatioprina, cimetidina, interferón alfa, metildopa, metronidazol, olsalazina y oxifenbutazona. La mortalidad en esta serie fue del 15%.

En 1995, Lankisch publicó un estudio retrospectivo basado en una encuesta completada por 45 departamentos de gastroenterología de Alemania con referencia a la incidencia de pancreatitis inducida por fármacos. De un total de 1 612 casos de pancreatitis comunicados en un período de un año, 22 correspondieron a la causa mencionada (1.4%). Los fármacos involucrados fueron azatioprina (n = 6), mesalazina-sulfasalazina (n = 5), ddl (n = 4), estrógenos (n = 3), furosemida (n = 2), hidroclorotiazida (n = 1) y rifampicina (n = 1). En sólo 3 de los casos hubo reexposición (2 por azatioprina y 1 por mesalazina).

Trivedi y col. publicaron la revisión más completa, que incluyó los casos de pancreatitis aguda inducida por fármacos comunicados en la literatura médica entre 1966 y abril de 2004. Los autores utilizaron su propia clasificación: los fármacos de clase I habían sido identificados en por lo menos 20 informes de casos con por lo menos una reexposición. Los de clase II habían sido implicados en más de 10 pero menos de 20 informes de casos, con reexposición o no. Los de clase III fueron todos los demás, que habían sido comunicados en menos de 10 informes y que aun así figuraban en los archivos de la FDA. Teniendo en cuenta esta clasificación, algunos fueron reclasificados como causa definida. Tal es el caso de los opiáceos, asparaginasa, pentamidina, citarabina, esteroides, azatioprina, 6-mercaptopurina, tetraciclinas, trimetoprima-sulfametoxazol, furosemida y sulindac.

Estudios de casos y controles

Los estudios de casos y controles recientemente publicados obtuvieron resultados diferentes de los observados en el análisis de los informes de casos en los que la gravedad y el riesgo de pancreatitis medicamentosa fueron sobrestimados.

Datos epidemiológicos provenientes del Reino Unido

Lankshire y col. revisaron la base de datos de los Médicos Generales del Reino Unido en el período 1989-1998 e identificaron 3 673 pacientes con pancreatitis aguda. Cada uno de ellos fue apareado con tres controles. Analizaron la exposición a 12 fármacos diferentes registrados por la OMS y la Medicine Control Agency como inductores de pancreatitis. Encontraron que el riesgo de sufrir una pancreatitis aguda se incrementó 9 veces en los que habían recibido inhibidores

de la bomba de protones, bloqueantes H2 y mesalazina en el período de 1 a 90 días antes del comienzo de los síntomas. En los pacientes que habían recibido esos fármacos con anterioridad, el riesgo estuvo incrementado entre 3 y 4 veces. En relación con la azatioprina, se encontró un incremento del riesgo de 13 veces en quienes la habían recibido en relación con quienes nunca la habían tomado. Los investigadores advirtieron, sin embargo, que el riesgo aumentado constatado con la mesalazina y la azatioprina podría deberse a la enfermedad de base de esos pacientes (enfermedad inflamatoria intestinal) y no a los fármacos recibidos. Asimismo, creen que los inhibidores de la bomba de protones y los bloqueantes H2 podrían ser, en realidad, factores de confusión.

El riesgo verificado para los otros fármacos comunicados como inductores de pancreatitis aguda estuvo incrementado sólo 2 veces.

Papel de la azatioprina

Floyd publicó los resultados de un estudio poblacional de casos y controles llevado a cabo en Dinamarca en el que observó un riesgo de pancreatitis aguda 8 veces mayor en los pacientes que recibían azatioprina como tratamiento de enfermedad inflamatoria intestinal. Llamativamente, la pancreatitis aguda no es un efecto adverso observado con la azatioprina cuando se la usa para tratar otros trastornos, como la artritis reumatoidea, el lupus eritematoso sistémico o en los pacientes receptores de trasplante renal. Este hecho avala la hipótesis según la cual la enfermedad inflamatoria intestinal per se incrementaría el riesgo de sufrir pancreatitis aguda con independencia de su tratamiento.

En un estudio retrospectivo efectuado en los Países Bajos, Weersma evaluó 1 564 pacientes tratados con azatioprina por artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, granulomatosis de Wegener, hepatitis autoinmune, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o postrasplante de hígado o de riñón. La incidencia de pancreatitis aguda fue significativamente mayor en los pacientes con enfermedad de Crohn en comparación con los que padecían otras enfermedades.

Evidencias en relación con el 5 ASA y la sulfasalazina

Un estudio efectuado en Dinamarca sobre la influencia del 5 ASA y la sulfasalazina en la aparición de pancreatitis aguda llegó a conclusiones similares. El riesgo fue 4 veces mayor para los pacientes con enfermedad de Crohn y 2 veces mayor en los portadores de colitis ulcerosa, pero no pudo atribuirse a la medicación recibida.

Asociación entre metronidazol y pancreatitis aguda

El metronidazol se considera una causa definida de pancreatitis aguda, dado que hay varios casos informados de reexposición al fármaco. En un estudio danés de casos y controles con una población de 1.4 millones de personas, el *odds ratio* (OR) de sufrir una pancreatitis aguda en los individuos que habían recibido metronidazol en los 30 días previos a la aparición de los síntomas fue de 3. Los autores hacen notar que el riesgo se vio incrementado 8 veces en los pacientes que recibieron el antibiótico como parte del esquema de erradicación de *Helicobacter pylori*, asociado con un inhibidor de la bomba de protones y otro antibiótico.

Medicación psiquiátrica

Otro estudio danés efectuado sobre la misma población analizó el riesgo de pancreatitis aguda asociado con el uso de ácido valproico, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antipsicóticos, finasteride, terapia de reemplazo hormonal para la menopausia, inhibidores de la COX2 y



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

estatinas. El riesgo de pancreatitis aguda en relación con el ácido valproico resultó levemente aumentado (OR 1.9 a 2.6), al igual que para los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (OR 1.2). Para los antipsicóticos convencionales, fue de 2.8. No se encontró una relación entre la terapia de reemplazo hormonal para la menopausia y la pancreatitis.

Respecto de los inhibidores de la COX2, el riesgo fue de 1.4 para el celecoxib y de 1.3 para el rofecoxib. En cambio, los consumidores de diclofenac tuvieron un riesgo de 5. Sin embargo, algunos metanálisis demostraron la eficacia de la administración preventiva de AINE para evitar la pancreatitis pos-CPRE, lo que se contradice con el dato antedicho.

En contraposición a lo referido en los informes de casos, el riesgo de pancreatitis aguda encontrado por el estudio danés respecto de las estatinas resultó muy bajo.

Antihipertensivos

Varios antihipertensivos fueron mencionados en informes de casos como inductores de pancreatitis. Eland publicó los resultados de un estudio europeo poblacional multicéntrico de casos y controles que analizó la relación de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II, diuréticos, bloqueantes de los canales del calcio y betabloqueantes con la aparición de pancreatitis. Incluyó 724 pacientes y 1 791 controles apareados. Se encontró un incremento del riesgo dependiente de la dosis para los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II (OR 1.5), para los bloqueantes de los canales del calcio (OR 1.5) y para los diuréticos ahorradores de potasio (OR 1.7). Llamativamente, el estudio de Whitcomb y col. había demostrado la eficacia de los bloqueantes de los canales del calcio para prevenir los brotes de pancreatitis hereditaria.

Medicación antiviral

Existen numerosos informes de casos de pancreatitis inducidos por agentes antivirales, especialmente la didanosina. Smith analizó el riesgo de pancreatitis en pacientes positivos para el VIH en la base de datos Eurosida. Encontró 43 casos entre 9 678 pacientes. La incidencia fue levemente mayor en los pacientes con un recuento bajo de CD4, pero no halló relación con los fármacos recibidos.

Mecanismos fisiopatológicos

Los mecanismos fisiopatológicos de la pancreatitis medicamentosa no están bien establecidos.

Se propuso un efecto tóxico directo para los fármacos que se difunden en el interior del páncreas, como el metronidazol. Para las tetraciclinas se sugirió la acumulación de metabolitos tóxicos. En los casos en los que hay una relación con la dosis, se supone que podría existir un mecanismo inmunitario.

En el caso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II, se presume que éstos podrían inducir angioedema del conducto pancreático o afectar la microcirculación pancreática por la alteración de la fisiología del sistema renina-angiotensina.

Sinopsis

Más de 500 fármacos han sido relacionados con la inducción de pancreatitis. Sin embargo, el nivel de evidencia es bajo, dado que la mayor parte de la información proviene de informes de casos únicos. La causalidad definida pudo demostrarse para 31 medicamentos. En el resto de los casos, la relación causal se considera sólo posible. El tratamiento de esta forma de pancreatitis, además de las medidas que se adoptan en las de otra etiología, implica la suspensión del fármaco agresor.

2 - Efectos Adversos Gastrointestinales y Hepáticos de las Drogas Empleadas para Tratar las Enfermedades Inflammatorias Intestinales

Rogler G

University Hospital Zurich, Zurich, Suiza

[Gastrointestinal and Liver Adverse Effects of Drugs Used for Treating IBD]

Best Practice & Research in Clinical Gastroenterology
24(2):157-165, Abr 2010

El texto provee una síntesis de las características principales, en cuanto al mecanismo de acción y efectos adversos, de las drogas que se utilizan actualmente en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias intestinales.

Las drogas empleadas en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) ocasionan una importante cantidad de efectos adversos gastrointestinales y hepáticos.

En los últimos años, han surgido muchos ensayos clínicos con el fin de mejorar la terapéutica de esta enfermedad. Así, nuevos fármacos se fueron incorporando al tratamiento estándar de la EII.

Aminosalicilatos

Todos los agentes de este grupo (ASA) demostraron ser relativamente seguros y tuvieron tasas de efectos adversos (EA) similares a las del placebo. Los EA documentados más frecuentes fueron: diarrea (3%), cefaleas (2%), náuseas (2%), erupciones (1%) y trombocitopenia (< 1%). En la mayoría de los casos, ante la presentación de algún EA no es necesario interrumpir el tratamiento. Sin embargo, puede ser necesaria la reducción de la dosis. Curiosamente, ante el cambio de 5-ASA por otro agente, algunos EA mejoran o desaparecen. Este último aspecto indicaría que otros constituyentes serían los responsables de los EA.

Glucocorticoides

Los glucocorticoides (GC) se utilizan para la supresión y reducción de la inflamación en una amplia variedad de enfermedades, como las alérgicas, las reumatoideas, la EII y aquellas de tipo autoinmunitario en general.

Diversos estudios relevantes comprobaron que los GC son los fármacos de primera elección para el tratamiento de la exacerbación de la EII. Su administración por vía sistémica desencadena una gran diversidad de efectos. Entre los efectos buscados se hallan la reducción de la expresión de múltiples citoquinas, quimioquinas, quininas y sus respectivos receptores, como también la disminución de moléculas de adhesión y enzimas involucradas en el proceso inflamatorio, tales como la óxido nítrico sintasa inducible y la ciclooxigenasa inducible. Los mecanismos moleculares que determinan la aparición de los EA aun no han sido dilucidados. Algunos datos sugieren que ciertos EA (glaucoma, diabetes) son secundarios a la transactivación y otros, a la transrepresión.

La bibliografía acerca de la afección gastrointestinal cuando se administran GC orales es controvertida, a la vez que la popularidad de estos agentes ha decaído tras la introducción de los inhibidores de la bomba de protones (IBP). Se ha discutido que los GC pueden inducir o propagar úlceras pépticas y hemorragia digestiva alta. Por otra parte, existen datos claros en cuanto al aumento del riesgo de estos EA ante la administración conjunta de GC y antiinflamatorios no esteroides (AINE). En un estudio con una cohorte de 19 880 pacientes ambulatorios con diagnóstico de dermatitis o asma y en tratamiento con GC sistémicos, se vio que en aquellos

que recibían AINE y GC el riesgo relativo para úlcera péptica fue de 14.6 (intervalo de confianza del 95%, 6.7-32) en comparación con quienes sólo recibían AINE.

Por otra parte, algunos informes de casos indican que los GC pueden ocasionar pancreatitis. La exposición crónica a los GC se relaciona con adiposidad central, dislipidemia, resistencia insulínica, intolerancia a la glucosa y diabetes sintomática.

Los GC inducen resistencia a la insulina a nivel hepático. Esto produce supresión alterada de la producción hepática de glucosa. Estos cambios del metabolismo lipídico podrían inducir esteatosis hepática, pero las pruebas disponibles no son aún concluyentes al respecto.

Azatioprina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina

Las tiopurinas azatioprina (AZA) y 6-mercaptopurina (6-MP) son agentes inmunosupresores que se emplean muy frecuentemente en el tratamiento de la EEI. Ambos fármacos demostraron su eficacia para inducir y mantener la remisión, tanto de la enfermedad de Crohn como de la colitis ulcerosa (CU).

Tanto la AZA como la 6-MP sufren modificaciones que dan origen a su metabolito activo común, el nucleótido 6-tioguanina (6-TG), que es el efector final capaz de ejercer actividad inmunosupresora. Si bien este último agente también se puede administrar, es oportuno destacar que no existen ensayos que validen su empleo; investigaciones previas demostraron aumento de la hepatotoxicidad, probablemente debido a una dosificación alta. Además, por su absorción errática, la biodisponibilidad varía del 14% al 46%.

Los efectos adversos más importantes de las tiopurinas son hepatitis, pancreatitis y dolor abdominal. Los más comunes tienen lugar dentro de las primeras 4 semanas del tratamiento.

La hepatotoxicidad es el EA que más preocupa a los profesionales que prescriben estos fármacos a sus pacientes. Los mecanismos por los cuales causan toxicidad hepática son desconocidos, y puede ser tanto dependiente de la dosis como independiente de ésta. Este EA puede presentarse como aumento de las enzimas hepáticas o por cambios anatómicos del hígado. En lo que respecta a este último punto, las anomalías hasta el momento descritas han sido: dilatación sinusoidal, hiperplasia nodular regenerativa (HNR), fibrosis, hepatitis y enfermedad venooclusiva. Estos cambios histopatológicos se manifiestan comúnmente luego de meses o años de iniciado el tratamiento. Se desconoce si estas alteraciones son reversibles o no. Sin embargo, hay informes acerca de la desaparición de la HNR con hipertensión portal, tras la suspensión de la AZA y la 6-MP.

La HNR puede conducir a hipertensión portal con esplenomegalia, en ausencia de cirrosis hepática. Un estudio mostró que, si bien la frecuencia de HNR sintomática fue baja, la prevalencia de su forma asintomática fue alta.

Metotrexato

El metotrexato (MTX) inhibe competitivamente la enzima deshidrofolato reductasa, con lo que impide la síntesis de tetrahidrofolato, compuesto que se requiere para la síntesis de ADN. Los tejidos con recambio celular alto son los más susceptibles. Las complicaciones más temidas son la mielosupresión, la fibrosis pulmonar y la hepatotoxicidad.

Si bien la biopsia de tejido hepático es la prueba de elección para el diagnóstico de fibrosis hepática, no puede ser realizada periódicamente en pacientes con EI tratadas con MTX. Los cambios histológicos tras la administración crónica de MTX son infiltración lipídica, inflamación, necrosis celular y, finalmente, cirrosis. Estos cambios pueden permanecer silentes durante años.

Una revisión reciente de Cochrane determinó que la administración de 5 mg/día de ácido fólico reduciría la tasa de

efectos adversos gastrointestinales en un 80%, sin interferir con la efectividad del MTX.

Ciclosporina y tacrolimus

Cerca del 15% de los pacientes con CU experimentan una o más exacerbaciones de su enfermedad que requieren internación. De acuerdo con las directrices actuales, estos pacientes reciben GC, y alrededor del 60% de ellos responden al tratamiento. La ciclosporina y el tacrolimus son alternativas a la colectomía para estos enfermos. La aplicación intravenosa (IV) de ciclosporina indujo remisión en un 50% a un 80% en pacientes en quienes los GC no fueron eficaces. Las respuestas a largo plazo fueron de entre el 40% y el 60%. Este hallazgo significa que cerca de la mitad de los individuos que hubieran sido sometidos a colectomía lograron evitarla. La toxicidad de los inhibidores de la calcineurina se produce cuando se suministran en dosis altas.

Los EA más importantes de la ciclosporina son disfunción renal, temblor, hirsutismo, hipertensión e hiperplasia gingival.

El tacrolimus se ha convertido en una excelente alternativa a la ciclosporina en los casos de CU grave. Los principales EA son temblor, cefaleas e hipertensión. También se informaron náuseas y diarrea como EA en pacientes que fueron sometidos a trasplante renal o hepático.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/114095

3 - El Seguimiento a Largo Plazo del Linfoma Gástrico con Posterioridad al Tratamiento Conservador

Fischbach W

University of Würzburg, Würzburg, Alemania

[Long-Term Follow Up of Gastric Lymphoma After Stomach Conserving Treatment]

Best Practice & Research in Clinical Gastroenterology
24(1):71-77, Feb 2010

Con la erradicación de Helicobacter pylori se consigue, en general, la remisión completa de los linfomas gástricos MALT en estadio I. Este tratamiento ofrece un excelente pronóstico a largo plazo. La quimioterapia adicional es innecesaria en ese contexto.

El linfoma gástrico se considera una entidad diferente de las otras neoplasias linfomatosas y tiene un tratamiento específico.

El objetivo de ese tratamiento es, obviamente, la remisión completa. De conseguirse, con cualquiera de las alternativas terapéuticas existentes, las recaídas son eventualidades poco frecuentes. El autor comenta que de 417 pacientes con linfoma gástrico, 202 de tipo MALT y 215 con linfoma difuso de células grandes tipo B (LDCGB), tratados entre 1993 y 2002, sólo el 3.9% de los primeros y el 4.7% de los últimos presentaron una recidiva posterior a una remisión completa inicial.

Durante mucho tiempo, el tratamiento del linfoma gástrico primario ha sido quirúrgico. Con la resección seguida o no de quimioterapia o radioterapia, según el estadio, el grado de malignidad y la persistencia o no de tumor residual, se han obtenido excelentes resultados. Esta estrategia terapéutica ha sido cuestionada en la década de 1990, cuando se llegó a la conclusión de que el tratamiento conservador no era inferior al quirúrgico y presentaba la ventaja de conservar el

estómago. Además, se demostró, en trabajos aleatorizados y controlados, que la calidad de vida es significativamente mejor en los pacientes que reciben tratamiento conservador, en comparación con los operados o los tratados con cirugía más quimioterapia.

Existen actualmente varias opciones de tratamiento conservador para el linfoma gástrico. En esta revisión, el autor se centra en el tratamiento de erradicación de *H. pylori*.

Erradicación de *Helicobacter pylori*

En 1993, Wotherspoon y col. trataron a seis pacientes con linfoma gástrico MALT en estadio I exclusivamente con la erradicación de *H. pylori*. En cinco de ellos se observó la remisión completa de la lesión, por lo que los autores concluyeron que dicho tratamiento debía ser el de elección para ese tipo de linfomas.

Varios estudios posteriores mostraron tasas de regresión del linfoma de hasta 80% tras la erradicación satisfactoria del microorganismo. A pesar de ello, persistió cierto escepticismo en relación con los resultados a largo plazo de los pacientes tratados de ese modo y temor por la posibilidad de recaídas, de diseminación o de transformación en linfomas de alto grado.

Dos estudios clínicos con un importante número de pacientes demostraron que existe un buen pronóstico a largo plazo y una posibilidad real de curación en los pacientes que recibieron en forma exclusiva el tratamiento de erradicación de *H. pylori*. El tiempo de seguimiento promedio fue de 45 y de 75 meses, respectivamente.

Hace poco, el grupo de Marburg comunicó el seguimiento a 10 años de 120 pacientes tratados. En 96 de ellos se observó la regresión completa tras la erradicación bacteriana. La remisión persistió en el 80% de los casos.

Otros dos estudios efectuados en Corea del Sur y en Japón confirmaron la buena evolución clínica a largo plazo de los pacientes tratados del mismo modo. Se observaron remisiones completas después del tratamiento de erradicación del 83% y del 71%, con un período de seguimiento de 12 y 37.5 meses, respectivamente.

En los linfomas en estadio II, la regresión se produce en el 40% de los casos con la erradicación de *H. pylori*. Los linfomas gástricos MALT en los que se encuentra la translocación t(11:18) tienen peor respuesta a dicho tratamiento y a la quimioterapia.

Se observó que algunos pacientes con LDCGB pueden también responder al tratamiento de erradicación. Según refiere el autor, en 7 de 8 pacientes así tratados pudo comprobar la remisión completa. Lo mismo se comunicó en un estudio efectuado en Taiwán para el 64% de los pacientes con LDCGB asociado a MALT de bajo grado.

H. pylori actúa como un antígeno que estimula la proliferación de las células B, lo que puede derivar en la aparición de un linfoma MALT y su eventual transformación en un linfoma de alto grado. Dicha proliferación, dependiente del antígeno, pasa a ser autónoma en algún momento de la evolución. Esto explicaría por qué un 20% de los pacientes con linfomas MALT en estadio I no responden satisfactoriamente a la erradicación de *H. pylori* y por qué algunos individuos con LDCGB pueden tener una respuesta satisfactoria.

Contrariamente, este modelo patogénico simplificado no puede dar una respuesta al motivo por el cual ciertos linfomas remiten con la antibiotioterapia aun cuando sus portadores sean negativos para la infección por *H. pylori*.

Una especulación posible sería que otra bacteria podría desencadenar el estímulo sobre la proliferación. Recientemente, se aisló una bacteria gramnegativa intracelular, *Okadaella gastrococcus*, de la mucosa y las células

linfomatosas de tres pacientes con linfoma gástrico MALT. Dicha bacteria se halló también en lesiones preneoplásicas gástricas, como la metaplasia intestinal, la atrofia y la displasia de bajo grado, lo que sugiere que puede tener un posible papel carcinogénico.

En un estudio aleatorizado internacional se evaluó la quimioterapia agregada a la erradicación de *H. pylori* para el tratamiento del linfoma gástrico MALT localizado. Un total de 231 pacientes fueron tratados con antibióticos y se comprobó la erradicación en el 79% de ellos. Ciento diez de estos últimos en los que además, se verificó la desaparición de la lesión endoscópica, fueron seleccionados al azar para ser observados en forma periódica o para recibir 6 ciclos de clorambucilo. No se hallaron diferencias en cuanto a la recidiva, la supervivencia sin enfermedad ni la supervivencia global.

En resumen, con la erradicación de *H. pylori* se consigue, en general, la remisión completa de los linfomas gástricos MALT en estadio I. Este tratamiento ofrece un excelente pronóstico a largo plazo. La quimioterapia adicional es innecesaria en ese contexto.

En los pacientes con linfoma gástrico MALT en estadio II puede también intentarse el tratamiento de erradicación y dejar la radioterapia como una segunda opción. En los casos de LDCGB, de indicarse el tratamiento de erradicación, es necesario un seguimiento minucioso con endoscopia y biopsias para detectar en forma temprana un eventual fracaso terapéutico e iniciar la quimioterapia.

Quimioterapia, radioterapia y quimiorradioterapia combinada

Dado que este tema no es el objetivo de esta revisión, el autor puntualiza sólo algunos aspectos.

En un trabajo prospectivo y aleatorizado efectuado en 589 pacientes con LDCGB, se demostró que la quimioterapia sola es tan eficaz como la cirugía seguida de quimioterapia en un período de 10 años de seguimiento, considerando la supervivencia global y la supervivencia sin enfermedad.

En otro estudio, Bonnet y col. compararon la quimioterapia (CHOP por 4) con la combinación de quimioterapia y radioterapia en casi 600 pacientes mayores de 60 años con linfomas agresivos en estadios I y II. No hallaron diferencias entre ambos esquemas de tratamiento en relación con la supervivencia global ni la supervivencia sin enfermedad causada por el tumor en un período de 5 años.

A partir de lo expuesto, cabe concluir que la quimioterapia es el tratamiento de elección para los linfomas gástricos con componente LDCGB. Es posible que el agregado de radioterapia resulte de utilidad para los pacientes con linfoma gástrico MALT de bajo grado que no respondan a la erradicación de *Helicobacter pylori* o para aquellos con LDCGB y formación de gran tamaño.

Tratamiento endoscópico

Se publicaron dos informes de casos que sugieren que la resección endoscópica puede considerarse en casos individuales en los que el linfoma es localizado y se haya excluido la transformación en alto grado. En esa situación, es necesario el mapeo del estómago con biopsias múltiples y la exclusión de cualquier otra manifestación de linfoma con los estudios complementarios pertinentes, incluida una ecografía endoscópica. En los tres casos publicados, no se observaron recaídas en un período de seguimiento de 6 años.

Nuevas opciones de tratamiento conservador

En 2002, el autor comunicó la evolución de siete pacientes en los que se consiguió la normalización de las alteraciones endoscópicas con la erradicación de *H. pylori*, aunque en

las biopsias persistieron hallazgos histológicos residuales de linfoma MALT. En aquel momento, la situación se consideró un fracaso terapéutico y se indicó tratamiento radiante o quirúrgico. Sin embargo, los pacientes no admitieron ser tratados de ese modo y consintieron, en cambio, el seguimiento endoscópico con biopsias. Llamativamente, no se verificó en ningún caso recidiva clínica ni de las lesiones endoscópicamente visibles, como tampoco la transformación en linfomas de alto grado. En función de ello se determinó que en los pacientes con erradicación satisfactoria de *H. pylori* y remisión de los hallazgos endoscópicos, la conducta es el seguimiento, aun cuando existan datos histológicos de linfoma MALT residual.

En una serie del *European Gastrointestinal Lymphoma Study Group* que incluyó 108 pacientes con linfoma gástrico MALT en estadio I con los criterios antes citados, el 94% de los casos tuvieron una evolución favorable de la enfermedad sin un tratamiento oncológico adicional durante un período de seguimiento de 42 meses. De ellos, en 35 casos se verificó una remisión completa tardía (después de transcurrido 1 año desde la erradicación). En 67, los cambios histológicos mínimos residuales permanecieron estables y sólo en 4 pacientes se observó la progresión local a linfoma de alto grado. La conclusión del trabajo fue que la estrategia de "esperar y ver" está indicada siempre que puedan efectuarse regularmente endoscopias con biopsias de control, con una frecuencia ideal de cada 3 meses en los primeros 2 años, cada 6 meses hasta los 5 años de seguimiento y, posteriormente, 1 vez por año.

En un trabajo reciente, se sugiere que los pacientes con linfoma gástrico MALT negativos para *H. pylori* en estadio I y con lesiones endoscópicas mínimas podrían ser también abordados con la misma estrategia de seguimiento.

Seguimiento

El autor recomienda para los pacientes con linfoma gástrico MALT en los que se verificó la remisión completa, efectuar un seguimiento endoscópico y biopsias cada 3 a 6 meses en los primeros 2 años, cada 6 meses en los 3 años siguientes y, posteriormente, con frecuencia anual.

En los pacientes en los que hayan quedado alteraciones histológicas mínimas residuales, sugiere la estrategia de "esperar y ver" ya referida.

Para los casos con LDCGB, propone intentar el tratamiento de erradicación como primera opción y, si no se obtiene la remisión, continuar con quimioterapia (rituximab-CHOP). De verificarse la remisión completa, el seguimiento será igual al de los linfomas MALT con remisión completa.

Es importante destacar que en el seguimiento es necesario estar alerta tanto a las recaídas del linfoma como a la aparición de un cáncer gástrico. En un estudio poblacional de los Países Bajos, se observó un riesgo aumentado en 6 veces de cáncer gástrico en los pacientes con linfoma MALT.

Conclusión

El tratamiento actual del linfoma gástrico debe ser individualizado para cada paciente teniendo en cuenta el tipo histológico y el estadio. Este tratamiento ha cambiado radicalmente en las dos últimas décadas, habiéndose abandonado la cirugía en favor de los tratamientos conservadores, como la erradicación de *H. pylori*.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/114096

4 - El Papel de la Infección en la Etiología de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Hansen R, Thomson J, El-Omar E, Hold G

University of Aberdeen, Foresterhill, Reino Unido

[*The Role of Infection in the Aetiology of Inflammatory Bowel Disease*]

Journal of Gastroenterology 45(3):266-276, Mar 2010

En función de los conocimientos actuales, resta definir si la presencia de ciertos microorganismos es la causa de la enfermedad inflamatoria intestinal, o bien si el comienzo de esta afección produce las condiciones adecuadas para la proliferación de bacterias.

Desde las primeras descripciones históricas se ha especulado con una posible etiología infecciosa de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Si bien las regiones con mayor incidencia y prevalencia de esta afección corresponden al norte de Europa y Norteamérica, se postula que el estilo de vida y los factores ambientales son determinantes más importantes de la etiología de estas enfermedades en comparación con variables étnicas y raciales. En este contexto, se ha descrito un aumento de la proporción de casos de EII en naciones como Japón, que se atribuye, entre otros, a la "occidentalización" de estos países. No se ha definido si estos parámetros, en conjunto con variables genéticas e inmunitarias, se asocian en forma directa con la EII o bien si dan lugar a las condiciones necesarias para la proliferación de los patógenos que provocarían la enfermedad.


En este ensayo, los autores se propusieron evaluar los microorganismos potencialmente involucrados en la EII.

Inmunología

Se interpreta que los fenómenos inmunitarios vinculados con la EII son el resultado de las alteraciones en el equilibrio entre dos poblaciones de linfocitos T: los efectores proinflamatorios (T_{efe}) y los reguladores (T_{reg}).

Los T_{efe} descritos con mayor frecuencia en el contexto de la EII corresponden a las subpoblaciones de linfocitos T *helper* 1 (Th1) y 17 (Th17) en la enfermedad de Crohn y de los linfocitos T *helper* 2 (Th2) en la colitis ulcerosa. Se señala que la diferenciación de los Th17 depende de la vía de la interleuquina 23; variantes del receptor de esta citoquina se asocian con efectos protectores en sujetos con enfermedad de Crohn ileal. Los Th17 se vinculan con la producción de interleuquina 17, cuyos niveles se encuentran elevados en los pacientes con EII. Por el contrario, los T_{reg} producen factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), entre otras citoquinas, el cual puede provocar efectos inflamatorios o antiinflamatorios en función del nivel local de inflamación. De este modo, el TGF- β podría inducir tanto los T_{reg} en un entorno no inflamatorio como la diferenciación de los Th17 en un microambiente inflamatorio.

Las bacterias intestinales podrían formar parte del desequilibrio del sistema inmunitario. Se demostró que el polisacárido A sintetizado por *Bacteroides fragilis* inhibe la producción de interleuquina 17. En modelos con roedores, se describió que cepas de bacterias comensales como *Helicobacter hepaticus*, pueden desencadenar enfermedades en los ratones inmunocomprometidos. Este proceso podría ser análogo al de la EII en los seres humanos, ya que los individuos susceptibles genéticamente padecerían estas enfermedades vinculadas con microorganismos que resultarían inocuos en otras personas. Se presume que el polisacárido A constituye uno de los denominados factores de simbiosis y se especula que, mediante mayores investigaciones, se determinará la eficacia

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

de los probióticos y los mecanismos inmunitarios que vinculan las disbiosis con la EII. Se define como disbiosis el desequilibrio en la proporción de la flora protectora y de los microorganismos patogénicos. Se postula que este proceso es un elemento fundamental en la patogénesis de la EII. Entre las vías involucradas en el reconocimiento de las bacterias en la mucosa se destaca la actividad de los receptores tipo *toll* y tipo *Nod*. De este modo, se demostró la presencia de mutaciones en ambas formas de receptores en los sujetos con EII.

Por otra parte, la asociación entre la enfermedad de Crohn y el gen de autofagia *ATG16L1* motivó la investigación en modelos con animales, en los cuales se comprobó que la pérdida funcional del gen se correlaciona con producción de interleuquina 1-beta aberrante en respuesta a las endotoxinas bacterianas. La similitud de esta alteración con la inhibición de los macrófagos por parte de *Mycobacterium tuberculosis* es un motivo para presumir la etiología microbacteriana de la enfermedad de Crohn.

Bacteriología

Las bacterias que habitan en el intestino superan a las células humanas en una proporción de 10 a 1. Por otra parte, estos microorganismos ejercen una actividad metabólica comparable a la de un órgano virtual. Esta relación simbiótica se demuestra en la producción de butirato, una molécula sintetizada por la flora bacteriana que representa la principal fuente de energía de las células del colon y actúa como estimulante de la proliferación y diferenciación epitelial. Asimismo, la existencia de sustancias como los polisacáridos antiinflamatorios permite comprender el papel de las bacterias comensales en el equilibrio entre salud y enfermedad.

Si bien se reconoce la participación bacteriana en la aparición de la EII, no resulta posible transmitir la enfermedad en modelos de experimentación. No obstante, en ensayos con animales se demostró la inducción de colitis en roedores inmunodeficientes, por lo cual deben investigarse los fundamentos genéticos de la enfermedad.

Entre los microorganismos potencialmente involucrados en la patogenia de la EII se mencionan las micobacterias, en especial *Mycobacterium avium paratuberculosis*. Los datos disponibles son motivo de debate, dado que se identificó la presencia de ADN de estos gérmenes en las biopsias de pacientes con enfermedad de Crohn, si bien se admite que los anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) son eficaces para el tratamiento de esta afección y se han asociado con la reactivación de tuberculosis latente.

En otro orden, diferentes especies del género *Helicobacter* se vinculan con la aparición de colitis en modelos con roedores, por lo cual se especula que estos microorganismos pueden participar en la evolución de una microflora normal a un estado de disbiosis. De todos modos, no se han aislado especies de *Helicobacter* diferentes de *H. pylori* en seres humanos con EII, aunque su acción patogénica se demostró en varones homosexuales con proctocolitis y enteritis. Aun así, con técnicas de hibridación se observó una mayor prevalencia de estos organismos en niños con EII en comparación con los sujetos de control.

En relación con las cepas invasivas adherentes de *Escherichia coli* se ha descrito que pueden invadir tanto las células epiteliales intestinales como los macrófagos, con capacidad de supervivencia y de reproducción por períodos prolongados. Estos gérmenes son más prevalentes en la enfermedad de Crohn del íleon proximal, si bien son poco frecuentes en las formas colónicas de esta afección.

Gastroenteritis y riesgo de EII

En un estudio reciente se identificó mayor riesgo de aparición de EII después de una gastroenteritis infecciosa (*odds ratio* para la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa de 1.54 y 1.36, respectivamente). En el ensayo no se efectuó una identificación de los microorganismos, por lo cual tanto las bacterias como los virus y los protozoarios podrían verse involucrados. En coincidencia, en estudios con roedores se verificó que la colitis podría asociarse con disbiosis. Asimismo, en un trabajo danés con 15 años de seguimiento se describió que el riesgo de EII parece elevarse 2.9 veces después de una infección intestinal por *Campylobacter* o *Salmonella*.

Por otra parte, los autores recuerdan que los hongos forman parte de la flora intestinal normal, pero su proporción relativa puede incrementarse ante alteraciones asociadas con el uso de antibióticos. Tanto la prevalencia de *Candida albicans* como la diversidad de la flora fúngica parecen más elevadas en la enfermedad de Crohn que en los sujetos de control. En relación con los virus, recuerdan que aún se debate el presunto vínculo entre los paramixovirus (en especial el del sarampión) y la EII. Como contrapartida, se especula que algunos helmintos, como *Trichuris suis* y *Necator americanus*, podrían resultar beneficiosos en los sujetos con EII, debido a la compleja relación con el sistema inmunitario del huésped.

Dieta

La relación entre el consumo de azúcares refinados y comidas rápidas con la enfermedad de Crohn se demostró en un estudio sueco de casos y controles, en el cual se observó también un efecto protector de productos como el pan integral y el café. Asimismo, se describió mayor riesgo de EII en relación con un menor consumo de frutas y vegetales.

Por otra parte, se desconoce el fundamento de la eficacia de la nutrición enteral en el contexto de la enfermedad de Crohn, que se atribuye a sus acciones prebióticas, la remoción de antígenos de la dieta, la reducción de la carga de lípidos y la reposición de micronutrientes. De todos modos, estos efectos no son prolongados, ya que entre el 60% y el 70% de los pacientes presentan recaídas dentro de los 12 meses de la finalización de la terapia.

Discusión y conclusiones

El ecosistema microscópico del colon humano y su relación simbiótica con la salud y la enfermedad podría explicar el incremento de diferentes alteraciones asociadas con la inmunidad, como consecuencia de un predominio de microorganismos patogénicos. Se especula que la EII es el resultado de un proceso de facilitación inducido por agentes infecciosos. Ciertos eventos podrían desencadenar un estado de disbiosis en sujetos con predisposición genética, cuya vía final está representada por la EII. Se presume que la identificación temprana de los individuos de riesgo podría permitir la inmunización contra determinados agentes patogénicos para evitar la evolución a estas enfermedades.

Los investigadores concluyen que resta definir si la presencia de estos microorganismos es la causa de la enfermedad o bien si el comienzo de estas afecciones produce las condiciones adecuadas para la proliferación de estas bacterias.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/114101

5 - El Tratamiento de la Obstrucción Colorrectal Aguda de Etiología Maligna con un Nuevo Stent Metálico Autoexpansible como Puente hacia la Cirugía

Li Y, Cheng Y, Zhao J y colaboradores

Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, China

[Management of Acute Malignant Colorectal Obstruction with a Novel Self-Expanding Metallic Stent as a Bridge to Surgery]

European Journal of Radiology 73(3):566-571, Mar 2010

Se evaluó la seguridad y eficacia de una nueva prótesis autoexpansible para aliviar la obstrucción colorrectal aguda de etiología maligna.

Aproximadamente entre un 10% y un 30% de los pacientes con cáncer colorrectal (CCR) padecen un cuadro obstructivo agudo, que al menos en el 70% de los casos tiene lugar en el colon izquierdo. Este cuadro es potencialmente fatal y la mortalidad perioperatoria supera ampliamente la de la cirugía programada. Habitualmente esta situación se resuelve mediante una cirugía en dos etapas. En la primera se efectúa una colostomía temporal, lo que demanda tiempo y aumenta el costo de atención. Se estima que en la mitad de los casos no se efectúa el cierre de la colostomía, lo que deteriora la calidad de vida de los pacientes. En los últimos años ha ganado terreno la colocación de stents metálicos autoexpansibles (SMA) para aliviar los cuadros obstructivos atribuidos al CCR. Estos dispositivos permiten la estabilización del paciente con oclusión, una preparación intestinal adecuada y la cirugía resectiva programada del colon. Se han empleado distintos tipos de SMA con un índice de éxitos que oscila entre 78.1% y 100% de los casos. El objetivo de este trabajo consistió en evaluar la seguridad y la eficacia de un nuevo SMA en pacientes con cuadros obstructivos agudos debidos al CCR en los que se desea evitar la cirugía de emergencia.

Pacientes y métodos

Este estudio prospectivo se llevó a cabo en un hospital universitario de China. Incluyó 52 pacientes que luego de la colocación del SMA fueron sometidos a una colectomía programada. Los criterios de inclusión fueron: la presencia de un cuadro de obstrucción colorrectal aguda, la necesidad de una cirugía en una siguiente etapa, la colocación del SMA, el diagnóstico preciso de malignidad y una expectativa de vida superior a los 6 meses. Fueron excluidos los pacientes que presentaron un riesgo bajo asociado con la cirugía de emergencia, la presencia de isquemia colónica o perforación o su diagnóstico presuntivo, la obstrucción en el colon derecho y el compromiso neoplásico del esfínter anal. El diagnóstico se realizó mediante radiología convencional, colonoscopia y colon por enema para determinar la localización, la longitud de la obstrucción y para evaluar las dificultades asociadas a los segmentos redundantes. El tamaño del SMA se escogió sobre la base del colon por enema y de la colonoscopia.

El SMA colónico está elaborado con alambre elástico de nitinol. Su diámetro máximo cuando está expandido es de 25 y 30 mm, y su longitud, 70 a 100 mm. Para controlar la ubicación del implante, se empleó fluoroscopia y colonoscopia. Con el paciente en decúbito lateral izquierdo se introduce un alambre guía de 0.035 pulgadas junto con un catéter de 5F a través del ano y se lo hace avanzar por dentro de la obstrucción. Las características de ésta se evalúan mediante la instilación de contraste hidrosoluble y fluoroscopia. El SMA se colocó en quienes carecían de signos de perforación, previo remplazo del alambre guía por uno más rígido y la colocación del sistema introductor de 16 F. El procedimiento terminó

con el control de la ubicación y la expansión de la prótesis. El análisis estadístico se hizo mediante el cálculo de la media y su desviación estándar y el método de Kaplan-Meier. Un valor de $p \leq 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados

Los autores reclutaron 52 pacientes, de los cuales 28 eran varones. La edad promedio fue de 67.52 ± 9.32 años. Las obstrucciones se localizaron en el ángulo esplénico en 3 casos, en el colon descendente en 7, en el colon sigmoideos en 24 y en el recto en 18. El intervalo medio entre el diagnóstico de un CCR obstructivo y la colocación del SMA fue de 6.8 ± 2.3 días. En 50 casos (96%) la colocación del dispositivo fue exitosa. De ellos, en el 98% se logró la resolución del cuadro obstructivo. No se observaron complicaciones vinculadas con la colocación de la prótesis. Las complicaciones más frecuentes fueron: la migración del SMA, en 4 oportunidades; dolor anal, en 2, y el bloqueo por materia fecal, en un solo caso. En el 98% de los participantes lograron la resolución del cuadro dentro de las 48 horas de la realización del procedimiento. El bloqueo por materia fecal fue resuelto mediante endoscopia. Todos los pacientes a los que se les colocó el SMA fueron intervenidos en forma programada tras una media de 8 ± 2 días. El seguimiento medio fue de 36 ± 12 meses, y al momento de la publicación todos los pacientes se hallaban con vida.

Discusión

La colocación del SMA como puente hacia la cirugía ha sido aceptada en forma progresiva por los gastroenterólogos y los cirujanos. En dos revisiones sistemáticas hallaron un índice de éxito de alrededor del 92%; una eficacia clínica del 71.7% y un índice clínico de éxito de alrededor del 72%. Entre el 78.1% y el 95% de los casos fueron sometidos a cirugía resectiva. En esta experiencia, en el 96% de los participantes se logró colocar el SMA con un índice de éxito clínico del 98%. En todos los casos fue posible realizar una cirugía programada posterior. No hubo casos de morbilidad significativa relacionada con el procedimiento y todas las complicaciones pudieron tratarse sin cirugía. Los autores señalan que sus resultados son compatibles con los de la bibliografía existente y que hasta el momento no existen ensayos prospectivos y aleatorizados para este tipo de situaciones.

Las complicaciones más frecuentes de este procedimiento son la migración de la prótesis, perforación, sangrado rectal, bloqueo por materia fecal, dolor abdominal y tenesmo. Las dos primeras son las más graves y pueden producirse como consecuencia del crecimiento tumoral. En esta serie no se registraron hemorragias. Otros autores tuvieron una incidencia de migración entre un 10% y 12%, la que se detecta dentro de la semana del procedimiento mediante el seguimiento radiológico. Esta complicación se atribuyó a que en las experiencias iniciales se colocaban SMA originalmente diseñados para el esófago y que su menor diámetro y flexibilidad podrían haber contribuido a la migración. En un trabajo en el que se empleó un SMA diseñado para la obstrucción por CCR, se registró un índice de migración entre 2% y 3%, lo que en la opinión de los autores sugiere que las modificaciones del dispositivo pueden mejorar los resultados. No obstante, el aumento del diámetro y los extremos acampanados del dispositivo podrían aumentar el riesgo de perforación. En la bibliografía consta una incidencia de perforación entre 3.7% y 4% de los casos y las áreas de mayor riesgo es la rectosigmoidea; en especial a la altura de la unión. La mayor parte de las perforaciones se manifiestan dentro de la semana del procedimiento, y son causadas por la colocación del SMA, la dilatación con balón, la manipulación excesiva del alambre guía o la erosión de la pared colónica. Los autores consideran que el diseño del SMA

cumple un papel importante en el riesgo de perforación. Sin embargo, en este trabajo no se observó esta complicación, lo que fue atribuido a la estructura elíptica de los extremos del dispositivo empleado.

Los autores estiman que el SMA ideal debería tener una capacidad expansiva radial suficiente y extremos suaves. Si la expansión demora entre 2 y 5 días, puede ser necesaria una dilatación, la cual habitualmente no es necesaria. Se publicaron buenos resultados con otro SMA caracterizado por una elevada fuerza de expansión radial que impide la migración de la prótesis, pero cuyos extremos son afilados, lo que mantiene el riesgo de perforación de los modelos anteriores. A partir de la falta de complicaciones perforativas en el presente ensayo, los autores destacan el diseño del SMA que emplearon. Sin embargo, advierten la necesidad de realizar ensayos controlados con un grupo control adecuado para confirmar estos hallazgos, además de trabajos comparativos con otros modelos y con especial énfasis en las complicaciones.

Conclusiones

De acuerdo con los investigadores, el SMA empleado puede utilizarse para permitir que el paciente sea sometido a una cirugía oncológica programada y resultó seguro y eficaz para el tratamiento de la obstrucción aguda por CCR. Además, destacan la baja incidencia de complicaciones con respecto al empleo de otros dispositivos. Finalmente, consideran que el diseño de sus extremos en forma de tambor aumentó la probabilidad de reducir el riesgo de perforación tras la colocación de la prótesis.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/115320

6 - Valor Diagnóstico y Asociaciones Clínicas de los ASCA y los ANCA en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Nisihara R, Beleski de Carvalho W, Baptista M y colaboradores

Federal University of Parana, Curitiba, Brasil

[Diagnostic Role and Clinical Association of ASCA and ANCA in Brazilian Patients with Inflammatory Bowel Disease]

Digestive Diseases and Sciences 55(8):2309-2315, Ago 2010

Los ASCA y ANCA se asocian con una baja sensibilidad diagnóstica, de manera que no son útiles para el rastreo de enfermedad inflamatoria intestinal en la población general.

En las personas con una susceptibilidad genética particular, la respuesta anormal del sistema inmunitario de la mucosa a la flora entérica podría participar en la etiopatogenia de la colitis ulcerosa (CU) y de la enfermedad de Crohn (EC), enfermedades inflamatorias intestinales (EII) muy heterogéneas. La prevalencia estimada de la EC y de la CU es de 100 a 200 por 100 000 personas en Europa y en los Estados Unidos. Aunque no existen datos precisos para Brasil, algunos estudios recientes sugirieron que la prevalencia estaría aumentando, tal como se observó en las poblaciones occidentales.

Los pacientes con EII reaccionan a diversos antígenos propios y microbianos; la producción de anticuerpos podría asociarse con una pérdida de la tolerancia inmunológica de la mucosa. Por el momento, los anticuerpos contra *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) y los anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos con un patrón perinuclear atípico

(pANCA) son los mejor caracterizados y los más estudiados en los enfermos con EII.

Los ASCA y los ANCA permiten distinguir entre las EII y los trastornos digestivos funcionales, ayudan a caracterizar colitis inespecíficas y representan marcadores subclínicos en las familias afectadas. Aunque aisladamente, la sensibilidad y la especificidad de ambos marcadores son sólo moderadas, la combinación de ambas determinaciones puede ser de ayuda para diferenciar la CU de la EC cuando los hallazgos clínicos, endoscópicos, histológicos y radiológicos no son definitivos. De hecho, la presencia de ASCA en ausencia de pANCA es un patrón serológico sugestivo de EC mientras que el patrón inverso sugiere CU. Diversos trabajos mostraron que las combinaciones serológicas se asocian con una sensibilidad del 30% al 64%, con una especificidad de más del 90% y con un valor predictivo positivo del 77% al 96% para el diagnóstico de la CU o de la EC.

La asociación entre dichos autoanticuerpos y el fenotipo de la enfermedad motivó gran interés en los últimos años. Por ejemplo, un grupo sugirió que la presencia de los marcadores serológicos en títulos elevados predice enfermedad más grave del intestino delgado, en los sujetos con EC. En la presente investigación, los autores analizan el valor diagnóstico de los ASCA y de los pANCA en la población de Brasil y determinan la asociación entre los anticuerpos y el fenotipo de la enfermedad.


Materiales y métodos

El estudio abarcó 167 pacientes consecutivos, 90 enfermos de 40.6 años en promedio con CU y 77 sujetos de 33 años en promedio con EC. La media de edad en el momento de inicio de la enfermedad fue de 33.2 años en los pacientes con CU y de 23.7 años en los sujetos con EC. La media de duración de la enfermedad fue de 7.8 años en la CU y 9.4 años para la EC. El diagnóstico se confirmó con criterios clínicos, radiográficos, endoscópicos e histológicos. Se excluyeron los enfermos con colitis indeterminada. El grupo control estuvo integrado por 57 sujetos sanos (no pertenecientes a las familias de los enfermos), comparables a los pacientes en edad, sexo, origen étnico y región geográfica.

Mediante cuestionarios especiales y la revisión de las historias clínicas se conocieron los datos clínicos y demográficos (fecha de nacimiento, sexo, edad en el momento del inicio de la enfermedad, localización de la patología, evolución de la EII, fármacos utilizados e intervenciones quirúrgicas).

Los pacientes con EC se clasificaron en cuatro subgrupos según la extensión de la enfermedad en el momento del control más reciente: 1) forma ileal: afección del íleon sin compromiso del intestino grueso; también pudo estar afectado el tracto digestivo superior; 2) forma colónica; 3) forma ileocolónica y 4) forma rectal. Por su parte, los enfermos con CU se clasificaron en tres subgrupos: 1) pancolitis; 2) compromiso de un único segmento del intestino grueso y 3) compromiso rectal únicamente. Se aplicó el sistema de clasificación de Viena para definir las características de las EII (antecedentes de fístulas, estrecheces o inflamación).

La actividad de la CU se determinó con la escala clínica de Kozarek y col., que considera cinco parámetros (número de deposiciones líquidas por día, magnitud del sangrado rectal, número de síntomas extraintestinales, dolor abdominal y bienestar del enfermo). La actividad de la EC se conoció con

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

el *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI), que contempla el número de deposiciones líquidas por día, la intensidad del dolor abdominal, el estado general del paciente, la presencia de complicaciones (articulares, oftalmológicas, dermatológicas, fístulas y abscesos), la utilización de antidiarreicos en la semana previa, el hematocrito, el peso corporal y la presencia o ausencia de una masa abdominal.

El estudio de los pANCA se realizó con inmunofluorescencia indirecta con neutrófilos humanos separados con gradiente de densidad. La presencia de IgA-ASCA y de IgG-ASCA se evaluó con enzimoimmunoensayo (ELISA) con kits comerciales específicos. Se calculó la sensibilidad y la especificidad asociada con cada uno de los anticuerpos; los valores predictivos positivos no se calcularon porque en Brasil no se conoce la prevalencia de las EII. En las comparaciones estadísticas se aplicaron pruebas de Shapiro-Wilk, de *chi* al cuadrado, de Fisher y de Mann-Whitney, según el caso.

Resultados

El 51.1% de los pacientes con CU (46 de 90) presentó pANCA y el 7.8% (7 de 90) tuvo ASCA (el 16.6% presentó IgA-ASCA; el 4.5% tuvo IgG-ASCA y el 3.4% fue positivo para ambos isotipos de inmunoglobulinas). El 9.1% de los enfermos con EC (7 de 77) presentó pANCA y el 61.1% (47 de 77) tuvo ASCA (45.4%; IgA-ASCA; 53.3%, IgG-ASCA y 37.6% IgA e IgG-ASCA).

La presencia de pANCA se asoció con una sensibilidad del 51% y con una especificidad del 100% en el diagnóstico de la CU; todas las muestras ANCA positivas mostraron un patrón perinuclear atípico. Los anticuerpos ASCA se asociaron con una sensibilidad y una especificidad del 62% y del 93%, respectivamente, en el diagnóstico de la EC. La mediana de la concentración absoluta de cada isotipo de ASCA fue significativamente mayor en los sujetos con EC, en comparación con los pacientes con CU y con los sujetos del grupo control ($p < 0.0001$).

La presencia de pANCA mostró una especificidad muy elevada para distinguir entre los enfermos con CU (91%) o EC. Igualmente, la presencia de IgG-ASCA fue muy específica para la EC (95%); sin embargo, la especificidad se redujo cuando se evaluó la IgA-ASCA.

La combinación de pANCA+ y ASCA- se asoció con una especificidad mayor en el diagnóstico de la CU en comparación con la presencia aislada de pANCA (95% respecto de 91%, respectivamente). Por el contrario, en el diagnóstico de la EC, la combinación de ASCA+ y pANCA- tuvo una especificidad levemente inferior respecto de la calculada para la presencia exclusiva de IgG-ASCA.

La IgG-ASCA se correlacionó positivamente con la EC del íleon ($p = 0.0076$); la asociación no se observó en los enfermos con IgA-ASCA. La enfermedad de inicio más temprano –independientemente de la duración de la enfermedad– se asoció con mayor positividad de IgG-ASCA y de IgA-ASCA ($p = 0.0019$ y $p = 0.0013$, respectivamente). En cambio no se encontraron correlaciones significativas entre la presencia de ASCA y el tratamiento farmacológico, el antecedente de cirugía, la actividad de la enfermedad o el comportamiento de la EC.

Finalmente, los autores comprobaron una asociación positiva entre la presencia de pANCA y la pancolitis o la enfermedad del colon izquierdo en los pacientes con CU ($p < 0.001$).

Discusión

Existe poca información sobre los marcadores serológicos de las EII en los habitantes de Brasil. Al igual que en investigaciones previas, los resultados del presente estudio sugieren que la presencia de pANCA se asocia con una

elevada especificidad en el diagnóstico de la CU (100% para la diferenciación entre los individuos con CU y los sujetos sanos y 91% para distinguir entre los pacientes con CU y los enfermos con EC). La sensibilidad de los pANCA en el diagnóstico de la CU fue del 51%, también similar a la encontrada en otras investigaciones en poblaciones de distintos orígenes étnicos. En cambio, los resultados no coincidieron con las observaciones de dos trabajos anteriores, también realizados en Brasil, tal vez como consecuencia de diferencias en los procedimientos serológicos empleados, en los umbrales de corte y en las características de la EII.

Los ASCA se asocian fuertemente con la EC pero los niveles de IgA y de IgG son muy variables en estos enfermos. En el estudio, la presencia de IgG-ASCA se asoció con una sensibilidad más elevada respecto de la IgA-ASCA (53% en comparación con un 45%) en los sujetos con EC. Cabe recordar que en un trabajo anterior se comprobó una mayor especificidad asociada con la presencia de IgA-ASCA.

La especificidad elevada de la IgA-ASCA y de la IgG-ASCA (94.7% y 98%, respectivamente) para la distinción entre sujetos con EII e individuos sanos fue similar a la registrada en series previas. En la diferenciación de los pacientes con CU y EC, la IgG-ASCA fue muy específica (95%) mientras que la IgA-ASCA sólo presentó una especificidad del 83% (también fue positiva en 16 individuos con CU).

La presencia simultánea de IgG-ASCA y de IgA-ASCA fue particularmente útil para diferenciar los individuos sanos de los pacientes con EC (100%) y para distinguir entre los pacientes con EC y con CU (97%). Aunque la especificidad de la IgA-ASCA y de la IgG-ASCA fue elevada, hay que destacar que sólo el 37% de los enfermos tuvo anticuerpos de los dos isotipos.

La población de Brasil es muy heterogénea en términos étnicos, señalan los autores; aun así, los resultados fueron semejantes a los obtenidos en estudios en cohortes caucásicas. Cabe destacar, sin embargo, que el estudio se llevó a cabo en el estado de Paraná, caracterizado por un predominio de descendientes de europeos.

La combinación de ambos anticuerpos se asoció con una mayor especificidad en la distinción de las EII en comparación con la presencia de un único marcador serológico; no obstante, dicho abordaje redujo la sensibilidad.

Al igual que en otros trabajos se encontró una asociación entre la presencia de ASCA y el inicio más temprano de la EC, independientemente de la duración de la enfermedad. También se comprobó una asociación entre la presencia de ASCA y el compromiso del íleon, mientras que los pANCA se asociaron con inflamación de todo el colon o con afección del colon izquierdo, en los pacientes con CU. Todavía existe controversia en relación con los marcadores serológicos y el fenotipo de la EII y se requieren más estudios en este sentido.

Los ASCA y los pANCA no son útiles para el rastreo de las EII en la población en general por su baja sensibilidad; en cambio, por su elevada especificidad son de ayuda para distinguir entre la CU y la EC; además, la presencia de anticuerpos específicos podría correlacionarse con fenotipos particulares de las EII, concluyen los expertos.

7 - Análisis de las Diferencias entre las Normativas para la Detección de Cáncer Colorrectal

Imperiale T, Ransohoff D

Indiana University School of Medicine, Indianápolis; University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, EE.UU.

[Understanding Differences in the Guidelines for Colorectal Cancer Screening]

Gastroenterology 138(5):1642-1647, May 2010

Existen discrepancias entre las diferentes normativas para la práctica clínica; tal es el caso de las referidas a la detección del cáncer colorrectal. Para elegir la más adecuada, se debe prestar atención al proceso de su elaboración.

Hasta 2008, las normativas sobre detección del cáncer colorrectal (CCR) eran coincidentes. En ese año se publicaron las de dos organizaciones: una "multisocietaria", que incluye la *American Cancer Society [ACS]*, la *Multi-society Task Force [MSTF]*, que a su vez comprende la *American Gastroenterological Association*, la *American Society of Gastrointestinal Endoscopy* y el *American College of Gastroenterology* y la *American College of Radiology [ACR]*, cuyas normativas fueron elaboradas por subespecialistas en prevención del cáncer, gastroenterología y radiología. La otra fue publicada por la *US Preventive Services Task Force (USPSTF)*. Aunque ambas se basaron en los mismos datos, sólo hubo coincidencias en tres de las ocho estrategias propuestas.

Los autores del presente artículo describen las mencionadas recomendaciones, sus diferencias y las consecuencias clínicas de éstas. También hacen sugerencias relacionadas con la confección de normativas futuras.

Revisión de las recomendaciones prácticas

El objetivo de la publicación de recomendaciones es aportar un punto de referencia para la toma de decisiones clínicas y homogeneizar la atención de la salud. La elaboración de las recomendaciones comprende distintos aspectos, a saber: la conformación de un panel de expertos en áreas clínicas y metodológicas que puedan tomar decisiones que apunten al mayor bienestar de los pacientes; la identificación de evidencia relevante, la evaluación de su calidad y su síntesis, y la transformación de esa evidencia en recomendaciones de distinto grado.

Recomendaciones para la detección del CCR de 2008 Diferencias entre ambas publicaciones

Una de las principales diferencias entre ambos conjuntos de recomendaciones es el respaldo a los métodos diagnósticos más recientes, como la colonoscopia por tomografía computarizada o colonoscopia virtual, y la detección de ADN fecal. La ACS-MSTF-ACR sugiere ambos, mientras que la USPSTF las consideró recomendaciones de grado "I", es decir que la evidencia disponible es insuficiente para evaluar la relación riesgo-beneficio.

Otra diferencia más importante se refiere a los métodos de estudios por imágenes del colon. La USPSTF considera que las distintas estrategias son similares en términos de años de vida ganados y reducción de la mortalidad por CCR, incluso la colonoscopia cada 10 años, la prueba de sangre oculta en materia fecal con guayaco (SOMFg) o con métodos inmunológicos (SOMFi), y la combinación de sigmoidoscopia cada 5 años con SOMFg o SOMFi en el intervalo. Por el contrario, la ACS-MSTF-ACR señaló una preferencia por los métodos que permiten la visualización del colon, a partir del concepto de que lo más importante de estas conductas es la prevención más que la detección precoz de CCR. Según

varios observadores, esto implica una preferencia por la colonoscopia, ya que además de visualizar la mucosa, permite llevar a cabo intervenciones terapéuticas en el mismo acto.

Las diferencias podrían ser clínicamente significativas

La importancia de las diferencias entre las normativas publicadas radica en que éstas son usadas tanto por médicos como por pacientes para decidir las conductas de detección. Por otro lado, los pagadores de servicios de salud las toman en cuenta para decidir los reembolsos por las prácticas indicadas.

Métodos de la elaboración de normativas

Las normativas no sólo difieren en su contenido sino también en la manera en que se elaboran. Estas diferencias pueden afectar su calidad o su confiabilidad.

Relación entre el enfoque y la calidad

No todas las normativas se basan en evidencia de alta calidad para su elaboración, sino también en opiniones informales, que pueden implicar sesgos financieros o intelectuales. La importancia de la confiabilidad de las normativas publicadas ha llevado a que el *Institute of Medicine* creara un *Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines*. La existencia de diversas normativas acerca de una misma situación que difieren entre sí puede generar confusión, tanto en médicos como en pacientes; esto puede deberse a diferencias en la estructura de los paneles involucrados, a la presencia de conflictos de intereses financieros o intelectuales, y a la capacidad de derivar recomendaciones a partir de la evidencia disponible o de su síntesis. En la confección de normativas para la práctica clínica se debe estar atento al proceso de elaboración y a las personas o grupos que evalúan la evidencia y establecen las recomendaciones.

Proceso de elaboración de normativas

En el caso de la USPSTF, la elaboración se hizo con el acento puesto en los resultados de las distintas conductas posibles (por ejemplo, mortalidad o morbilidad del cáncer). Para ello partieron de cuatro preguntas fundamentales, a saber: ¿el peso de la enfermedad es alto?, ¿la falta de tratamiento provoca evolución desfavorable?, ¿la pesquisa y tratamiento de la enfermedad reduce ≥ 1 las posibles consecuencias no deseadas?, y ¿cuál es la relación riesgo-beneficio? Esta organización describió detalladamente el proceso de recolección de evidencia, la determinación de su calidad, y la valoración de los riesgos y beneficios asociados con cada conducta. El documento elaborado pasó una revisión por pares antes de su publicación.

En el caso de ACS-MSTF-ACR, el proceso de elaboración no fue explícito, formal ni transparente; no se publicaron resúmenes, revisiones sistemáticas o modelos de decisión analítica. La recolección de evidencia se hizo a partir de revisiones publicadas entre 1992 y 2003, y documentos más recientes identificados en MedLine, resúmenes no publicados y manuscritos de miembros del panel de expertos. No hubo una clara división entre el proceso de revisión de la evidencia y el de elaboración de las normativas, lo cual es imprescindible para evitar los sesgos. No se analizó explícitamente la relación riesgo-beneficio de las distintas conductas posibles, aunque sí hubo una consideración cualitativa. Las deliberaciones del comité estuvieron regidas por dos reglas principales: la sensibilidad del 50% y que el objetivo fuera fundamentalmente la prevención del CCR. La



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

primera implicaba que la sensibilidad de detección del CCR del método propuesto fuese $\geq 50\%$ en una sola ocasión. El motivo propuesto para este requerimiento por sobre el de la sensibilidad de un programa de investigación (la sensibilidad lograda a lo largo del tiempo con la repetición del método) fue la imposibilidad de garantizar la continuidad o adhesión a dicho programa. Con esta premisa, las recomendaciones incluyeron la colonoscopia virtual y la detección de ADN fecal. El problema con esta premisa es que la sensibilidad de un método diagnóstico no determina por sí sola el impacto sobre la morbimortalidad del CCR, y no se tiene en cuenta la presencia de falsos positivos y los costos subsiguientes, lo que sí hacen los prestadores.

Respecto del objetivo de prevención, esto implica la preferencia por los métodos estructurales de evaluación colónica, pero no se puede asegurar que la prevención automáticamente derivará en mejores resultados clínicos. Por ejemplo, la resección de adenomas puede provocar, si bien rara vez, complicaciones como hemorragias, perforación y muerte; sin embargo, esos adenomas son extremadamente frecuentes y la mayoría nunca generarían daño, por lo que debe considerarse la relación riesgo-beneficio.

Estructura de los paneles elaboradores de las normativas

En el caso de USPSTF, el panel se conformó con médicos generalistas y metodólogos en investigación, que formularon las preguntas a partir de las cuales se recolectaron las evidencias para elaborar las normativas; por otro lado, un grupo de expertos en recolección, evaluación y síntesis de la evidencia escribió un informe sobre ésta, que se usó como base para las normativas. Los subespecialistas no participan directamente en el proceso, debido a sus posibles intereses económicos o profesionales, pero sí en la revisión por pares.

En el de ACS-MSTF-ACR, la estructura no se manejó tan formalmente; de hecho, con el correr del tiempo, el aporte de los generalistas se redujo. El panel responsable de las últimas normativas publicadas estuvo compuesto principalmente por gastroenterólogos y radiólogos.

Calidad de las normativas para el CCR: consideraciones futuras

Más allá del caso específico del CCR, las diferencias entre las distintas normativas generan dudas acerca de su proceso de elaboración en general y del papel de las organizaciones de los especialistas y subespecialistas en la confección de las normas dirigidas a médicos de atención primaria y a subespecialistas. Seguramente las sugerencias del *Institute of Medicine* en relación con la elaboración de normativas para la práctica clínica generarán un debate en este sentido.

Según los autores, los criterios recomendados por los metodólogos deben cumplirse lo más estrictamente posible. Una de las premisas por seguir es que las organizaciones involucradas en la confección de las normativas deben establecer y adherir a un proceso de búsqueda de evidencia, evaluación de su solidez y, a partir de esto, elaborar las recomendaciones. Este proceso también debe contemplar el análisis de los riesgos y beneficios. La importancia de la participación de los subespecialistas radica en su conocimiento de la bibliografía, biología y matices de la práctica clínica.

Sin embargo, existe un riesgo de conflicto de intereses cuando éstos recomiendan procedimientos que resultan lucrativos para ellos o en los que tienen más experiencia. Otro autor propuso una posible solución al problema, implementada en la confección de las normativas para trombosis (AT9), que consiste en la divulgación completa de los conflictos de los candidatos por un comité

independiente encargado de la supervisión de las normativas, la publicación de una grilla con los conflictos referidos a cada recomendación, la edición por parte de metodólogos libres de conflictos financieros o intelectuales, y la inclusión de redactores adjuntos (expertos en el contenido, con conflictos tanto financieros como intelectuales) que ayuden a preparar, resumir e interpretar la evidencia, pero que se excluyan de las deliberaciones referidas a la dirección y fuerza de las recomendaciones.

Según los autores de este artículo, los gastroenterólogos y hepatólogos tendrían un papel fundamental para ayudar en la definición de las cuestiones clínicas principales, en la crítica de las revisiones sistemáticas y en la interpretación de la evidencia, pero no en el proceso de elaboración de las normativas en sí. Distinto es el caso de las recomendaciones referidas a enfermedades específicas, como la enfermedad inflamatoria intestinal, ya que la experiencia de los generalistas en la población específica puede no ser suficiente, aunque no deben dejarse a un lado los posibles conflictos de interés.

Además de lo expuesto, sugieren el entrenamiento de generalistas y metodólogos para evaluar las evidencias y analizar los riesgos y beneficios derivados de las diferentes conductas posibles; reducir los potenciales conflictos de intereses mediante la contratación de subespecialistas por parte de las organizaciones encargadas de elaborar las normativas que no se beneficien de una mayor aplicación de determinado procedimiento; la preparación y revisión de las principales cuestiones a evaluar por parte de un comité de expertos independiente, y la inclusión en el proceso de ≥ 1 modelo de decisión que cuantifique los riesgos y beneficios de las distintas intervenciones. En caso de diferencias entre las normativas y los modelos de decisión o revisiones sistemáticas, los motivos deben explicitarse. Por último, los usuarios de las normativas, como los pagadores, deben familiarizarse con los criterios de su elaboración y preferir las que adhieran a éstos.

Los autores respaldan la evaluación de la confección de las normativas por parte de organizaciones independientes, como el *Institute of Medicine*. Debe prestarse atención al papel de los subespecialistas e investigadores, así como a la fuente de financiamiento, ya que, bien realizado, es un proceso costoso.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/115338

8 - El Riesgo de Adenocarcinoma de Esófago tras la Cirugía Antirreflujo

Lagergreen J, Ye W, Lagergreen P, Lu Y

Karolinska Institutet, Estocolmo, Suecia

[*The Risk of Esophageal Adenocarcinoma After Antireflux Surgery*]

Gastroenterology 138(4):1297-1301, Abr 2010

Tras un seguimiento de 40 años, se halló que la cirugía antirreflujo carece de efecto protector contra el adenocarcinoma esofágico o del cardias.

En las últimas décadas en los países occidentales se incrementó la incidencia de adenocarcinoma de esófago y de la unión gastroesofágica. A pesar de la mejora de su diagnóstico y tratamiento, la supervivencia a 5 años es inferior al 15%. La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es el factor de riesgo más importante para estos cánceres y

se postuló que la cirugía antirreflujo (CAR) podría tener un efecto protector; no obstante, esta hipótesis no fue probada. Si bien este tipo de cirugía podría evitar que el jugo gástrico o duodenopancreático llegue hasta el cardias, los trabajos que intentaron probar la hipótesis mencionada poseen fallas metodológicas. Los autores postulan que si la CAR puede disminuir el riesgo de cáncer, su incidencia debería disminuir en forma abrupta. El objetivo de este trabajo consistió en evaluar esta hipótesis.

Pacientes y métodos

Se llevó a cabo un estudio de cohorte en la población general de Suecia, tomando como base de datos la población de todo el país entre el 1 de enero de 1965 y el 31 de diciembre de 2006. Se incluyeron todas las personas que fueron sometidas a CAR con funduplicación parcial o total dentro del período presentado. La información se obtuvo del registro de pacientes internados del país (*Swedish Inpatient Register*), el cual contiene los datos de la totalidad de los habitantes desde 1987. Se excluyeron los pacientes que fueron sometidos a CAR por otros trastornos funcionales del esófago, cánceres prevalentes, cánceres descubiertos en la autopsia o los pacientes que fueron registrados en forma incorrecta.

Los autores compararon la incidencia de cáncer de esta cohorte con la incidencia en la población general. Esta información se obtuvo del *Cancer Register*. El análisis estadístico se hizo mediante la determinación del riesgo relativo (RR), el cual fue ajustado para evitar la presencia de factores de confusión, como el sexo y la edad, y se determinaron los intervalos de confianza sobre la base de que el número de eventos registrados sigue una distribución de tipo Poisson.

Resultados

La cohorte estuvo integrada por 14 102 pacientes, con predominio del sexo masculino y una edad promedio superior a los 50 años. El seguimiento fue de 120 514 personas/año. Sólo el 4.5% de los casos fue intervenido en más de una ocasión.

El RR de padecer cáncer esofágico fue 12 veces superior en la población sometida a la CAR frente a la población general (relación de incidencias [RI] 12.3; intervalo de confianza del 95% [IC]: 8.7–16.8), y no disminuyó luego de la CAR ($p = 0.86$). Durante 15 años de seguimiento posoperatorio la RI fue de 14.6 (IC: 7.0–26.8). Con respecto al adenocarcinoma de cardias, se halló que la población sometida a CAR tiene un RR 4 veces superior a la población general (RI 4.4; IC: 2.7–6.7) y tampoco disminuyó luego de la cirugía ($p = 0.2$). El RR durante el seguimiento fue de 3.1 (IC: 0.6–9.1). El RR de cáncer gástrico no cardial fue el esperado para la población. No se halló relación entre el antecedente de reflujo y el carcinoma escamoso del esófago.

Discusión

Los autores hallaron que la CAR carece de efecto protector contra el adenocarcinoma de esófago o del cardias. Los autores advierten que debido a la baja incidencia de esta entidad no es posible realizar un estudio controlado y aleatorizado en el que se compare la CAR frente al tratamiento médico o al no tratamiento. Los autores advierten que no contaban con información acerca de la frecuencia de la ERGE, pero consideraron que los factores de confusión que surgieran de la gravedad del reflujo, modificarían los efectos a corto plazo más que los efectos a largo plazo de la CAR. Además creen que el estudio se

puede generalizar a otras poblaciones ya que evaluaron la totalidad de la población. También señalan que si bien es probable que los centros especializados en CAR pudieran obtener un mejor efecto protector contra el cáncer, los resultados de este estudio son comparables con los de centros internacionales con gran cantidad de pacientes. A pesar de haber realizado el seguimiento prolongado de una extensa cohorte, los investigadores advierten que carecían de información acerca de otros factores de riesgo para el cáncer, como la obesidad o el tabaquismo, lo que puede introducir un factor de confusión. Sin embargo, es posible que la población obesa esté representada en exceso en esta cohorte, debido a que habitualmente no se la somete a CAR. El tabaco, en cambio, es un factor de riesgo débil. Finalmente no hallaron asociación entre la CAR y el cáncer gástrico no cardial.


El concepto de que la CAR disminuye el riesgo de cáncer provino de estudios no controlados que fueron sobreestimados. Los trabajos previos carecían del poder estadístico para determinar si esta cirugía tiene efecto protector. Estas dificultades también se presentaron en los trabajos que evaluaron el riesgo de cáncer en los pacientes sometidos a tratamiento médico, a excepción de algunos trabajos a gran escala que no hallaron un efecto protector con el tratamiento farmacológico; no obstante, esos estudios consideraban la gravedad del reflujo como factor de confusión.

Los autores proponen algunas hipótesis acerca de sus resultados. En primer lugar, que el paciente sometido a CAR ya sufrió esta condición durante mucho tiempo, por lo que sería tarde para que la cirugía lo proteja del proceso carcinogénico. Por ejemplo, sería posible que la cirugía proteja contra la aparición de esófago de Barrett, pero no contra la progresión posterior del cáncer. Asimismo consideran que esta hipótesis está avalada por el hecho de que quienes padecían este cáncer tenían mayor edad que la población general al momento de someterse a la CAR. Los autores afirman que el balance entre el riesgo y el beneficio de la realización de la CAR en los pacientes que no tienen esófago de Barrett resulta desfavorable.

Con respecto al riesgo de cáncer de cardias, los resultados fueron similares a los del cáncer esofágico, aunque el riesgo fue menor. Los autores atribuyen este hecho a que en Suecia el adenocarcinoma de cardias está asociado en forma predominante al esófago de Barrett, mientras que en otras partes del mundo está más asociado a la infección por *Helicobacter pylori*.

Finalmente, concluyen que la CAR no previene la aparición de adenocarcinoma de esófago o de cardias en las personas con reflujo gastroesofágico.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/115316

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

Novedades seleccionadas

9 - La Resonancia Magnética con Difusión Tiene Utilidad Potencial para el Estudio de los Tumores Pancreáticos

Bakir B, Salmaslioglu A, Acunas B y colaboradores

European Journal of Radiology 74(1):214-220, Abr 2010

Aunque las imágenes por resonancia magnética ponderadas en difusión (RM-D) no parecen aportar nuevos datos en relación con la evaluación de los tumores de los islotes pancreáticos (TIP), se postula que este método podría incorporarse a los protocolos de detección de lesiones en ciertos pacientes en los cuales se sospechan estos procesos a pesar de hallazgos negativos en otras imágenes.

Los TIP son neoplasias neuroendocrinas del páncreas con una tasa de malignidad estimada entre el 60% y el 92%. Se los clasifica en funcionantes o no funcionantes, los cuales pueden alcanzar un tamaño significativo con síntomas por compresión o metástasis en ausencia de manifestaciones endocrinas previas. Los TIP se caracterizan por su dificultad para la detección, en especial cuando se trata de pequeñas neoplasias funcionantes. Por otra parte, la RM-D es un método que se ha empleado para la evaluación de tumores pancreáticos quísticos y sólidos. En este ensayo, los expertos presentan los resultados de un análisis comparativo entre 12 pacientes con diagnóstico histológico en pieza quirúrgica de un TIP y 12 voluntarios sanos con una distribución similar en términos de edad y sexo. En todos los participantes se realizó una RM-D con el mismo equipo de 1.5 tesla y técnicas de saturación grasa para evitar la posibilidad de artefactos. Se efectuaron de modo simultáneo imágenes convencionales del abdomen con el uso de contraste intravenoso con gadolinio y evaluación de las fases arterial, venosa y retardada.

De acuerdo con los investigadores, las secuencias habituales de resonancia magnética permitieron el reconocimiento de las lesiones neoplásicas en 11 de los 12 pacientes afectados. Por otra parte, la aplicación de RM-D se asoció con la identificación del 100% de los casos. En estas imágenes, los TIP se manifestaron con una señal de elevada intensidad relativa (coeficiente de difusión aparente [CDA] = $1.51 \pm 0.35 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) en comparación con el parénquima pancreático normal que rodeaba a la lesión (CDA = $0.76 \pm 0.15 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; $p < 0.01$), así como al tejido del páncreas normal descrito en los voluntarios del grupo de control (CDA = $0.80 \pm 0.06 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; $p < 0.001$).

La RM-D brinda información relacionada con las propiedades biofísicas de los tejidos, entre las que se citan la estructura y densidad de las células, la microestructura y la microcirculación. Los valores de CDA se correlacionan con la proporción en que se encuentran presentes los componentes extracelulares e intracelulares, dado que el aumento en la celularidad o la densidad de un tejido provoca una disminución de esta variable. Así, se postula que un CDA elevado caracteriza en general procesos benignos. Sin embargo, en este análisis los valores de CDA de los TIP fueron superiores a los del tejido circundante, lo que se atribuye a la hipervascularización de las neoplasias, lo que pudo modificar la perfusión local y el cálculo de este parámetro.

Los principales objetivos de la realización de estudios por imágenes en sujetos con TIP consisten en la localización de la lesión, el diagnóstico diferencial con los adenocarcinomas, la demostración de su malignidad y la evaluación de la presencia de metástasis. Si bien la RM-D permite localizar el tumor e identificar el potencial secundarismo, no parece asociarse con mayores datos que las imágenes de las secuencias

convencionales de abdomen. Sin embargo, en ciertos casos particulares, como los pacientes con sospecha clínica de TIP en ausencia de imágenes confirmatorias obtenidas con otros métodos, la RM-D podría ofrecer información relevante y, de este modo, incorporarse a los protocolos de detección de estas enfermedades.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/115318

10 - Identifican Potenciales Biomarcadores para la Pesquisa del Carcinoma Gástrico

Correa P

Digestive Diseases and Sciences 55(8):2123-2125, Ago 2010

Ciertos biomarcadores, como el pepsinógeno (PG) y la gastrina, podrían resultar útiles para los programas de pesquisa del cáncer gástrico en sujetos de alto riesgo.

El carcinoma gástrico (CAG) constituye la segunda causa de mortalidad por enfermedades neoplásicas. En muchos países, estos tumores se detectan en presencia de invasión de la capa muscular de la mucosa, con lo cual el pronóstico es ominoso a pesar de la cirugía y la quimioterapia. Por el contrario, la detección de las formas tempranas (limitadas a la mucosa y la submucosa) se asocia con una supervivencia global de 90% a los 5 años. En Japón, los programas masivos de pesquisa se han vinculado con una mayor tasa de diagnóstico en esta etapa inicial de la enfermedad. Se ha descrito la asociación entre los niveles circulantes de PG y el CAG. La eficacia de este recurso de pesquisa se ha investigado tanto en estudios de casos y controles como en protocolos de análisis longitudinales y prospectivos en sujetos sin cáncer.

El autor recuerda que el CAG de tipo intestinal es precedido durante décadas por modificaciones preneoplásicas inducidas por la presencia de *Helicobacter pylori*. En las formas avanzadas se describe atrofia glandular y metaplasia intestinal, con descenso de la población de células principales del cuerpo gástrico, las cuales sintetizan PG-1. En consecuencia, se observa un descenso de los niveles de PG-1 y de la proporción PG-1/PG-2. Se ha propuesto el uso de estos marcadores como una estrategia de detección no invasiva que podría reflejar la situación funcional de la mucosa gástrica. En una publicación, esta metodología de pesquisa se comparó con los resultados de un índice histológico basado en las diferencias entre las lesiones de la mucosa gástrica entre personas con CAG o úlcera duodenal.

Se describió que los individuos con CAG presentan gastritis atrófica multifocal, con focos de atrofia y metaplasia en la unión entre el cuerpo y el antro que se extiende a la mucosa de ambas regiones anatómicas. Como contrapartida, en los preparados de úlceras duodenales se verifica gastritis crónica activa sin atrofia limitada al antro. Estas dos variantes son mutuamente excluyentes.

De todos modos, las pruebas de PG no son exactas y se postula que podrían resultar útiles para la detección en personas de alto riesgo con gastritis atrófica, en lugar de una estrategia de pesquisa general del CAG. Si bien este biomarcador puede reflejar el nivel de atrofia de la mucosa del cuerpo gástrico, no parece de mayor valor para evaluar la atrofia limitada al antro, la cual es un componente frecuente de las lesiones preneoplásicas gástricas. Esta correlación



**Ahora,
actualizarse es fácil.**

**SIIC es la evidencia,
nuestro castellano la garantía.**

Sociedad Iberoamericana de Información Científica
Buenos Aires, México DF, San Pablo, Sevilla


Oficinas científicas: Alicante, Ankara (Tur), Bangkok (Tai), Barcelona, Beer-Sheva (Isr), Belo Horizonte, Caracas, Córdoba (Arg), Chicago, Chihuahua, Hong Kong, Jalisco, João Pessoa, La Habana, Mendoza, Milán, Murcia, Nagpur (India), Okayama (Jap), París, Rosario, Santa Fe (Arg), Santiago de Chile, Umeå (Suecia), Washington.

www.siic.info

permite explicar la identificación de niveles normales de PG-1 en algunos individuos con CAG. Asimismo, los métodos de detección de PG resultan más eficaces para reconocer la presencia de cáncer de tipo intestinal en comparación con las formas difusas de la enfermedad.

Se han propuesto diferentes umbrales para los valores circulantes de PG relacionados con la pesquisa del CAG. La presencia de niveles de PG-1 ≤ 30 ng/ml y de un cociente PG-1/PG-2 ≤ 2.0 se asocian con una mayor gravedad de la atrofia y representan un riesgo más elevado de CAG, con una sensibilidad de 37% y una especificidad de 96%.

En otro orden, la atrofia de la mucosa del antro podría estimarse en función de los niveles circulantes de gastrina 17, la cual es secretada por las glándulas presentes en esa región anatómica del estómago. Sin embargo, esta molécula es inestable y para su medición se requiere el uso de soluciones estabilizantes y la estimulación previa con alimentos de contenido proteico. Si esas dificultades técnicas pueden superarse, se considera que este biomarcador podría constituir un recurso eficaz para la pesquisa de la atrofia de la mucosa del antro, considerada una lesión precursora del cáncer.

 Información adicional en www.sicsalud.com/dato/insic.php/115808

11 - El Compromiso Local del Cáncer Pancreático Determinado por Resonancia Magnética Puede Predecir la Recurrencia

Zhang X, Mitchell D, Witkiewicz A y colaboradores

European Journal of Radiology 73(3):572-578, Mar 2010

El cáncer de páncreas (CP) es una de las neoplasias cuya incidencia anual es similar al índice de mortalidad. Se ha observado que tanto la quimioterapia como la radioterapia son ineficaces, y que si bien la cirugía es el único tratamiento con posibilidad de curar esta entidad, la supervivencia a 5 años es inferior al 25%.

La resonancia magnética (RM) pancreática se emplea para el diagnóstico de todas las enfermedades que afectan esta estructura. Este método tiene un valor predictivo positivo aproximado del 85% para detectar pequeños CP y para determinar la posibilidad quirúrgica, lo que es superior al de la tomografía computarizada (TC). La RM dinámica tiene sensibilidad y especificidad similares a las de la TC helicoidal para detectar la extensión tumoral y el compromiso vascular. También se publicó que la TC con detectores multifásicos y con técnicas de reconstrucción múltiple es superior a la RM en la valoración del CP. Todos los trabajos que afirmaron que la RM es un método efectivo, lo hicieron sobre la base de la comparación de este método frente a la cirugía, la TC, la ecografía o la laparoscopia.

El objetivo de esta investigación consistió en evaluar dos hipótesis. En primer lugar, si los hallazgos de la RM preoperatoria se relacionan con la recurrencia tumoral posquirúrgica. En segundo lugar, valorar si alguna de las características del tumor halladas en la RM preoperatoria pueden ser indicadores de recurrencia tumoral.

Los autores realizaron un estudio retrospectivo sobre las bases de datos de los departamentos de Patología y Radiología de un hospital universitario de los Estados Unidos. Fueron incluidos sólo los casos que presentaron un CP confirmado por histopatología de la pieza quirúrgica. Los pacientes fueron evaluados mediante RM al mes del posoperatorio y con un seguimiento mínimo de 2 años, o bien hasta su fallecimiento. Se tomaron como signos de recurrencia posoperatoria

la recurrencia local, la presencia de metástasis hepática, de diseminación peritoneal, de metástasis ganglionares paraaórticas y de metástasis a distancia no hepáticas. El diagnóstico de recurrencia se realizó mediante biopsias o imágenes. Los autores definieron el tiempo de recurrencia como la primera sospecha de esta situación aparecida en las imágenes y confirmada por los métodos mencionados. Todos los pacientes fueron tratados con quimioterapia adyuvante.

La evaluación se hizo mediante RM contrastada con gadopentotato dimeglumina. Se obtuvieron secuencias axiales y coronales potenciadas en T2, secuencias axiales con supresión de la grasa, colangiopancreatografía, imágenes axiales tridimensionales e imágenes contrastadas dinámicas con supresión de la grasa, entre otras técnicas. En forma retrospectiva, dos radiólogos examinaron independientemente las imágenes con el único dato de que los pacientes padecían de CP. El CP se caracterizó como una imagen hipointensa en T1 que presentó menor realce en la fase arterial y un realce progresivo en las secuencias demoradas. Se evaluó la extensión local del tumor examinando la grasa peritumoral y órganos vecinos como duodeno, colon y estómago. Los ganglios cuyo diámetro menor fue mayor de 1 cm fueron considerados como metastásicos y se observaron mejor en la fase T2. También se registraron los ganglios mayores de 5 mm. Para determinar la invasión vascular se empleó la siguiente escala de criterios: sin invasión vascular, 0 punto; tumor adyacente a la grasa perivascular, 1 punto; si el tumor abarcaba menos de la mitad de la circunferencia del vaso, 2 puntos; si el tumor abarcaba más de la mitad de la circunferencia vascular, 3 puntos. Se calculó la sumatoria de los puntos si existían múltiples sitios de invasión vascular. El análisis estadístico se hizo mediante la determinación de kappa como medida de la concordancia entre los dos observadores y la prueba de Spearman. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Fueron incorporados al estudio 27 casos, de los cuales 15 eran varones. La edad promedio fue de $65 + 11.7$ años. El 89% de los casos tenía cáncer de la cabeza pancreática, y el 11% restante, cáncer del cuerpo pancreático, todos fueron tratados con cirugía. El tiempo promedio de recurrencia fue de $25 + 25$ meses. La mediana de la recurrencia fue de 16 meses. El 11% de los casos sufrieron la recurrencia después de los 5 años, y el 37% después de los 2 años. Los recurrencia se presentó del siguiente modo: en 3 casos fue local, 4 como metástasis hepáticas, 3 con diseminación peritoneal y 17 con metástasis en 2 o más órganos.

El margen fue positivo en el 30% de los casos en los que el tiempo de recurrencia fue de $9 + 7$ meses; lo que resultó $32 + 27$ meses más corto que los pacientes con márgenes negativos ($p = 0.002$). El tamaño medio del tumor determinado por RM fue significativamente menor que cuando fue evaluado por anatomía patológica ($24 + 6$ mm frente a $31 + 1$ mm $p < 0.001$). Sin embargo, no se halló correlación alguna entre el tamaño tumoral y el tiempo de recurrencia, como tampoco entre el grado de diferenciación y la intensidad de la señal de RM.

El 69% de los pacientes presentaba invasión de los tejidos peripancreáticos, y el grado de invasión fue inversamente proporcional al tiempo de recurrencia del CP ($r = -0.36$, $p < 0.05$). El grado de invasión local fue mayor en los sujetos con márgenes positivos que negativos, lo que también fue estadísticamente significativo. No hubo correlación entre el tiempo de recurrencia y la presencia, la cantidad o el tamaño de los ganglios linfáticos comprometidos, como tampoco con respecto al calibre de la vía biliar. Los autores observaron una débil correlación entre el grado de invasión vascular y el tiempo de recurrencia; no obstante, encontraron que quienes presentaban una sumatoria inferior a 3 tenían un tiempo de recurrencia $14.2 + 7.8$ meses mayor que quienes sumaban más de 3 puntos ($p = 0.04$). No se hallaron diferencias

significativas entre los observadores.

Los investigadores afirman que la invasión local del CP está asociada con la recurrencia posoperatoria del tumor y que el compromiso de los tejidos blandos y de los órganos peripancreáticos determinado por RM fue un indicador independiente de la recurrencia tumoral. Los pacientes con invasión local y vascular tuvieron un tiempo de recurrencia posoperatoria menor. No se observó asociación significativa alguna entre la recurrencia tumoral y el tamaño, el patrón y la intensidad de la señal de tumor, la cantidad de ganglios mayores de 5 mm, la dilatación de la vía biliar y del conducto pancreático principal. En esta serie, el tamaño tumoral evaluado por RM no está relacionado con el tiempo de recurrencia, que suele ser menor que el tamaño valorado por la histopatología. Los autores hallaron una tendencia a un menor tiempo de recurrencia en los pacientes que tenían tumores isointensos con respecto al parénquima, pero sin significación estadística.

Está demostrado que la invasión local es un factor que predice la supervivencia y que la RM tiene un rendimiento superior para valorarlo. En esta serie, los autores hallaron que la extensión local evaluada por este método es un factor indicador independiente de la recurrencia. Señalan que la diseminación hacia los ganglios regionales tiene lugar tempranamente debido a la extensa red de drenaje linfático del páncreas. Si bien la presencia o la ausencia de metástasis ganglionares es un importante factor pronóstico, las distintas modalidades del diagnóstico por imágenes no han resultado precisas. Otros autores afirmaron que la presencia de ganglios peripancreáticos positivos en la TC no debería contraindicar la cirugía. También hallaron que la RM posee una precisión de 63.2% frente a la histopatología para la evaluación de los ganglios. En esta serie, los autores no hallaron una correlación entre la cantidad y el tamaño de los ganglios hallados en la RM y el pronóstico en los casos de cáncer pancreático extirpable.

En este trabajo, la invasión vascular no se relacionó con el tiempo de recurrencia del tumor, si bien está descrito que éste es un buen indicador de la supervivencia. Los autores atribuyen este hecho a que la invasión vascular es un factor de irresecabilidad y que en este trabajo sólo incluyeron pacientes con cáncer resecable y con invasión vascular moderada. La combinación de la invasión vascular y local puede considerarse como un factor pronóstico, y habitualmente suelen coexistir. Cuando esto sucede, disminuye el tiempo de recurrencia tumoral.

La presencia de márgenes positivos se asoció con un mayor índice de invasión local determinado por la RM y un menor tiempo de recurrencia. Sin embargo no se hallaron diferencias en cuanto al tamaño tumoral y la invasión vascular en los pacientes con márgenes positivos o negativos. Los investigadores atribuyen este hecho a que el tamaño tumoral pudo ser subestimado por la RM y porque reclutaron sólo pacientes a los que se les podría realizar una cirugía curativa.

Asimismo, advierten acerca de las limitaciones de su trabajo, ya que al extenderse durante 9 años variaron los parámetros de la RM y consideran que los hallazgos vinculados a la recurrencia tumoral determinados por RM podrían colaborar en el tratamiento del CP.

Los autores concluyen que la determinación de la invasión local o vascular evaluada por RM se asocia con el tiempo de recurrencia posoperatoria del tumor. Los pacientes con mayor puntuación de invasión, con márgenes positivos, con mayor invasión local tienen menor tiempo de recurrencia. El tamaño tumoral, así como el tamaño, el patrón y la intensidad de señal de los ganglios, la cantidad de ganglios linfáticos mayores de 5 mm y la dilatación de la vía biliar y pancreática, no están relacionadas con el tiempo de recurrencia.

12 - Efectos Adversos de los Inhibidores de la Bomba de Protones

Lodato F, Azzaroli F, Mazzella G y colaboradores

Best Practice & Research in Clinical Gastroenterology
24(2):193-201, Abr 2010

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) se utilizan en diversas situaciones, como en la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), la prevención de la úlcera péptica en pacientes consumidores de antiinflamatorios no esteroides (AINE), en los protocolos de erradicación de *Helicobacter pylori* y para prevenir las úlceras por estrés. Su mecanismo de acción es la inhibición de la bomba H⁺/K⁺-ATP-asa de las células parietales, lo que bloquea la secreción ácida. Se metabolizan en el hígado a través del citocromo CYP450.

Una consecuencia de la inhibición de la secreción de ácido es el aumento en los niveles circulantes de gastrina, lo que se observa en los tres primeros meses de tratamiento con IBP. La gastrina estimula la secreción de ácido por parte de las células parietales y estimula la liberación de histamina por las células tipo enterocromafines, lo que a su vez también estimula la secreción ácida. Experimentos con ratas señalaron que la supresión ácida prolongada generaba una hiperplasia de estas células y tumores carcinoides, pero en los roedores, estas células constituyen el 65% de las células gástricas endocrinas, mientras que en los seres humanos, sólo el 35%. De los pacientes tratados con IBP, el 10% al 30% presentan hiperplasia de las células tipo enterocromafines, especialmente si coexiste la infección por *H. pylori*. Sin embargo, no se describieron tumores carcinoides en pacientes tratados con IBP por largo tiempo, tal vez por la diferente proporción de las poblaciones celulares mencionada antes.

Los autores consideran que el uso prolongado de IBP no es un factor de riesgo para la aparición de tumores carcinoides gástricos o neoplasias de células tipo enterocromafines.

El tratamiento prolongado con IBP se ha asociado con la aparición de pólipos glandulares fúndicos (PGF), que son frecuentes en los portadores de la poliposis adenomatosa familiar (PAF), pero también pueden aparecer esporádicamente. A nivel histológico, están compuestos por glándulas dilatadas recubiertas por células normales de la mucosa oxíntica, son habitualmente múltiples y se localizan en el cuerpo y el fundus del estómago. Se ha descrito su aparición luego de 12 meses de tratamiento con IBP y su regresión después de interrumpido éste. Su etiología se desconoce, pero se menciona el posible papel de mutaciones en el gen de la betacatenina. No se sabe con certeza si la administración de IBP aumenta el riesgo de displasia en la PAF (aunque se describió en una población pediátrica).

Según los autores, la presencia de PGF en pacientes bajo tratamiento con IBP no es indicación de exéresis o seguimiento, salvo en los casos de PAF.

En cuanto a la relación entre los IBP y el cáncer gástrico, primero se había postulado que la hipergastrinemia sería un factor de riesgo, ya que tiene un efecto trófico sobre la mucosa gastrointestinal y ha sido asociada con carcinoides gástricos y colónicos; pero, por otro lado, los pacientes con anemia perniciosa también parecen tener mayor riesgo de adenocarcinoma gástrico; en estos casos no está claro si el riesgo se relaciona con la hipergastrinemia o con la gastritis crónica atrófica asociada. De hecho, entidades caracterizadas por hipergastrinemia (síndrome de Zollinger-Ellison o vagotomía) no conllevan un riesgo aumentado del adenocarcinoma, mientras que otras con hipogastrinemia (antrectomía), sí.

También se ha discutido la interacción entre los IBP y *H. pylori* en relación con la gastritis crónica atrófica y el adenocarcinoma gástrico. Este agente ha sido clasificado como

carcinógeno por la Organización Mundial de la Salud sobre la base de que la inflamación crónica que produce puede generar gastritis atrófica y metaplasia intestinal, las que aumentan el riesgo de cáncer gástrico. *Helicobacter pylori* suele colonizar la mucosa antral, donde la metaplasia intestinal no se relaciona con cáncer; pero cuando se inhibe la secreción ácida, *H. pylori* coloniza el cuerpo del estómago y provoca gastritis a ese nivel, más frecuente en pacientes colonizados y tratados con IBP. Ningún estudio de cohorte demostró un riesgo aumentado de cáncer gástrico en los pacientes con *H. pylori* y baja producción de ácido, aunque sí se observa la progresión de la gastritis al cuerpo gástrico, lo que se relaciona con mayor riesgo. Es por estos hallazgos que se recomienda la erradicación de *H. pylori* en los pacientes que serán tratados durante largo tiempo con IBP (grado de recomendación B).

Además, se sugirió una interferencia de los IBP en el metabolismo de la vitamina C, que podría jugar un papel en el riesgo de aparición de cáncer gástrico. La vitamina C que se encuentra en el jugo gástrico proviene de la ingesta y está presente como ácido ascórbico, su forma antioxidante. Los IBP reducen su concentración y modificarían la relación entre las formas oxidante y antioxidante. Un estudio con 20 voluntarios sanos en el que se evaluó el efecto de 4 semanas de tratamiento con omeprazol sobre la concentración de vitamina C en el jugo gástrico, demostró que aumentaba los niveles de nitritos y reducía los de la vitamina, y esta relación podría incrementar el riesgo de cáncer; estos cambios fueron más notables en los portadores de *H. pylori*.

En resumen, debido a los datos existentes que señalan que la supresión ácida modifica la distribución de la gastritis atrófica en pacientes con *H. pylori*, lo que favorece el compromiso del cuerpo del estómago, y a su vez aumentaría el riesgo de metaplasia intestinal, y por ende, de adenocarcinoma gástrico, los autores recomiendan la erradicación de *H. pylori* en aquellos pacientes candidatos a tratamientos prolongados con IBP.

Se postula que el ácido clorhídrico juega un papel fundamental en la absorción intestinal de calcio, por lo que una alteración de sus niveles limitaría dicha absorción y provocaría un aumento en los niveles de parathormona, con una mayor resorción ósea y, así, mayor riesgo de fracturas. Sólo hay dos estudios aleatorizados y controlados acerca del efecto de los IBP sobre la absorción de calcio en seres humanos, y sus resultados son contradictorios.

Otros trabajos que investigaron la relación entre los IBP y las fracturas señalaron un leve aumento en el riesgo de fracturas de cadera, vertebrales o de muñeca, y algunos sugirieron que ese aumento sería proporcional al tiempo de tratamiento.

Sobre la base de los datos disponibles no se recomienda la profilaxis del deterioro óseo en pacientes tratados por tiempo prolongado con IBP, ni la interrupción de tratamientos antiácidos.

Entre los mecanismos de defensa del tracto gastrointestinal se cuenta la acidez gástrica; su disminución permite cambios en la flora microbiana y sobrecrecimiento bacteriano.

La diarrea es el evento adverso más frecuente de los IBP y la causa más frecuente de abandono de tratamiento, con una incidencia entre 3.7% y 4.1%. La diarrea podría asociarse con infecciones por *Salmonella*, *Campylobacter* o *Clostridium difficile*. Los dos primeros son sensibles a la acidez del medio, y el uso de IBP aumenta el riesgo de infección por ellos con un OR entre 1.7 y 11.7. Diversos estudios señalaron que el uso de IBP aumenta hasta 10 veces el riesgo de contraer diarrea por *Campylobacter*.

En el caso de *C. difficile*, las infecciones suelen producirse en pacientes internados y los factores de riesgo incluyen edad avanzada y el uso de antibióticos de amplio espectro. Una característica de *C. difficile* es que sus esporas, principal forma de transmisión, son resistentes al ácido, a diferencia de su forma vegetativa. Un estudio demostró que los IBP también

aumentan el riesgo de infección por este agente, con un OR de 2.5 (IC 95% 1.5-4.2).

En resumen, la diarrea es la causa más frecuente de interrupción del tratamiento con IBP, y puede hallarse alguna infección gastrointestinal asociada. En los pacientes internados, estos fármacos podrían contribuir a la colonización por *C. difficile*. Hacen falta más estudios para evaluar el riesgo real relacionado con el uso prolongado de IBP.

La supresión ácida gástrica puede favorecer el sobrecrecimiento bacteriano en el tracto gastrointestinal superior y la colonización del estómago. En pacientes con ventilación mecánica, esto podría predisponer a la aparición de neumonía.

Un trabajo que analizó el impacto de los IBP en el riesgo de neumonía extrahospitalaria, no halló ninguna relación en pacientes tratados con dosis no supresoras de ácido (incidencia de 0.6 por 100 personas-año), pero sí con dosis supresoras (2.45 por 100 personas-año). La duración del tratamiento no modificó el riesgo. Otro estudio de cohorte en pacientes internados con neumonía extrahospitalaria, señaló que la frecuencia de neumonía tenía un OR de 1.5 (IC 95% 1.3-1.7), sin relación con las dosis usadas de IBP.

En conclusión, el impacto de los IBP en la aparición de neumonía en la población general tiene una relevancia clínica menor, que no debiera modificar su uso.

La vitamina B12 se encuentra en los alimentos, y para su absorción se requieren el ácido y la pepsina. La disminución de la acidez gástrica podría interferir en este proceso. Esto se demostró en un estudio con 10 voluntarios sanos, 5 de los cuales recibieron 20 o 40 mg/d de omeprazol, y redujeron la absorción de 3.2% a 0.9% y de 3.4% a 0.4% ($p < 0.05$ en ambos), respectivamente. Otro estudio de casos y controles ($n = 109\ 844$) analizó pacientes que requirieron un suplemento intramuscular de vitamina B12 y señaló que esto se relacionó el uso previo de IBP y la supresión ácida gástrica.

Estas observaciones deberían ser confirmadas con trabajos prospectivos; mientras tanto, los autores no recomiendan la determinación de los niveles de vitamina B12 en los usuarios de IBP por periodos prolongados.

Recientemente se describieron 7 casos de hipomagnesemia en pacientes tratados con IBP, los que se resolvieron con la interrupción del fármaco. La homeostasis del magnesio depende del equilibrio entre su absorción intestinal y su excreción renal, y se regula mediante un sistema complejo de diversos genes y transportadores de cationes; el aumento del pH intestinal podría afectar la actividad de los canales involucrados. Estos mecanismos aún no están esclarecidos, pero el uso prolongado de IBP debería incluirse entre los diagnósticos diferenciales de hipomagnesemia, si bien en la práctica clínica éste parece ser un evento raro.

Los IBP son fármacos muy efectivos, pero han surgido preocupaciones en relación con su amplio uso. Si bien en animales se demostró su asociación con el cáncer gástrico, esto no ha sido así en seres humanos; no obstante, en los pacientes con *H. pylori*, el uso prolongado de IBP produce una gastritis atrófica con predominio del cuerpo del estómago, la cual se relaciona con metaplasia intestinal, y mayor riesgo de adenocarcinoma. Por ello se sugiere detectar y erradicar *H. pylori* en los candidatos a recibir tratamiento con IBP por largo plazo. En cuanto a los tumores carcinoides, también se señaló una asociación con los IBP en animales, pero no en seres humanos.

Si bien se comunicaron incrementos en el riesgo de fracturas, infecciones entéricas y neumonía con el uso prolongado de IBP, su baja frecuencia en grandes estudios de cohorte y la falta de estudios prospectivos, implican una relevancia clínica escasa.

13 - Hallan Deficiencias Alimentarias en Niños con una Dieta Libre de Gluten

Öhlund K, Olsson C, Hernel O, Öhlund I

Journal of Human Nutrition and Dietetics 23(3):294-300, Jun 2010

La enfermedad celíaca (EC) o enteropatía sensible al gluten es una de las enfermedades crónicas relacionadas con los alimentos más frecuentes en los niños europeos y estadounidenses, aunque puede aparecer a cualquier edad. Su incidencia está en aumento y su etiología no se ha dilucidado completamente. Si bien la susceptibilidad genética es un prerrequisito, la etiología de la EC es multifactorial e involucra una patogénesis inmunológica con similitudes con las enfermedades autoinmunitarias, aunque depende de la exposición al gluten.

La forma clásica de la EC provoca atrofia vellocitaria, hiperplasia de las criptas y aumento del número de linfocitos intraepiteliales en la mucosa del intestino delgado. El diagnóstico se confirma por biopsia. La dieta libre de gluten normaliza la mucosa del intestino delgado y alivia los síntomas. El único tratamiento eficaz de la EC es la adhesión de por vida a una dieta libre de gluten. En cambio, en ausencia de una dieta libre de gluten, aumenta el riesgo de malabsorción y desnutrición y de las complicaciones asociadas como los trastornos autoinmunitarios. Sin embargo, el tratamiento de por vida con una dieta libre de gluten (trigo, cebada y centeno) puede llevar a deficiencias en ciertos nutrientes como el hierro, la fibra y la vitamina B.

Señalan los autores que, según su conocimiento, pocos estudios evaluaron la calidad nutricional de la dieta libre de gluten en los niños, y que ninguno analizó la ingesta alimentaria. El objetivo principal de esta investigación fue evaluar la ingesta nutricional de los niños con EC que siguen una dieta libre de gluten y compararla con la de niños sanos que consumían una dieta normal con gluten.

Se incluyeron niños de entre 4 y 17 años con diagnóstico confirmado de EC y adhesión estricta a una dieta libre de gluten que aceptaron participar en un estudio de intervención sobre los efectos de los probióticos durante una prueba de provocación con gluten. Para el diagnóstico de EC se utilizaron los criterios de la *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*. La normalidad de los marcadores serológicos de EC avaló la adhesión a la dieta libre de gluten. Este estudio se basó en los registros alimentarios completados inicialmente antes de la administración de los probióticos.

La ingesta alimentaria se evaluó mediante un registro alimentario de 5 días en el que al menos un día debió ser de fin de semana. Veinticinco niños (18 mujeres y 7 varones) completaron los registros alimentarios y se incluyeron en el análisis. La ingesta calórica y la distribución e ingesta de fibra alimentaria se evaluaron con relación a las recomendaciones actuales (*Nordic Nutrition Recommendations* [NNR] 2004), mientras que la ingesta de hierro, magnesio, selenio, calcio, vitamina D, tiamina, riboflavina, vitamina B6, vitamina B12 y niacina se comparó con los requerimientos promedio (NNR 2004). La ingesta de proteínas se basó en la recomendación de una ingesta diaria mínima de 0.9 g/kg. Se realizaron mediciones antropométricas de peso y talla. Debido a que no se contó con información sobre el nivel de actividad física, se utilizaron los niveles de actividad física estándar (para las niñas 1.67 y para los varones 1.77).

El análisis estadístico se basó en la ingesta alimentaria de cada niño en relación con los requerimientos promedio específicos por edad. Los datos se presentaron como media y desviaciones estándar. Se realizó un análisis de regresión para determinar si la edad del niño se asoció significativamente con

la ingesta calórica y proteica informadas.

Trece de los 25 niños no cumplieron con la ingesta calórica recomendada y tuvieron una ingesta inferior a las recomendaciones de las NNR 2004. La ingesta calórica y proteica en relación con las recomendaciones expresadas en porcentajes disminuyó significativamente con la edad. La mayoría de los participantes con una baja ingesta calórica (12 de 13 niños) eran mayores de 10 años. La ingesta más alta informada fue un 31% superior a las recomendaciones, mientras que la más baja fue un 44% inferior. La ingesta promedio de carbohidratos, proteínas y grasas como porcentaje de las calorías cumplió con las recomendaciones. En cambio, la ingesta de sucrosa (14.7% de las calorías) y ácidos grasos saturados (14.5% de las calorías) fue superior a la recomendada, mientras que la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados (3.8% de las calorías) y fibra alimentaria (9.9% de las calorías) fue inferior a las recomendaciones. Ninguno de los 25 niños presentó una ingesta de ácidos grasos saturados inferior a las recomendaciones. En la mayoría de los casos, la ingesta de proteínas fue superior al mínimo recomendado de 0.9 g/kg. En sólo 4 niños, todos mayores de 11 años, la ingesta de proteínas fue inferior a las recomendaciones. La ingesta de magnesio y vitamina D fue inferior a los requerimientos promedio en 19 y 17 de 25 niños, respectivamente. Ninguno de los mayores de 12 años (n = 4) cumplieron con los requerimientos promedio de magnesio y vitamina D. La ingesta de selenio y tiamina fueron inferiores a los requerimientos promedio en 14 y 7 de 25 niños, respectivamente. En 8 participantes, la ingesta fue superior a los requerimientos promedio para todas las vitaminas y en 7 de 25, para los minerales. Ninguno de los niños tuvo una ingesta inferior a los requerimientos promedio para todas las vitaminas y minerales. La densidad de nutrientes de vitamina D, riboflavina, niacina, tiamina, magnesio y selenio fue inferior en los niños con EC en comparación con los niños sanos, mientras que con respecto al hierro y al calcio fue superior en los pacientes con EC.

Comentan los autores que los resultados de su estudio demuestran que los niños con EC con adhesión estricta a una dieta libre de gluten siguieron las mismas tendencias observadas en los niños sanos con respecto a una ingesta elevada de sucrosa y ácidos grasos saturados. En cambio, la ingesta de vitamina D, fibra y magnesio fue muy baja.

La ingesta alimentaria fue inapropiada con respecto a la calidad de los macronutrientes y a la cantidad de vitaminas y minerales, y 13 de 25 pacientes con EC no cumplieron con la ingesta calórica recomendada. La calidad de la dieta grasa fue insatisfactoria, con una ingesta promedio del 14.5% de ácidos grasos saturados y < 4% de ácidos grasos poliinsaturados. Estos hallazgos concuerdan con investigaciones previas en jóvenes.

En comparación con otros estudios, la ingesta de ácidos grasos saturados fue superior en esta investigación (14.5% con respecto a valores recomendados del 10% o menos). La calidad de los carbohidratos se caracterizó por una ingesta elevada de sucrosa y baja de fibra alimentaria. La ingesta baja de fibra es esperada debido a que los granos (que están excluidos de la dieta libre de gluten) son su fuente principal. Actualmente, se permite la inclusión de la avena no contaminada con trigo, cebada y centeno en la dieta libre de gluten, pero las investigaciones al respecto estaban en curso al momento de realizarse este estudio y los participantes la habían excluido de su dieta. La inclusión de la avena en las dietas libres de gluten permitirá el aporte de un mayor contenido de fibra.

La ingesta promedio de sucrosa superó el valor recomendado del 10% de las calorías. La ingesta de proteínas fue satisfactoria en todos los participantes, excepto en 4, en quienes fue inferior a las recomendaciones. Estos 4 niños también tuvieron una baja ingesta calórica. La ingesta de selenio, magnesio y vitamina D fue inferior a las recomendaciones en más de la mitad de los participantes.

La ingesta baja de vitamina D y selenio concuerda con lo encontrado en niños sanos. La deficiencia de magnesio se informó previamente en niños con EC bajo una dieta libre en gluten. Esta deficiencia puede provocar retraso del crecimiento, disfunción cardiovascular y trastornos conductuales. El magnesio se encuentra principalmente en los productos lácteos, el pan, la carne, las aves, el pescado y los huevos. El pan contribuye con el 12% de la ingesta diaria de magnesio en una dieta normal y el pan libre de gluten contiene aproximadamente un 80% menos de magnesio que el común.

En conclusión, los niños con EC que tienen una dieta libre de gluten mostraron las mismas tendencias que los niños sanos con dieta normal en cuanto a la ingesta de nutrientes, tales como un aumento en el consumo de ácidos grasos saturados y sucrosa, y una ingesta baja de fibra, vitamina D y magnesio. Es más, los niños y adolescentes con EC bajo una dieta libre de gluten consumieron una cantidad aun más elevada de ácidos grasos saturados y sucrosa e inferior de fibras en comparación con los niños sanos con una dieta normal. Una dieta libre de gluten con carencias nutricionales puede asociarse con una ingesta calórica baja.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/115347

14 - Describen los Métodos Diagnósticos para Reconocer Vólvulos Intestinales y Colónicos

Lepage-Saucier M, Tang A, Lepanto L y colaboradores

European Journal of Radiology 74(1):60-66, Abr 2010

El vólvulo es una afección que compromete a niños y adultos. Se señala que el vólvulo de intestino delgado (VID) representa del 20% al 35% de los casos de obstrucción de esa porción del tubo digestivo en Asia y África. La fisiopatología del VID difiere de la del vólvulo colónico, dado que el VID se asocia con torsión intestinal sobre el mesenterio dorsal, mientras que la afección colónica involucra segmentos móviles del intestino grueso.

Entre los factores congénitos vinculados con un mayor riesgo de vólvulo se incluyen las anomalías en la fijación o rotación y el dolico sigma. En cambio, entre las variables adquiridas relacionadas con esta afección se citan la constipación, las adherencias, los tumores intraperitoneales, el embarazo y el uso de laxantes.

Debido a que los síntomas del vólvulo son inespecíficos (dolor abdominal agudo o recurrente, distensión, vómitos, sepsis), los métodos por imágenes resultan de utilidad para fines diagnósticos.

Aunque la radiología convencional, la radioscopia y la ecografía se utilizan para el diagnóstico de la enfermedad, la tomografía computarizada multidetector con contraste intravenoso es el método de elección para evaluar los procesos abdominales agudos obstructivos.

La radiografía abdominal es inespecífica, aunque puede observarse dilatación gástrica e intestinal en forma proximal a la obstrucción. En relación con la radioscopia, puede emplearse en pacientes pediátricos en quienes se sospecha la presentación de rotación anormal. Entre las manifestaciones radiológicas que permiten sospechar el diagnóstico de vólvulo se mencionan el descenso del ángulo de Treitz, la visualización de la unión duodenoyeyunal en la línea media o en el hemiabdomen derecho y el llamado "signo del sacacorchos".

En otro orden, la ecografía en pacientes pediátricos con vólvulo se caracteriza por una imagen en remolino, atribuida a la superposición de la vena mesentérica superior y del mesenterio sobre la arteria mesentérica superior. Por otra

parte, se han descrito signos en la tomografía computarizada que se vinculan con una elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico del VID (múltiples puntos de transición, signos del remolino, puntos de transición situados a no más de 7 cm de la columna vertebral en un plano anteroposterior).

Se describen tres subtipos de vólvulo cecal, que se diferencian por la presencia ya sea de rotación cecal a lo largo del eje longitudinal del colon, o bien por plegamiento cecal hacia el centro del abdomen o por la combinación de ambas alteraciones. Esta afección se diagnostica mediante el uso de radiología convencional en alrededor del 70% de los casos. En las imágenes puede observarse distensión del ciego, el cual adopta una morfología en "grano de café", con el hallazgo de distensión o contenido líquido en el intestino delgado. En estos pacientes, se verifica en la tomografía computarizada la presencia de obstrucción y distensión cecal, con un punto de transición entre las asas aferentes y eferentes, las cuales se encuentran colapsadas en ambos casos.

En relación con el vólvulo sigmoideo, en la radiografía convencional es posible identificar distensión de este segmento del colon, con adelgazamiento de las haustras y una configuración en "grano de café" o en forma de "U" invertida. En el examen radioscópico puede advertirse un engrosamiento de la pared sigmoidea o bien una reducción abrupta del calibre con un punto de transición, lo que le ha valido la denominación de "signo del as de espadas".

En personas con vólvulo sigmoideo, la tomografía computarizada ofrece imágenes que se asemejan a las descritas para la forma cecal de la enfermedad. Se describen tanto el punto de transición como la posibilidad de demostrar la presencia de la torsión vascular.

Los investigadores agregan que el vólvulo del colon transversal representa sólo el 2% a 4% de las formas de la enfermedad, mientras que el vólvulo del ángulo esplénico sólo constituye menos del 1% de los casos.

Las complicaciones del vólvulo son potencialmente graves y se asocian con repercusiones tanto en el pronóstico como en el tratamiento, por lo cual se hace hincapié en la necesidad de su diagnóstico precoz. Estas complicaciones son la consecuencia de la isquemia y la perforación y se vinculan con la aparición en las imágenes de edema parietal, disminución del refuerzo con contraste, presencia de líquido libre, hemorragia de la pared intestinal, neumatosis y peritonitis.

El tratamiento varía en función del tipo de vólvulo. Mientras que la presencia de rotación anómala en los lactantes puede corregirse por medio de la cirugía de Ladd, los VID sólo pueden tratarse mediante una intervención quirúrgica con reducción acompañada con resección o sin ella en función de la aparición de necrosis. La mortalidad asociada con el VID se estima en 10% a 35%. Del mismo modo, el tratamiento del vólvulo cecal es quirúrgico e incluye la cecopexia o la resección ileocecal con anastomosis primaria o secundaria. Mientras que la tasa de recurrencia es del 14%, el índice de letalidad oscila entre el 5% y el 22%.

En cambio, el vólvulo sigmoideo puede tratarse mediante colonoscopia, en especial en ancianos, en pacientes con comorbilidades o en sujetos asintomáticos, con una tasa de resultados favorables de 70% a 80%. Debido a la elevada proporción de recidivas, se recomienda en general una cirugía electiva posterior, dado que la tasa de mortalidad en presencia de necrosis supera el 50%.

El vólvulo constituye una emergencia gastrointestinal. Debido a que las manifestaciones clínicas son inespecíficas, la tomografía computarizada y las técnicas de reconstrucción por múltiples planos son importantes para el diagnóstico. El reconocimiento precoz de esta afección es esencial para evitar las complicaciones.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/115321

Contacto Directo con expertos

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

Médico o institución consultante
 Correo electrónico (e-mail).....
 Domicilio profesional
 C.P. Localidad País Teléfono
 desea consultar al Dr. lo siguiente:

.....

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

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

con autores distinguidos

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

TD N°	Título	Dirección
A	Analizan el Uso de Probióticos...	● Dr. E. M. M. F. Quigley, University College Cork Alimentary Pharmabiotic Centre Department of Medicine, Cork, Irlanda
1	La Pancreatitis Inducida por Drogas	● Dr. J. V. Mayerle. Ernst Moritz Arndt University Greifswald, Department of Medicine, 17475, Greifswald, Alemania
2	Efectos Adversos Gastrointestinales...	● Dr. G. Rogler. Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Visceral Medicine, University Hospital Zürich, CH-8091, Zurich, Suiza
3	El Seguimiento a Largo Plazo...	● Dr. W. Fischbach. University of Würzburg, D-63739, Würzburg, Alemania
4	El Papel de la Infección en la...	● Dr. E. M. El-Omar. Gastrointestinal Research Group, Division of Applied Medicine, Institute of Medical Sciences, Aberdeen University, AB25 2ZD, Foresterhill, Aberdeen, Reino Unido
5	El Tratamiento de la Obstrucción...	● Dr. Y. S. Cheng. Department of Radiology and Research Institute of Radiology, The Sixty Affiliated People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, 200072, Shanghai, China
6	Valor Diagnóstico y Asociaciones...	● Dr. R. M. Nisihara. Laboratory of Immunopathology, Federal University of Paraná, 82015-040, Curitiba, Paraná, Brasil
7	Análisis de las Diferencias...	● Dr. T. F. Imperiale. The Regenstrief Institute, Inc., IN 46202, Indianápolis, Indiana, EE.UU.
8	El Riesgo de Adenocarcinoma de Esófago...	● Dr. J. Lagergreen. Upper Gastrointestinal Research, Department of Molecular Medicine and Surgery, Karolinska Institutet, SE-171 76, Estocolmo, Suecia
9	La Resonancia Magnética con Difusión...	● Dr. B. Bakir. Institución: Department of Radiology, Istanbul University, Istanbul Medical School, 34390, Estambul, Turquía
10	Identifican Potenciales Biomarcadores...	● Dr. P. Correa. Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, TN 37232-0252, Nashville, Tennessee, EE.UU.
11	El Compromiso Local del Cáncer...	● Dr. X. M. Zhang. Department of Radiology, Thomas Jefferson University Hospital, PA 19107, Filadelfia, Pensilvania, EE.UU.
12	Efectos Adversos de los Inhibidores...	● Dr. F. Lodato. Dipartimento di Medicina Interna e Gastroenterologia, Policlinico Sant' Orsola-Malpighi, 40138, Bolonia, Italia
13	Hallan Deficiencias Alimentarias en Niños...	● Dr. I. Öhlund. Department of Clinical Sciences, Pediatric, Umea University, SE 901 87, Umea, Suecia
14	Describen los Métodos Diagnósticos...	● Dr. A. Tang. Département de radiologie, Hôpital Saint-Luc, Centre Hospitalier Universitaire de Montréal (CHUM), H2X 3J4, Montreal, Québec, Canadá

Autoevaluaciones de Lectura

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

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál de los siguientes fármacos ha resultado una causa inequívoca de pancreatitis?	A) La mesalazina. B) La azatioprina. C) La simvastatina. D) Todos ellos.
2	¿Cuál es el efecto adverso más preocupante de las tiopurinas?	A) Diarrea. B) Dolor abdominal. C) Hipertensión. D) Hepatotoxicidad.
3	¿Cuál es el tratamiento de elección para los linfomas gástricos MALT en estadio I?	A) La resección quirúrgica. B) La quimioterapia. C) La erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> . D) La combinación de quimioterapia y radioterapia.
4	¿Cuál de estos nutrientes se relaciona con mayor riesgo de enfermedad inflamatoria intestinal?	A) El consumo de pan integral. B) El consumo de frutas y verduras. C) La ingesta de azúcares refinados. D) Todas son correctas.
5	Señale la opción correcta con respecto a la influencia del diseño de la prótesis y la incidencia de perforación colónica:	A) Los stents con forma de tambor no se asocian con la perforación del colon. B) Con el uso de stents esofágicos en el colon no se observaron complicaciones. C) Los stents con extremos afilados se asocian con mayor frecuencia con el bloqueo por materia fecal. D) Los stents con extremos acampanados se asocian con la migración pero no con las perforaciones.
6	¿Cuál de los siguientes anticuerpos sugiere fuertemente la presencia de colitis ulcerosa?	A) IgA contra <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (ASCA). B) IgG contra <i>Saccharomyces cerevisiae</i> . C) Anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA). D) Todos ellos tienen el mismo significado diagnóstico.
7	¿Cuál de las siguientes recomendaciones no es avalada en las normativas de ambas organizaciones?	A) La sigmoidoscopia cada 5 años. B) La detección de sangre oculta en materia fecal anual. C) La colonoscopia virtual. D) La colonoscopia convencional cada 10 años.
8	Señale la opción correcta con respecto al efecto del tratamiento del reflujo gastroesofágico y la incidencia de cáncer esofágico y cardial.	A) Está demostrado que el tratamiento farmacológico del reflujo disminuye la incidencia de este cáncer. B) El tratamiento farmacológico aumenta la incidencia de este cáncer. C) La cirugía antirreflujo no disminuye la incidencia de cáncer. D) La cirugía antirreflujo está siempre indicada en los pacientes con riesgo de padecer un cáncer.

Respuestas Correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Todos ellos.	En todos los casos se produjeron nuevos episodios de pancreatitis con la reexposición a la droga, lo que confirma la causalidad.	D
2	Hepatotoxicidad.	Puede presentarse como aumento de las enzimas hepáticas o por cambios anatómicos del hígado. Estos últimos se manifiestan comúnmente luego de iniciado el tratamiento, y se desconoce si son reversibles o no.	D
3	La erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> .	Con la erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> se consigue, en general, la remisión completa de los linfomas gástricos MALT en estadio I.	C
4	La ingesta de azúcares refinados.	La relación entre el consumo de azúcares refinados y comidas rápidas con la enfermedad de Crohn se demostró en un estudio sueco de casos y controles, en el cual se observó también un efecto protector de productos como el pan integral y el café.	C
5	Los stents con forma de tambor no se asocian con la perforación del colon.	La forma de tambor parece ser la más adecuada para evitar la perforación del colon.	A
6	Anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos.	La presencia de ANCA con patrón periférico se asocia con una especificidad diagnóstica del 100% en los enfermos con colitis ulcerosa.	C
7	La colonoscopia virtual.	La colonoscopia es avalada por la organización conformada por la ACS-A5TF-ACR, no así por la USPSTF, que considera que no hay suficiente evidencia para su recomendación. Las demás recomendaciones son, en general, coincidentes.	C
8	La cirugía antirreflujo no disminuye la incidencia de cáncer.	En un estudio de cohorte realizado en Suecia se demostró que esta cirugía carece del efecto protector mencionado y que la exposición prolongada previa al reflujo fue suficiente para desencadenar el proceso carcinogénico.	C