

Novedades diagnósticas
Enfermedad pancreática
Afecciones gastroduodenales
Enfermedades esofágicas
Actualizaciones terapéuticas

Dirección, Fuentes científicas..... 3

Expertos invitados

Artículo inédito

A - Revisión acerca del enfoque de los tumores neuroendocrinos bien diferenciados
Diane Reidy-Lagunes4

Informes seleccionados

Reseñas destacadas

1 - Tratamiento de Pacientes con Pólipos Gástricos: Abordaje Endoscópico
Shaib Y, Rugge M, Genta R y colaboradores
Clinical Gastroenterology and Hepatology 11(11):1374-1384, Nov 20139

2 - La Esofagitis Eosinofílica y la Eosinofilia Esofágica con Respuesta a los Inhibidores de la Bomba de Protones Presentan Hallazgos Clínicos, Endoscópicos e Histológicos Similares
Moawad F, Schoepfer A, Wong R y colaboradores
Alimentary Pharmacology & Therapeutics 39(6):603-608, Mar 2014..... 12

3 - Actualización para Gastroenterólogos sobre los Trastornos Anorrectales
Bharucha A, Rao S
Gastroenterology 146(1):37-45, Ene 2014..... 13

4 - Rentabilidad de la Detección Sistemática y la Vigilancia de los Pacientes con Esófago de Barrett
Gordon L, Mayne G
Best Practice & Research in Clinical Gastroenterology 27(6):893-903, Dic 2013..... 15

5 - Empleo de Inhibidores de la Bomba de Protones y Riesgo de Internación Provocada por Neumonía Adquirida en la Comunidad
Fillion K, Chateau D, Dormuth C y colaboradores
Gut 63(4):552-558, Abr 2014 18

6 - Cirugía Laparoscópica para la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico
Schijven M, Gisbertz S, Berge Henegouwen M
Best Practice & Research in Clinical Gastroenterology 28(1):97-109, Feb 2014 19

Originales destacados

7 - Terapia con Ácido Ursodesoxicólico en Pacientes con Cirrosis Biliar Primaria
Alimentary pharmacology & therapeutics 38(7):794-803, Oct 2013 22

8 - Evolución a Largo Plazo de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico, en Relación con la Terapia Antirreflujo
Scandinavian Journal of Gastroenterology 48(11):1242-1248, Nov 2013 23

9 - Supervivencia en la Displasia de Alto Grado o el Adenocarcinoma Esofágico después de la Resección Endoscópica
Digestive and Liver Disease 45(12):1028-1033, Dic 2013 25

Contacto directo 28

Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas..... 29





Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Colección

Temas Maestros

Serie

Gastroenterología

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Dirección Científica
Graciela Salis

Comité de expertos

(en actualización)

Luis Boerr, Néstor Chopita, Luis Colombato, Ernesto Coria, Rodolfo Corti, Jorge Daruich, Bernardo Frider, Carlos González del Solar, Silvia Gutierrez, Alfredo Palazzo, Rodolfo Pedrana, Beatriz Ríos, Hugo Tanno, Rubén Terg, Miguel Ángel Valdovinos Díaz, Emilio Varela, Jorge Venturini, Bruno Zilberstein.

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)
Eliás N. Abdala, Miguel Allevato, Arturo Arrighi, Michel Batlouni, Pablo Bazerque, Rafael Castro del Olmo, Marcelo Corti, Carlos Crespo, Reinaldo Chacón, Juan C. Chachques, Blanca Diez, Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco, Germán Falke, Juan Gagliardi, J.G. de la Garza, Estela Giménez, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Rafael Hurtado, León Jaimovich, Miguel A. Largaña, Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Carlos Mautalén, José María Méndez Ribas, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Roberto Nicholson, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Eduardo Pro, María Esther Río de Gómez del Río, 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 Zuffardi.

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

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, por lo que se deslinda a Gador S.A. de toda responsabilidad al respecto. Trabajos Distinguidos/Trabalhos Destacados y Temas Maestros son marcas y procedimientos internacionalmente registrados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC). Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio sin previa autorización por escrito de SIIC.

 Información adicional en
www.siicsalud.com

 Artículo completo en
www.siic.info

Fuentes científicas

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

International Journal of Tissue Reactions-
Experimental and Clinical Aspects
Jornal Brasileiro de Transplantes (JBT)
Jornal de Pediatria
Journal of Clinical Gastroenterology
Journal of Clinical Investigation
Journal of Cystic Fibrosis
Journal of Diabetes and its Complications
Journal of Gastroenterology
Journal of Gastroenterology and Hepatology
Journal of Hepatology
Journal of Infectious Diseases
Journal of Internal Medicine
Journal of 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

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 Expertos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - Revisión acerca del enfoque de los tumores neuroendocrinos bien diferenciados

Updates on advanced well-differentiated neuroendocrine tumors

Diane Reidy-Lagunes

MD, MS, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Nueva York EE.UU.

Ed Wyluda, DO, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Nueva York EE.UU.

Acceda a este artículo en
siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Segunda edición, ampliada y corregida: 30/7/2012

Enviar correspondencia a: Diane Reidy-Lagunes, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, NY 10065, Nueva York, EE.UU.
reidyd@mskcc.org

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

Abstract

Well-differentiated neuroendocrine tumors (NETs) are uncommon malignancies consisting of both carcinoid and pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs). These tumors are usually associated with metastasis when diagnosed. Although prolonged survival is common, overall survival decreases substantially when a patient becomes symptomatic and when the tumor progresses on somatostatin analog therapy. While somatostatin analogs can help to treat symptomatology and slow tumor growth mainly in low grade tumors, there have been no proven long term treatments to effectively aid these patients. Recently, two phase III trials along with pre clinical studies have provided promising advancements, mainly in the treatment of pNETs. The emergence of targeted therapies consisting of vascular endothelial growth factor (VEGF), mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors and peptide receptor radiolabeled therapy (PRRT) have demonstrated modest efficacy but can result in non-trivial toxicities. In this review we will discuss recent trials and current therapies for well-differentiated NETs.

Key words: well-differentiated neuroendocrine tumors, pancreatic neuroendocrine tumor, carcinoid

Resumen

Los tumores neuroendocrinos bien diferenciados (TNE) son neoplasias malignas poco frecuentes que incluyen tanto los carcinoides como los tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEP). Estos tumores se asocian en general con metástasis en el momento del diagnóstico. Si bien la supervivencia prolongada es frecuente, la supervivencia global se reduce de manera acentuada cuando los pacientes presentan síntomas, así como cuando el tumor progresa pese a la terapia con análogos de la somatostatina. Aunque estos fármacos pueden contribuir a tratar la sintomatología y ralentizar el crecimiento tumoral, en especial en neoplasias de bajo grado, no se ha demostrado que el tratamiento a largo plazo sea eficaz en estos pacientes. Recientemente, los ensayos preclínicos y dos estudios en fase III han brindado avances promisorios, sobre todo en el tratamiento de los TNEP. La aparición de terapias dirigidas contra el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), los inhibidores de la diana de la rapamicina (mTOR) y el tratamiento con receptores de péptidos radiomarcados se ha asociado con eficacia moderada, pero pueden vincularse con toxicidad relevante. En esta revisión, discutiremos los ensayos recientes y las terapias actuales de los TNE bien diferenciados.

Palabras clave: tumores neuroendocrinos bien diferenciados, tumor neuroendocrino pancreático, carcinoides

Introducción

Los tumores neuroendocrinos (TNE) bien diferenciados son neoplasias poco frecuentes, en general de crecimiento lento, que en muchas ocasiones no se detectan hasta la aparición de metástasis. La supervivencia de los pacientes suele cuantificarse en años, incluso en presencia de enfermedad metastásica. Por primera vez en casi 30 años, en dos estudios en fase III se ha demostrado actividad terapéutica promisoriosa sobre los TNE pancreáticos. Asimismo, en diferentes estudios preclínicos se ha expandido nuestro conocimiento acerca de estas enfermedades infrecuentes.

Los TNE bien diferenciados se clasifican en tumores carcinoides (originados en el tracto aerodigestivo) o TNE pancreáticos (antes denominados carcinomas de células insulares). Se caracterizan por una evolución clínica variada, que a veces puede estratificarse según ciertos parámetros histopatológicos, como el grado citológico, la invasión vascular y el índice de proliferación (estimado por el índice mitótico y el marcador Ki67), el tamaño tumo-

ral, la presencia de metástasis y la actividad funcional.¹ El grado tumoral (bajo, intermedio, elevado) se correlaciona en particular con la supervivencia.^{2,3} Los tumores de bajo grado son morfológicamente diferentes de las variantes de alto grado: los TNE de alto grado se han vinculado con los agresivos carcinomas pulmonares de células pequeñas, se abordan de forma diferente a los otros tipos de TNE bien diferenciados y se tratan en general con quimioterapia basada en derivados del platino.⁴

La mitad de los TNE bien diferenciados son inactivos o no funcionales desde el punto de vista hormonal y los pacientes no presentan síntomas relacionados con la hiperproducción de hormonas. Ante la progresión de un TNE o la aparición de manifestaciones clínicas pese a la terapia con análogos de la somatostatina (octreotide, lanreotide), las opciones terapéuticas resultaban limitadas hasta hace pocos años. Los tratamientos tradicionales disponibles para la enfermedad avanzada, como la embolización de las arterias hepáticas y la quimioterapia sistémica, se asocian con eficacia limitada. Han surgido algunas tera-

pías dirigidas para los TNE, como los inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), la diana de la rapamicina de los mamíferos (mTOR) y el tratamiento con receptores de péptidos radiomarcados (TRPRM). Esta revisión se enfocará en estas nuevas terapias y en la información científica sobre los tratamientos dirigidos.

Actualizaciones recientes sobre la genética de los TNE

La falta de líneas celulares tumorales y de modelos preclínicos neuroendocrinos no permitía una adecuada interpretación de los procesos celulares que dan lugar a un TNE. Recientemente, Jiao y colaboradores emplearon la secuenciación genómica para explorar las bases genéticas de los TNE pancreáticos. Se secuenciaron 10 tumores no familiares y los genes más frecuentemente asociados con mutaciones fueron evaluados en otros 58 pacientes con un TNE pancreático. El 15% de estos enfermos presentaban mutaciones en los genes de la vía de la mTOR, junto con un 43% de casos de mutaciones en los genes *DAXX/ATR* y un 44% de casos en el gen *MEN1*.⁵ Las mutaciones en uno o ambos genes se asociaban con un mejor pronóstico.⁵ El descubrimiento de estas mutaciones podría emplearse como una potencial forma de estratificar el tratamiento de nuestros pacientes.⁵

Las imágenes de los receptores de somatostatina mediante gammagrafía

La gammagrafía se aplicó por primera vez a principios de la década de 1990 y el octreotide marcado con indio 111 (¹¹¹In-pentatreotide) se empleó de modo exitoso para localizar tumores primarios previamente indetectables o lesiones metastásicas.⁶ El papel de la gammagrafía con somatostatina ha sido puesto en duda recientemente, en términos de su capacidad para identificar la extensión de la enfermedad en comparación con la moderna tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética nuclear (RMN). En un estudio retrospectivo efectuado en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), se compararon las técnicas de imágenes por TC y RMN con la gammagrafía con somatostatina y la TC por emisión de fotón único (SPECT).⁷ Ninguno de los tumores reconocidos mediante SPECT con octreotide había pasado inadvertido en la TC o la RMN. En nueve de 64 pacientes se verificaron hallazgos anormales en la TC o la RMN que no se habían reconocido en las gammagrafías con octreotide; estas alteraciones resultaron compatibles con TNE en la revisión. Seis de los 107 pacientes con metástasis (6%), todos ellos con enfermedad diseminada en los tejidos blandos, tenían metástasis óseas asintomáticas identificadas en las gammagrafías con octreotide que no se visualizaban en la TC o la RMN. En forma global, se demostró que las gammagrafías con somatostatina no brindaban imágenes de los tumores de tejidos blandos tan adecuadas como la TC o la RMN.⁷

En la actualidad, la gammagrafía con análogos de la somatostatina se utiliza con frecuencia para evaluar la expresión relevante del receptor de somatostatina *in vivo* en muestras tumorales, con el fin de estimar la posibilidad de tratamiento con análogos de la somatostatina. En un reciente informe se demostró que la expresión del subtipo 2 de los receptores de somatostatina mediante gammagrafía con ¹¹¹In-pentatreotide se correlacionaba tanto con el nivel de captación del radiotrazador como con un mejor pronóstico.⁸ Estos resultados son destacables, dado que los TNE son a menudo isodensos con el parénquima

hepático normal, por lo que la TC convencional resulta de menor valor. La RMN o la TC trifásica podrían ser técnicas más adecuadas de diagnóstico por imágenes.

Tratamiento sistémico Análogos de la somatostatina

Alrededor del 80% de los tumores carcinoides expresan el receptor de somatostatina.⁹ El octreotide es un análogo sintético de la somatostatina formado por ocho aminoácidos, que se une con el receptor específico de esa hormona, pero se caracteriza por su mayor vida media. La forma más frecuente de administración es la inyección mensual intramuscular de una formulación de depósito de acción prolongada (LAR).¹⁰⁻¹² Se ha demostrado la estabilización de los TNE con la terapia con octreotide o una droga similar (lanreotide).^{13,14} No obstante, la regresión tumoral es extremadamente poco frecuente y se describe en menos del 5% de los pacientes.¹⁵⁻¹⁷ Estos fármacos son muy eficaces para tratar los síntomas hormonales inducidos por los TNE.

Los resultados positivos de la terapia con octreotide LAR fueron expuestos por Rinke y colaboradores en el grupo de estudio PROMID. En ese ensayo, 85 participantes con un nuevo diagnóstico de tumor carcinóide del intestino medio se dividieron de forma aleatoria para recibir ya sea 30 mg intramusculares mensuales de octreotide LAR o bien placebo. La mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión tumoral fue de 14.3 meses entre quienes recibieron octreotide en comparación con 6 meses en el grupo placebo, lo que sugiere que el fármaco podría desempeñar un papel en la reducción del efecto proliferativo del TNE.¹⁸ No se observaron diferencias en la supervivencia global. Dada la evolución variable y a veces indolente de los enfermos con tumores carcinoides, no se ha definido el momento óptimo para iniciar el tratamiento con un análogo de la somatostatina en sujetos asintomáticos.

Terapias dirigidas

Inhibidores de la diana mTOR (temsirolimus, everolimus). La mTOR es una serina-treonina quinasa que desempeña un papel central en la regulación de la función celular y constituye un mediador de distintas vías de señalización, incluidas las correspondientes al VEGF y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), ambos involucrados en forma decisiva en el crecimiento de los TNE. En un ensayo en fase II, 36 pacientes (21 casos de tumores carcinoides y 15 de tumores de células insulares) con progresión confirmada de la enfermedad fueron tratados con 25 mg semanales de temsirolimus (también denominado CCI779) por vía intravenosa, con una tasa de respuesta global del 5.6%.¹⁹ Estos resultados negativos difieren con los de otro estudio en fase II con un inhibidor diferente de la mTOR, el everolimus (también llamado RAD001). En este ensayo internacional en fase II (RADIANT-1 [RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors]) participaron 160 pacientes con enfermedad avanzada. Para los 115 individuos del primer estrato que recibieron 10 mg diarios de everolimus, la mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 9.7 meses y la tasa de respuesta global (TRG) se estimó en 9.6%.²⁰ En los participantes del segundo estrato (tratados con 10 mg diarios de everolimus y 30 mg de octreotide LAR cada 28 días) se observó una mediana de SLP de 16.7 meses con una TRG de 4%, por lo cual se infirió que la SLP constituía un parámetro más adecuado para la evaluación en comparación con la TRG. Aunque la SLP fue más prolongada en los sujetos

que recibieron tratamiento combinado (16.7 meses contra 9.7 meses), no se definió si la asociación de medicamentos influyó en esta diferencia dado que el estudio no fue aleatorizado.²⁰

El ensayo en fase III RADIANT-3 consistió en la evaluación de la monoterapia con 10 mg diarios de everolimus (n = 207) junto con el mejor tratamiento de apoyo (n = 203) en un total de 410 pacientes con un TNE progresivo. En el estudio se demostró un incremento significativo de 2.4 veces en la mediana de la SLP (11.0 meses contra 4.6 meses; *hazard ratio* = 0.35, intervalo de confianza del 95%: 0.27 a 0.45; p < 0.001).²¹ Los efectos adversos asociados con el everolimus consistieron especialmente en estomatitis (64%), eritema cutáneo (49%), diarrea (34%), astenia (31%) e infecciones con predominio de la vía aérea superior (23%).²¹ Se destaca la falta de precisión sobre la duración de estos efectos tóxicos. Por ejemplo, una diarrea de grado 2 con una mediana de duración de 3 días difiere mucho de un episodio con una mediana de 3 semanas de evolución. Los efectos adversos más frecuentes de grado 3 o 4 relacionados con el fármaco fueron la estomatitis (7%), la anemia (6%) y la hiperglucemia (5%).²¹

Los beneficios de la terapia molecular dirigida, y de los inhibidores de la mTOR en particular, aún son limitados en los tumores carcinoides, en contraposición con los TNE pancreáticos. El estudio RADIANT-2 fue un ensayo aleatorizado en el cual se comparó el uso de 10 mg diarios de everolimus en comparación con un placebo en 429 pacientes con tumor carcinóide progresivo. Las medianas de supervivencia se calcularon en 16.4 meses contra 11.3 meses.²² De todos modos, la SLP no alcanzó el criterio de valoración principal propuesto para ese parámetro, fundamentado en la revisión radiológica central, y la diferencia no fue estadísticamente significativa.²²

Inhibidores del VEGF

Los tumores carcinoides y otros TNE están altamente vascularizados y expresan VEGF en gran proporción.^{23,24} El bevacizumab fue evaluado en un ensayo en fase II en el cual 44 pacientes con un TNE avanzado o metastásico se dividieron de modo aleatorio para recibir ya sea este fármaco (15 mg/kg cada 3 semanas) o bien interferón pegilado alfa-2B. Se observó una tasa de respuesta parcial del 18% (4 casos sobre 22) en el grupo tratado con bevacizumab en comparación con 0% en el grupo que recibió interferón. A las 18 semanas, el 96% de los sujetos medicados con bevacizumab permanecía libre de progresión, en relación con el 68% de los pacientes tratados con interferón alfa-2B. La hipertensión de grado 3 o 4 se observó en el 53% de los participantes, con una prevalencia notablemente superior a lo informado en los estudios de referencia sobre cáncer de colon,²⁵ pulmón y mama (11% al 21%), pero fue controlada con facilidad con medicación antihipertensiva. Se destaca que el 40% de los participantes tratados con bevacizumab no presentaban signos de progresión de la enfermedad al comienzo del estudio.²⁶

El sunitinib es una molécula pequeña y multidirigida, que se administra por vía oral. El sunitinib bloquea el receptor de VEGF, así como el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas tipo beta y los oncogenes *KIT* y *RET*. En un estudio en fase II con 109 pacientes con un TNE avanzado, se indicaron 50 mg de sunitinib por 4 semanas, sucedidos de un intervalo de 2 semanas. Entre los sujetos con TNE pancreáticos, el 17% (11 casos sobre 66) lograron una respuesta parcial confirmada, en com-

paración con el 2% (1 paciente sobre 41) de los individuos con tumores carcinoides,²⁷ lo que pone nuevamente de manifiesto la diferencia en el beneficio terapéutico entre los tumores carcinoides y los TNE pancreáticos. El 25% de los participantes presentó astenia de grado 3 con la dosis de 50 mg.

Estos datos promisorios en fase II para los TNE pancreáticos motivaron un reciente ensayo en fase III, dirigido por Raymond y colaboradores, en el que se demostró que el maleato de sunitinib es una opción terapéutica emergente para esta enfermedad. Se dividieron 171 pacientes de forma aleatoria para recibir placebo o sunitinib (una dosis reducida de 37.5 mg diarios, dada la alta proporción de astenia de grado 3 en el estudio en fase II). El protocolo se interrumpió de modo anticipado en virtud de la seguridad, ya que se registró un mayor número de eventos en el grupo placebo. Se advierte que el estudio fue interrumpido antes del primer análisis interino preestablecido para la evaluación de la eficacia. La mediana de la SLP fue de 11.4 meses, en comparación con sólo 5.5 meses en el grupo placebo.²⁸ Los efectos adversos más comunes fueron el síndrome mano-pie (23%) y la hipertensión arterial (26%). Las reacciones adversas de grado 3 o 4 de mayor prevalencia incluyeron la neutropenia (12%) y la hipertensión arterial (10%). Al igual que en el estudio de tratamiento con everolimus, hubiera sido útil la documentación de la duración y la magnitud de estos efectos tóxicos para lograr su mejor interpretación. Si bien no se informaron estos datos, no se describieron diferencias en el índice de calidad de vida para el tratamiento con sunitinib.²⁸

Terapia con análogos radiomarcados de la somatostatina

En estudios unicéntricos se ha informado que la terapia con análogos de la somatostatina marcados con radionucleidos en pacientes con TNE avanzados y positivos para ¹¹¹In-octreotide se asocia con cierta eficacia y aceptable toxicidad. Se han usado diferentes radioisótopos unidos a un análogo de la somatostatina, incluidos el ¹¹¹In, el itrio 90 (⁹⁰Y) y el lutecio 177 (¹⁷⁷Lu). En los estudios con análogos de la somatostatina marcados con ⁹⁰Y, un emisor de partículas beta de alta energía, se han informado tasas de respuesta de hasta el 27%.^{29,30} En el ensayo multicéntrico europeo MAURITIUS se evaluó el uso de ⁹⁰Y-lanreotide en 39 pacientes con TNE. Se observaron regresiones tumorales menores en el 20% de los enfermos y un 44% de los participantes se mantuvo con enfermedad estable.³¹ Se desconoce si algunos de los pacientes no presentaron progresión como consecuencia de la historia natural de la enfermedad.³²

Se describió también un análisis de 504 sujetos con TNE metastásico que recibieron ¹⁷⁷Lu-octreotate.^{33,34} En el 2% de los casos se informó remisión completa, con remisión parcial en el 28% de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión fue de 40 meses en forma general; no obstante, sólo en el 43% de los participantes se había documentado progresión de la enfermedad antes del comienzo del tratamiento. Se observó toxicidad grave en el 3% de los enfermos que evolucionaron con síndrome mielodisplásico y leucemia, así como hepatotoxicidad transitoria y no mortal en dos pacientes. Los análogos radiomarcados de la somatostatina podrían resultar una opción promisoriosa como tratamiento activo. El nivel de actividad y toxicidad esperable para estos enfermos no se ha definido adecuadamente, por lo cual este abordaje aún se encuentra en investigación.

Quimioterapia convencional

No hay en la actualidad un papel definido con claridad para la quimioterapia convencional en los TNE metastásicos. En la bibliografía más antigua se señalaron altas tasas de respuesta para algunos esquemas de quimioterapia, si bien la mayor parte de los estudios no son confiables y no disponen de los estándares modernos de evaluación de la respuesta. Nuevamente, los TNE pancreáticos parecen presentar una mayor respuesta y la quimioterapia desempeña un papel muy reducido en los tumores carcinoides.

La quimioterapia en el tratamiento de los TNE pancreáticos

Uno de los primeros estudios aleatorizados sobre quimioterapia en los TNE pancreáticos fue el ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), en el cual 105 pacientes recibieron estreptozocina con doxorubicina, estreptozocina con fluorouracilo o monoterapia con clorozotocina. La tasa de respuesta informada fue de un destacado 69% para la combinación de estreptozocina y doxorubicina; sin embargo, en estudios más recientes que aplicaron criterios más objetivos no se reprodujeron esos resultados y las revisiones retrospectivas han sugerido una TRG del 16% de acuerdo con los criterios RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*).³⁵ La dacarbazina y la temozolomida (un compuesto emparentado de uso oral) representan agentes alquilantes que podría resultar activos en un subgrupo de pacientes con TNE pancreáticos. En un estudio ECOG en fase II con dacarbazina, se informó respuesta parcial o completa en 14 de 42 enfermos (33%).³⁶ En otros dos estudios se describieron menores índices de respuesta (16% y 8%) para el tratamiento con dacarbazina de sujetos con tumores carcinoides metastásicos.^{37,38} La toxicidad fue elevada en ambos estudios, con dos fallecimientos informados en el estudio ECOG.

Recientemente se ha estudiado la combinación de temozolomida y capecitabina. La TRG fue del 70% (21 de 30 pacientes), según los criterios RECIST, con una mediana de SLP de 18 meses.³⁹ Se recomienda la profilaxis para neumocistosis ya que se observa linfopenia y existen informes anecdóticos de casos de la enfermedad.

Quimioterapia para los tumores carcinoides

La respuesta a la temozolomida depende de la expresión deficiente de la metilguanina metil-transferasa (MGMT), lo que podría explicar la falta de beneficios de este tratamiento en algunos TNE y en los tumores carcinoides en particular. Kulke y colaboradores evaluaron de forma retrospectiva 76 pacientes tratados con esquemas basados en la temozolomida. Se observó respuesta radiográfica (definida por los criterios RECIST) en alrededor del 33% de los sujetos con TNE pancreáticos (11 de 35 enfermos), pero en ningún paciente con tumores carcinoides ($p < 0.001$). En 21 muestras disponibles, la ausencia completa de expresión del gen *MGMT* parecía definir a los pacientes con TNE que lograban beneficios significativos con la terapia con temozolomida (5 de 8 sujetos con TNE y ninguno de los 13 individuos con tumor carcinoides).⁴⁰

Si bien estos datos son convincentes, la determinación rutinaria de la expresión de *MGMT* para seleccionar a los pacientes tratables con temozolomida no constituye aún un abordaje estandarizado. Es razonable suponer que esta capacidad predictiva podría aplicarse también para la dacarbazina, dado que el mecanismo de acción es esencialmente el mismo.

La utilidad de la combinación de estreptozocina y 5-fluorouracilo o ciclofosfamida se evaluó en un estudio

ECOG con 118 pacientes con tumores carcinoides metastásicos. La tasa de respuesta fue similar para ambos grupos (33% y 26%, respectivamente), sin diferencias en la supervivencia global. Sin embargo, la toxicidad fue significativa (incluidas las náuseas y la nefrotoxicidad) y se consideró prohibitiva.⁴¹ En un estudio de seguimiento con dosis menores de estreptozocina y 5-fluorouracilo en comparación con la monoterapia con doxorubicina no se observaron diferencias en la supervivencia global.⁴² La combinación de cuatro fármacos (5-fluorouracilo, doxorubicina, ciclofosfamida y estreptozocina) en 56 pacientes con tumores carcinoides avanzados se asoció con una mediana de supervivencia global de sólo 11 meses.⁴³ Finalmente, en un estudio ECOG en fase II-III con 250 participantes con tumores carcinoides avanzados que recibieron 5-fluorouracilo ya sea en asociación con doxorubicina o bien estreptozocina, se informó una SLP de sólo 4.5 meses en el grupo que recibió doxorubicina y 5-fluorouracilo; un tercio de los sujetos medicados con estreptozocina evolucionaron con nefrotoxicidad.³⁸ En estos ensayos no pudo demostrarse de modo convincente un efecto relevante de los tratamientos combinados por sobre el uso de monoterapias en el enfoque de los tumores carcinoides y, en la opinión del autor, no deberían ofrecerse como esquema habitual para estos pacientes. La quimioterapia sistémica con un único fármaco para los tumores carcinoides se reservaría para los enfermos con producción hormonal excesiva no controlada o con progresión rápida o acentuada durante la observación.

Perspectivas futuras

Se definieron nuevas recomendaciones y normativas en el más reciente *National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor Clinical Trials Planning Meeting*. Entre las propuestas fundamentales se mencionan: (1) los futuros estudios que comparen los TNE pancreáticos y los tumores carcinoides deberían evaluarse por separado, al igual que la comparación con las neoplasias pobremente diferenciadas; (2) la SLP debería utilizarse como criterio de valoración de los ensayos con nuevos agentes terapéuticos; (3) los estudios por imágenes deberían efectuarse mediante técnicas de TC o RMN de múltiples fases.⁴⁴

Conclusiones

Los TNE bien diferenciados representan un desafío significativo debido a la heterogeneidad tumoral, los diversos niveles de agresividad y la falta de regímenes estandarizados y de normativas de tratamiento. El conocimiento de los mecanismos tumorales de señalización ha motivado el uso de fármacos promisorios, como el everolimus (inhibidor de la mTOR) y el sunitinib (inhibidor del VEGF). Ambos productos mejoraron la SLP cuando se los comparó con el placebo en estudios en fase III con pacientes con TNE pancreáticos progresivos y tuvieron actividad limitada contra los tumores carcinoides. Ambos fármacos se vinculan con toxicidad no despreciable que requiere ser considerada.

El esclarecimiento de las alteraciones genéticas que inciden sobre el fenotipo clínico representa un reto fundamental para identificar los pacientes que mantendrán una calidad activa de vida con sólo mínimo crecimiento tumoral, sin requerimientos de estos fármacos para el control de la enfermedad. Estos factores predictivos genómicos aún deben definirse. En individuos sintomáticos o en pacientes con enfermedad acentuada y progresiva, el uso de estas terapias dirigidas podría considerarse para el tratamiento de los TNE pancreáticos. La terapia con citotóxicos es más eficaz en los TNE pancreáticos, pero su

papel en los tumores carcinoides resulta aún limitado. La decisión acerca del tratamiento a utilizar se fundamenta

en las características del paciente, sus comorbilidades y el perfil de efectos adversos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
www.siicisalud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Autoevaluación del artículo

Los tumores carcinoides y otros tumores neuroendocrinos son altamente vascularizados y expresan factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) en gran proporción, por lo cual los antagonistas de esta molécula podrían ser útiles en el tratamiento.

¿Cuál de estos inhibidores del VEGF parece asociarse con beneficios clínicos en sujetos con tumores neuroendocrinos?

A, El bevacizumab; B, Las acuaporinas; C, La estreptozocina; D, El sunitinib; E, Todas son correctas.

Verifique su respuesta en www.siicisalud.com/dato/evaluaciones.php/124046

Cómo citar este artículo

Reidy-Lagunes D, Wyluda E. Revisión acerca del enfoque de los tumores neuroendocrinos bien diferenciados. *Temas Maestros Gastroenterología* 1(2):4-8, May 2014.

How to cite this article

Reidy-Lagunes D, Wyluda E. Updates on advanced well-differentiated neuroendocrine tumors. *Temas Maestros Gastroenterología* 1(2):4-8, May 2014.

Bibliografía

- Rindi G, D'Adda T, Froio E et al. Prognostic factors in gastrointestinal endocrine tumors. *Endocr Pathol* 18:145-9, 2007.
- Ferrone C, Tang L, Tomplinson J, et al editors. Pancreatic neuroendocrine tumors: Can the WHO staging system be simplified. ASCO, Chicago, 2007.
- Van Eeden S, Quadvlieg P, Babs G, et al. Classification of low-grade neuroendocrine tumors of midgut and unknown origin. *Hum Pathol* 33:1126-32, 2002.
- Moertel C, Kvols L, O'Connell M, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin: evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 68:227-32, 1991.
- Jiao Y, Shi C, Edil BH, de Wilde RF, Klimstra DS, Maitra A, et al. DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. *Science* 331(6021):1199-203, 2011.
- Lamberts S, Bakker W, Reubi J, Krenning E. Somatostatin-receptor imaging in the localization of endocrine tumors. *N Engl J Med* 323:1246-9, 1990.
- Reidy-Lagunes DL, Gollub M, Saltz L. Addition of octreotide functional imaging to cross-sectional computed tomography or magnetic resonance imaging for the detection of neuroendocrine tumors: Added value or an anachronism? *Journal of Clinical Oncology* 32:8559, 2010 (correspondence).
- Asnacios A, Courbon F, Rochoix P, et al. Indium-111-pentetreotide scintigraphy and somatostatin receptor subtype 2 expression: New prognostic factors for malignant well-differentiated endocrine tumors. *Journal of Clinical Oncology* 26(6):963-70, 2008.
- Reubi J, Kvols L, Waser B et al. Detection of somatostatin receptors in surgical and percutaneous needle biopsy samples of carcinoids and islet cell carcinomas. *Cancer Res* 50:5969-77, 1990.
- Kvols LK MC, O'Connell MJ, Schutt AJ, Rubin J, Hahn RG. Treatment of the malignant carcinoid syndrome: evaluation of a long-acting somatostatin analogue. *N Engl J Med* 315:663-6, 1986.
- Di Bartolomeo M, Bajetta E, Buzzoni R, et al. Clinical efficacy of octreotide in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors: a study by the Italian Trials in Medical Oncology Group. *Cancer* 77:402-8, 1996.
- Ruszniewski P, Ducreux M, Chayvialle J, et al. Treatment of the carcinoid syndrome with the long-acting somatostatin analogue lanreotide: a prospective study in 39 patients. *Gut* 39:279-83, 1996.
- Faiss S, Rath U, Mansmann U, et al. Drug therapy in metastatic neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Recent Results Cancer Res* 142:193-207, 1996.
- Weslin S, Janson E, Sundin A. High-dose treatment with a long-acting somatostatin analogue in patients with advanced midgut carcinoid tumors. *Eur J Endocrinol* 151(1):107-12, 2004.
- Arnold R, Benning R, Neuhaus C, et al. Gastroenteropancreatic endocrine tumours: effect of Sandostatin on tumour growth. *The German Sandostatin Study Group. Digestion* 54(Suppl. 1):72-5, 1993.
- Saltz L TB, Buckley M, et al. Octreotide as an antineoplastic agent in the treatment of functional and non-functional neuroendocrine tumors. *Cancer* 72:244-8, 1993.
- Ducreux M, Ruszniewski P, Chayvialle J, et al. The antitumoral effect of the long-acting somatostatin analog lanreotide in neuroendocrine tumors. *Am J Gastroenterol* 95:3276-81, 2000.
- Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 27(28):4656-63, 2009.
- Duran I, Kortmansky J, Singh D, et al. A phase II clinical and pharmacodynamic study trial of temsirolimus in advanced neuroendocrine tumors. *British Journal of Cancer* 95:1148-54, 2006.
- Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, Kvols LK, Rougier P, Ruszniewski P, et al. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J Clin Oncol* 28(1):69-76, 2010.
- Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus in advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 364(6):514-23, 2011.
- Yao JC, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, Hoersch D, Anthony LB, et al. Everolimus plus octreotide LAR (E+O) versus placebo plus octreotide LAR (P+O) in patients with advanced neuroendocrine tumors (NET): Updated results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial (RADIANT-2). *J of Clin Oncol* 29(Suppl. 4; abstr. 159), 2011.
- Terris B, Scoazec J, Rubbia L, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in digestive tumours. *Histopathology* 32:133-8, 1998.
- Phan A, Wang L, Xie K, et al., editors. Association of VEGF expression with poor prognosis among patients with low-grade neuroendocrine carcinoma. Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology, Atlanta, 2006.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotyn W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350(23):2335-42, 2004.
- Kulke M, Stuart K, Earle C, et al., editors. A phase II study of temozolomide and bevacizumab in patients with advanced neuroendocrine tumors. Proceedings ASCO, Atlanta, GA, 2006.
- Kulke M, Lenz H, Meropol N, et al. Results of a phase II study with sunitinib malate (SU11248) in patients with advanced neuroendocrine tumours. *European Journal Cancer*, 2005.
- Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 364(6):501-13, 2011.
- Waldherr C, Pless M, Maecke H, et al. The clinical value of [90Y-DOTA]-dPhe-Tyr-octreotide in the treatment of neuroendocrine tumours: a clinical phase II study. *Ann Oncol* 12:941-5, 2011.
- Waldherr C, Pless M, Maecke H, et al. Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq (90Y)-DOTATOC. *J Nucl Med* 43(5):610-6, 2002.
- Virgolini I, Britton K, Buscombe J, et al. 111In- and 90Y-DOTA-Lanreotide: Results and implications of the MAURITIUS trial. *J Nucl Med* 32(2):148-55, 2002.
- Valkema R, Pauwels S, Kvols L, et al. Survival and response after peptide receptor radionuclide therapy with [90Y-DOTA,Tyr3]octreotide in patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 36:147, 2006.
- Kwekkeboom D, Wouter W, De Herder B, et al. Treatment With the radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *Journal of Clinical Oncology* 26(13):2124-30, 2008.
- Kwekkeboom J, Teunissen J, Bakker WH ea. Treatment with the radiolabeled somatostatin analogue [177Lu-DOTA⁰,Tyr3]octreotate in patients with gastro-entero-pancreatic (GEP) tumors. *J Clin Oncol* 23:2754-62, 2005.
- Cheng P, Saltz L. Failure to confirm major objective antitumor activity for streptozocin and doxorubicin in the treatment of patients with advanced islet cell carcinoma. *Cancer* 86(6):944-8, 1999.
- Ramanathan R, Cnaan A, Hahn R, et al. Phase II trial of dacarbazine (DTIC) in advanced pancreatic islet cell carcinoma. Study of the Eastern Cooperative Oncology Group-E6282. *Ann Oncol* 12(8):1139-43, 2001.
- Bukowski R, Tangen C, Peterson R, et al. Phase II trial of dimethyltriazenoimidazole carboxamide in patients with metastatic carcinoid. A Southwest Oncology Group Study. *Cancer* 73:1505-8, 1994.
- Sun W, Lipsitz S, Catalano P, et al. Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. *J Clin Oncol* 23:4897-904, 2005.
- Strosberg JR, Fine RL, Choi J, Nasir A, Coppola D, Chen DT, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 117(2):268-75, 2011.
- Kulke M, Frauenhoffer C, Hooshmand D, Ryan P, et al, editors. Prediction of response to temozolomide (TMZ)-based therapy by loss of MGMT expression in patients with advanced neuroendocrine tumors (NET). Proceedings ASCO, Chicago, IL, 2007.
- Moertel C, Hanley J. Combination chemotherapy trials in metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome. *Cancer Clin Trials* 2:327-34, 1979.
- Engstrom P, Lavin P, Moertel CG ea. Streptozocin plus fluorouracil versus doxorubicin therapy for metastatic carcinoid tumor. *J Clin Oncol* 2(11):1255-59, 1984.
- Bukowski R, Johnson K, Peterson R, et al. A phase II trial of combination chemotherapy in patients with metastatic carcinoid tumors. A Southwest Oncology Group Study. *Cancer* 60(12):2891-5, 1987.
- Kulke MH, Siu LL, Tepper JE, Fisher G, Jaffe D, Haller DG, et al. Future Directions in the Treatment of Neuroendocrine Tumors: Consensus Report of the National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor Clinical Trials Planning Meeting. *J Clin Oncol*, Jan 24, 2011.

Temas Maestros Gastroenterología 1 (2014) 9-21

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 sobre la base de las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

1 - Tratamiento de Pacientes con Pólipos Gástricos: Abordaje Endoscópico

Shaib Y, Ruge M, Genta R y colaboradores

Baylor College of Medicine, Houston, EE.UU.

[Management of Gastric Polyps: An Endoscopy-Based Approach]

Clinical Gastroenterology and Hepatology 11(11):1374-1384, Nov 2013

Ante el hallazgo de un pólipo gástrico es necesario efectuar evaluaciones diagnósticas y planificar un tratamiento. El abordaje diagnóstico y terapéutico a aplicar diferirá según las características de la lesión. Hasta el momento no se cuenta con protocolos estandarizados suficientes que guíen la conducta a seguir según el tipo de pólipo hallado.

El hallazgo de un pólipo gástrico, es decir un crecimiento anormal de tejido que se proyecta desde la membrana mucosa, implica la necesidad de efectuar evaluaciones diagnósticas y planificar un tratamiento. La prevalencia de enfermedades gastroduodenales provocadas por *Helicobacter pylori* disminuyó durante las últimas décadas, lo cual coincidió con el empleo generalizado de inhibidores de la bomba de protones. Al mismo tiempo comenzó a indicarse la esofagogastroduodenoscopia (EGD), principalmente para evaluar la enfermedad por reflujo gastroesofágico y prevenir el adenocarcinoma asociado con el esófago de Barret.

Lo antedicho generó un cambio significativo de los hallazgos obtenidos mediante EGD. Por ejemplo, en los Estados Unidos aumentó la incidencia general de pólipos gástricos y se modificó la proporción relativa de los diferentes tipos de pólipos. El tipo de pólipo dominante es el de las glándulas fúndicas, en tanto que los pólipos hiperplásicos y adenomatosos asociados con gastritis provocada por *H. pylori* disminuyeron en frecuencia. Esto no tuvo lugar en Latinoamérica y en África, donde la infección por *H. pylori* y la gastritis crónica aún son frecuentes y subyace la aparición de pólipos.

Ante el hallazgo de un pólipo gástrico debe evaluarse la necesidad de extirparlo o analizarlo y también el esquema de evaluaciones de seguimiento a aplicar. La presente revisión se llevó a cabo con el objetivo de evaluar dichas cuestiones según el tipo de pólipo.

Pólipos de las glándulas fúndicas

Los pólipos de las glándulas fúndicas son los más frecuentes en la población occidental evaluada mediante EGD. En general, son múltiples y pequeños,

sésiles, lisos y blandos y con vasculatura densa. Su aparición se vincularía con el empleo de inhibidores de la bomba de protones y la supresión de la secreción ácida gástrica. Desde el punto de vista histológico, los pólipos de las glándulas fúndicas se asocian con la dilatación de las glándulas oxínticas y están revestidos por células parietales y mucosas planas. Una vez que la superficie del pólipo es erosionada, su apariencia puede simular una displasia.

El diagnóstico de pólipos de las glándulas fúndicas tiene lugar ante el hallazgo de pólipos múltiples y característicos en la porción oxíntica del estómago en los pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones. Ante dicho hallazgo será necesario tomar muestras representativas de uno o más pólipos. Los pólipos mayores de 1 cm deberán ser extirpados para confirmar el diagnóstico, ya que dicho tamaño es infrecuente. En estos casos no resulta apropiada la toma de una biopsia. No debe omitirse la exploración visual de todos los pólipos y la toma de muestras de las lesiones cuyo aspecto no coincide con el del resto de los pólipos. En presencia de lesiones mayores de 1 cm, ulceración o ubicación infrecuente se recomienda un abordaje terapéutico más intensivo.

Los pacientes con poliposis familiar generalmente son más jóvenes que los pacientes con pólipos de las glándulas fúndicas y pueden presentar lesiones en el antro gástrico. Si se observan pólipos gástricos asociados con adenomas duodenales es posible que el paciente presente un síndrome de poliposis familiar. En este caso es aconsejable realizar una exploración mediante colonoscopia. Los pólipos de las glándulas fúndicas son infrecuentes en presencia de infecciones por *H. pylori*. En ausencia de poliposis familiar se recomienda considerar la posibilidad de carcinoma gástrico. Ante el hallazgo de 20 o más pólipos o de pólipos mayores de 1 cm debería disminuirse o suspenderse el tratamiento farmacológico para evaluar la posibilidad de regresión de las lesiones. Si el abordaje quirúrgico no es una opción viable se recomienda considerar el tratamiento con diferentes inhibidores de la bomba de protones en dosis mínimas efectivas. Si el paciente no es hipersecretor y no presenta un gastrinoma ni síndrome de Zollinger–Ellison es recomendable suspender el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones y, de ser necesario, administrar un antagonista H₂.

Pólipos hiperplásicos

Los pólipos hiperplásicos resultan de la proliferación inflamatoria de las células foveolares gástricas y, en

los casos más prominentes, se denominan pólipos inflamatorios. La hiperproliferación de las células foveolares puede resultar en la aparición de hiperplasia foveolar polipoidea. Esta hiperplasia es frecuente en la mucosa gástrica adyacente a la anastomosis en pacientes con muñones resultantes de un abordaje de tipo Billroth I o II debido a la exposición al reflujo biliar continuo. También es posible la dilatación quística foveolar, lo cual puede resultar en gastritis quística poliposa. De todos modos, se recomienda nombrar dichas variantes como gastritis quística poliposa, ya que las diferentes denominaciones pueden generar confusiones. En general, los pólipos hiperplásicos gástricos se asocian con atrofia mucosa provocada por *H. pylori* o procesos autoinmunitarios. No obstante, cada vez es más creciente el hallazgo de lesiones sin antecedentes de infección.

Los pólipos hiperplásicos se observan con una frecuencia similar en hombres y mujeres de una media de 66 años. La endoscopia permite encontrarlos en forma numerosa, principalmente en el antro. Su diámetro varía entre 0.5 y 1.5 cm y, en general, el aspecto es liso y redondeado. Las lesiones de mayor diámetro generalmente son lobuladas y pedunculadas y presentan erosiones superficiales que generan hemorragias crónicas y anemia. Es poco frecuente que los pólipos grandes causen obstrucción gástrica o que prolapsen a través del píloro. Es posible que los pólipos hiperplásicos sean generados por una respuesta hiperproliferativa ante la lesión tisular.

Los pólipos hiperplásicos pueden asociarse con mutaciones del gen *p53*, aberraciones cromosómicas e inestabilidad de microsátélites. La prevalencia de carcinoma asociado con este tipo de pólipo es menor del 2% y es especialmente elevada en presencia de pólipos mayores de 2 cm. El diagnóstico histopatológico se llevará a cabo mediante la tinción con hematoxilina-eosina. Si los pólipos miden menos de 1 cm es adecuado evaluar secciones representativas de cada pólipo. Los pólipos mayores pueden albergar procesos displásicos o carcinomas y deben analizarse con mayor profundidad. También puede ser de utilidad evaluar la presencia de *H. pylori*.

Todos los pólipos hiperplásicos mayores de 1 cm deben extirparse por completo. Esto se acompañará por la toma de muestras de la mucosa no afectada con el fin de evaluar la topografía y la gravedad de la gastritis y de la atrofia subyacente. En presencia de gastritis crónica atrófica es necesario evaluar su gravedad y extensión, para lo cual pueden emplearse los sistemas *Operative Link for Gastritis Assessment* (OLGA) u *Operative Link on Gastritis/Intestinal Metaplasia Assessment*. Los autores recomiendan aplicar un protocolo de siete biopsias distribuidas por la superficie gástrica. En presencia de infección por

H. pylori se recomienda su erradicación y seguimiento endoscópico o por otros medios. En pacientes que cursan los estadios OLGA III y IV es recomendable efectuar un seguimiento endoscópico a largo plazo.

Adenomas gástricos

Los adenomas, crecimientos epiteliales displásicos o neoplasias intraepiteliales son los pólipos neoplásicos gástricos más frecuentes. La incidencia de este tipo de lesión en los países industrializados occidentales es baja, en tanto que permanece elevada en regiones del Este asiático. La frecuencia de adenoma gástrico es similar en hombres y mujeres y mayor durante la sexta y la séptima décadas de la vida. Su apariencia endoscópica es lobulada y aterciopelada. Las lesiones son generalmente solitarias y se encuentran en el antro gástrico. Desde el punto de vista histológico, los adenomas gástricos surgen a partir de células displásicas, están compuestos por células epiteliales y se acompañan por atrofia, metaplasia intestinal e infección generada por *H. pylori*. Cuanto mayor es el tamaño del adenoma, mayor es la probabilidad de hallar un foco carcinomatoso. En estos casos, hasta el 30% de los pacientes presentan adenocarcinomas sincrónicos en otras regiones gástricas.

En general, los adenomas gástricos surgen en el contexto de una gastritis atrófica crónica. Más allá de extirpar los adenomas en forma completa, es necesario evaluar las características de la gastritis. Esto puede llevarse a cabo mediante protocolos de biopsia estandarizados y la aplicación de los sistemas de clasificación mencionados con anterioridad. Además, cualquier paciente con adenomas gástricos debe ser evaluado a largo plazo ya que dichas lesiones son neoplásicas. También deberá erradicarse *H. pylori*. Debido al potencial maligno de los adenomas gástricos, cada lesión debe evaluarse mediante secciones múltiples y tinciones especiales.

Tumores estromales gastrointestinales

Los tumores estromales gastrointestinales son proliferaciones de las células de Cajal o de sus precursores. Según lo estimado, el 40% al 60% de estos tumores se originan en el estómago. Su aparición es más frecuente en los varones y su ubicación preferencial es el fondo gástrico. La evaluación endoscópica permite observar lesiones submucosas circunscritas que pueden ulcerarse, sobre una mucosa gástrica generalmente normal. Dado que los tumores están cubiertos por mucosa normal, las biopsias no siempre son diagnósticas. Por este motivo, la biopsia más adecuada es por aspiración. Desde el punto de vista histológico, los tumores estromales gastrointestinales están conformados por agregados de células fusiformes alineadas en diferentes direcciones. Las características histológicas de estos tumores son útiles para predecir su comportamiento.

La mayoría de los tumores estromales gastrointestinales menores de 1 cm son asintomáticos. Al crecer pueden erosionarse, ulcerarse o comprimir otras estructuras, lo cual genera dolor, hemorragias



o ambos síntomas. Todos los tumores estromales gastrointestinales tienen potencial maligno. De hecho, hasta el 50% de los pacientes con tumores estromales gastrointestinales mayores de 2 cm presentan metástasis, generalmente hepáticas. El tratamiento recomendado para las lesiones de ese tamaño es la resección quirúrgica, en tanto que las lesiones más pequeñas pueden enuclearse por vía endoscópica, aunque esto disminuye el éxito del tratamiento. En presencia de metástasis y ante la imposibilidad de reseccionar el tumor o con el fin de aplicar una terapia neoadyuvante pueden administrarse inhibidores de la tirosina quinasa.

Las técnicas inmunohistoquímicas son fundamentales para el diagnóstico de los tumores estromales gastrointestinales, principalmente la detección de la mutación del protooncogén c-kit. Si el tumor no puede identificarse mediante las técnicas inmunohistoquímicas más utilizadas, es posible que se trate de un tumor del músculo liso o de origen neural. Tanto el tamaño tumoral como la cantidad de mitosis predicen el comportamiento del tumor, aunque el potencial maligno tiene lugar aun en tumores pequeños.

Pólipos fibroides inflamatorios

Los pólipos fibroides inflamatorios, o tumores de Vanek, representan el 0.1% de los pólipos gástricos. Son lesiones infrecuentes, firmes, solitarias, sésiles o pedunculadas y en general ulceradas. Desde el punto de vista histológico se caracterizan por la proliferación submucosa de células fusiformes, vasos pequeños e infiltrados inflamatorios con predominio eosinofílico sobre una mucosa gástrica generalmente normal. Dichas características resultan en la denominación errónea de los pólipos como granulomas eosinofílicos. Si bien se desconoce la patogénesis de estos tumores, es posible que tengan un origen dendrítico. La mayoría de los pólipos fibroides inflamatorios son asintomáticos, aunque si el tamaño es considerable pueden generar dolor abdominal, saciedad, anemia y obstrucción gástrica. La tinción inmunohistoquímica para el marcador endotelial CD31 es positiva, aunque en general no es necesaria para efectuar el diagnóstico.

Tumores neuroendocrinos gástricos o carcinoides

Los tumores neuroendocrinos o carcinoides derivan de las células de tipo enterocromafines, representan menos del 2% de las lesiones polipoideas gástricas y se clasifican en tres tipos. Los tumores de tipo I tiene lugar en el 70% a 80% de los casos y generan hipergastrinemia vinculada con gastritis atrófica, son más frecuentes en los pacientes ancianos y en las mujeres y se asocian con anemia perniciosa. Estos tumores son pequeños, se ubican en la mucosa oxíntica, tienden a ser múltiples y coexisten con hiperplasia de las células enterocromafines. Los tumores de tipo II son los menos frecuentes y secretan gastrina, lo cual resulta en hipergastrinemia.

En general son pequeños y se encuentran en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison o neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN-1). Los tumores neuroendocrinos de tipo III o esporádicos no se asocian con hipergastrinemia, en general son solitarios, surgen sobre una mucosa gástrica normal y no se acompañan por hiperplasia de las células de tipo enterocromafines. Su detección generalmente tiene lugar en presencia de síntomas vinculados con erosión mucosa y sangrado o metástasis, lo cual se observa en presencia de tumores mayores de 1.5 cm, con patrón de crecimiento infiltrativo, áreas de necrosis y pleomorfismo. El pronóstico de los pacientes con tumores neuroendocrinos de tipo III es desfavorable.

Los tumores de tipo I y de tipo II pueden ser removidos por vía endoscópica. Si los tumores de tipo I son numerosos y recurrentes, puede resultar apropiada la antrectomía y la consiguiente disminución de la producción de gastrina. En la actualidad se investiga el empleo de antagonistas de los receptores de gastrina. En presencia de tumores de tipo III el tratamiento de elección es el quirúrgico, seguido por la quimioterapia. Las técnicas de inmunohistoquímica resultan útiles para diagnosticar los tumores neuroendocrinos y pueden combinarse con el recuento de células proliferativas y la evaluación del estadio tumoral.

Tratamiento de los pólipos hallados mediante endoscopia

La mayoría de los pólipos son identificados en forma casual al realizar una endoscopia. En consecuencia, la obtención de información en el momento del procedimiento diagnóstico es importante. Esto incluye la toma de biopsias de uno o más pólipos ante la sospecha de pólipos de las glándulas fúndicas y la resección de los pólipos mayores de 1 cm. El aspecto atípico de los pólipos de las glándulas fúndicas implica la necesidad de tomar biopsias y descartar otro tipo de lesión. Si la apariencia no coincide con pólipos de las glándulas fúndicas es recomendable la extracción completa de cualquier lesión de 1 cm o mayor, o en su defecto, la toma de muestras. Ante la necesidad de polipectomía, deberá evaluarse si el abordaje será endoscópico o quirúrgico y prever la posibilidad de complicaciones como las hemorragias o la perforación. Luego de la resección de los pólipos es importante inspeccionar la mucosa gástrica y tomar biopsias del antro y del cuerpo gástrico con el fin de identificar la presencia de *H. pylori*, gastritis atrófica o hiperplasia neuroendocrina. La información disponible sobre el seguimiento a corto y largo plazo de los pacientes con pólipos gástricos es limitada. Es recomendable efectuar una exploración endoscópica de seguimiento con el fin de identificar la aparición de pólipos adicionales. Luego de la resección de los pólipos malignos o con un nivel elevado de displasia, el seguimiento deberá ser más frecuente.

2 - La Esofagitis Eosinofílica y la Eosinofilia Esofágica con Respuesta a los Inhibidores de la Bomba de Protones Presentan Hallazgos Clínicos, Endoscópicos e Histológicos Similares

Moawad F, Schoepfer A, Wong R y colaboradores

Walter Reed National Military Medical Center, Bethesda, EE.UU.

[Eosinophilic Oesophagitis and Proton Pump Inhibitor-Responsive Oesophageal Eosinophilia Have Similar Clinical, Endoscopic and Histological Findings]

Alimentary Pharmacology & Therapeutics 39(6):603-608, Mar 2014

Dado que la esofagitis eosinofílica y la eosinofilia esofágica con respuesta a los inhibidores de la bomba de protones resultan similares en términos clínicos, histológicos y endoscópicos, estas afecciones no pueden distinguirse entre sí sin una prueba terapéutica con estos antiácidos.

El hallazgo de eosinofilia densa en las biopsias esofágicas de pacientes con disfagia sugiere el diagnóstico de esofagitis eosinofílica (EE), reconocida en la actualidad como la causa más frecuente de disfagia en los adultos. Se requiere la administración de una prueba terapéutica con antiácidos antes de confirmar el diagnóstico de EE, debido a que la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) también puede asociarse con eosinofilia a nivel esofágico. Se admite que algunos individuos con fenotipo de EE pueden responder a la administración de inhibidores de la bomba de protones (IBP), por lo cual se describe eosinofilia esofágica con respuesta a IBP (EEIBP). No obstante, no se ha definido si la EEIBP es un subtipo de EE, un proceso asociado con la ERGE o bien una afección diferenciada de estas enfermedades. En el presente estudio, se llevó a cabo una comparación de las variables clínicas, demográficas, endoscópicas e histológicas de la EE y la EEIBP.

Pacientes y métodos

Se efectuó una revisión de dos bases de datos de Suiza. Se incluyeron todos los pacientes de al menos 18 años que fueron estratificados de acuerdo con el diagnóstico de EE (síntomas clínicos de disfunción esofágica, presencia de no menos de 15 eosinófilos por campo de gran aumento en la histología, y ausencia de respuesta a los IBP) o bien de EEIBP (síntomas clínicos similares, con menos de 15 eosinófilos por campo de gran aumento y reducción del 50% de las manifestaciones tras la administración de dos dosis diarias de IBP durante al menos seis semanas).

Para cada participante se obtuvo información demográfica (raza, edad, sexo), acerca de la presentación clínica (disfagia, sensación de impacto,

pirosis), duración de los síntomas, necesidad de dilatación y resultados de la endoscopia (anillos, placas, estenosis, esofagitis erosiva, anillos de Schatzki, surcos). En los casos en los que se disponía de los datos de la pehachimetría de 24 horas se definió como ERGE la presencia de un pH inferior a 4 durante más del 4.2% del tiempo de registro.

Todos los datos reunidos se procesaron con pruebas estadísticas específicas y se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Se incluyeron los datos de 103 pacientes, correspondientes a 63 casos de EE y 40 sujetos con EEIBP. La media de edad se estimó en 40.2 ± 12.9 años y el 75% de los participantes eran de sexo masculino. Las dos bases de datos incluidas en el análisis combinado presentaban niveles similares de distribución por sexo y raza, así como de proporción de pacientes con EEIBP. Todos los pacientes de la primera base de datos habían recibido dos dosis diarias de 40 mg de esomeprazol; los integrantes de la segunda base de datos habían recibido ese esquema en 26 casos, o bien dos dosis diarias de 40 mg de pantoprazol ($n = 13$).

En el análisis combinado de ambas cohortes no se advirtieron diferencias en las características demográficas de los pacientes con EE o EEIBP. Asimismo, en los 16 participantes con EEIBP en los que se había efectuado una pehachimetría de 24 horas, no se verificó la presencia de ERGE. Se agrega que la proporción de casos de disfagia, impactación o pirosis fue similar para ambos grupos. Del mismo modo, la duración de las manifestaciones clínicas fue comparable entre las dos afecciones.

Se reconoció que los individuos con EE se caracterizaban por una prevalencia significativamente menor de rinitis alérgica en comparación con los sujetos con EEIBP; no obstante, ambos grupos se caracterizaron por una proporción similar de comorbilidades como el asma, las alergias alimentarias y el eccema.

En relación con los resultados de la endoscopia, no se comprobaron diferencias significativas entre los pacientes con EE o EEIBP en términos de la presencia de anillos concéntricos, surcos longitudinales, placas blancas, estenosis, anillos de Schatzki, esofagitis erosiva o necesidad de dilatación. En la evaluación histológica, el recuento de eosinófilos en las biopsias de esófago proximal o distal no difirió entre los miembros de uno u otro grupo de pacientes.

Discusión

De acuerdo con los datos reunidos en este ensayo, la EE y la EEIBP no son distinguibles entre sí sin una prueba terapéutica con IBP, en términos de la similitud de los datos clínicos, endoscópicos e histológicos. Por otra parte, numerosos pacientes con sospecha de EE pueden responder a la terapia con IBP, por lo cual podría omitirse el uso de corticoides tópicos y de dietas específicas.



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

Si bien la administración de IBP no ha sido considerada como abordaje inicial de la EE en las primeras recomendaciones, una proporción importante de niños y adultos manifiestan mejoría de las manifestaciones clínicas con este tratamiento. Asimismo, se observa respuesta histológica más destacada ante la administración de estos fármacos en los sujetos con síntomas típicos de EE y hallazgos endoscópicos, así como en aquellos con elevada proporción de eosinófilos en las biopsias. No obstante, aún no se ha establecido si la EEIBP es una entidad que debe definirse desde el punto de vista clínico, histológico o ambos.

Aunque se ha informado respuesta clínica ante la indicación de IBP en personas con EE en numerosos estudios, algunos de esos protocolos se llevaron a cabo antes de la redacción de las más recientes normativas de consenso y pudieron incluir individuos con EEIBP. En ensayos recientes, cerca del 50% de los adultos con impactación alimentaria y eosinofilia intensa en las biopsias de esófago se caracterizaron por mejoría clínica con la administración de antiácidos. Se han demostrado resultados similares en la población pediátrica.

Por otra parte, en diversos modelos prospectivos se ha señalado la presencia de respuesta histológica en sujetos con sospecha de EE, en especial en ausencia de síntomas clásicos de reflujo, pruebas negativas de pedometría o ausencia de signos de esofagitis erosiva por endoscopia. Entre las teorías para explicar el proceso por el cual la eosinofilia esofágica responde a la indicación de IBP se cita que estos fármacos pueden mejorar la cicatrización de los pacientes con alteración de la barrera epitelial, con la subsecuente normalización de los espacios intercelulares y reducción de la permeabilidad a los alérgenos de los alimentos. Si bien esta hipótesis permitiría ubicar la EEIBP como una variante de la ERGE, no se ha definido el motivo por el cual los sujetos con exposición esofágica fisiológica al ácido experimentarían lesiones de esa magnitud.

En cambio, en otra teoría se atribuyen efectos antiinflamatorios a los IBP que parecen independientes de su acción antiácida. Estos fármacos han sido vinculados con actividad antagonista de moléculas como las interleuquinas 3 y 4, relacionadas con el reclutamiento de eosinófilos en el esófago, entre otras. En este modelo, los individuos con EEIBP constituirían un subgrupo de pacientes con EE que se caracterizaría por respuesta a los IBP.

Conclusiones

Dado que la EE y la EEIBP resultan similares en términos clínicos, histológicos y endoscópicos, estas afecciones no pueden distinguirse entre sí sin una prueba terapéutica con IBP. La realización de nuevos estudios permitiría diferenciar el motivo por el cual un subgrupo de enfermos con eosinofilia esofágica puede responder a la administración de estos fármacos.

3 - Actualización para Gastroenterólogos sobre los Trastornos Anorrectales

Bharucha A, Rao S

Mayo Clinic, Rochester, EE.UU.; Georgia Regents University, Augusta, EE.UU.

[An Update on Anorectal Disorders for Gastroenterologists]

Gastroenterology 146(1):37-45, Ene 2014

Las afecciones del piso pelviano incluyen los trastornos de la defecación y la incontinencia fecal. La presente revisión describe los avances más recientes sobre estos trastornos, que tienen una elevada prevalencia en la población general.

En la práctica clínica, los gastroenterólogos con frecuencia se encuentran con trastornos del piso pelviano, los cuales afectan a entre el 10% y el 15% de la población. La unidad anorrectal es un órgano complejo que colabora con los músculos del piso pelviano para preservar la continencia fecal y permitir la defecación. Una evaluación clínica cuidadosa es de vital importancia para el diagnóstico y el abordaje de los trastornos de la defecación y de la incontinencia fecal. Actualmente, nuevas herramientas diagnósticas proporcionan un entendimiento más acabado de la disfunción anorrectal y permiten la identificación de fenotipos en los trastornos de la defecación y en la incontinencia fecal.

Esta breve revisión describe los avances, los conceptos actuales y las controversias sobre el tema.

Avances en ciencias básicas

Recientemente se han descubierto nuevos datos acerca de la estructura del esfínter anal interno (EAI), de su tono e inervación. En monos, el EAI es más grueso que el recto y está organizado en pequeños cúmulos que contienen nervios y células intersticiales estrelladas de Cajal. Estas características morfológicas sugieren que dichas células en el EAI podrían actuar como células principales, más que como mediadores, de la transmisión neuromuscular.

Por otra parte, los nervios simpáticos son los que brindan el estímulo excitatorio primario al esfínter anal en los monos y en los seres humanos, pero no en ratones y conejos. Es posible que estas diferencias expliquen por qué algunas especies (ratones y conejos) que defecan con mayor frecuencia tienen menor inervación excitatoria simpática que otras (monos), que lo hacen con menor frecuencia.

Las opciones terapéuticas disponibles para restaurar la función del esfínter anal en los pacientes con lesiones del esfínter son limitadas. La reparación quirúrgica restaura la continencia a corto plazo, pero fracasa en el largo plazo. Recientemente, mediante bioingeniería de cocultivos de EAI humano se han creado cintas de músculo liso circulares a partir de neuronas entéricas fetales de ratón, las cuales parecen mantener su integridad y sus características funcionales luego de ser implantadas en ratones. No obstante, llevar estos hallazgos a la práctica clínica aún requiere la creación de cultivos autólogos en poblaciones de neuronas

entéricas humanas con el fin de minimizar reacciones inmunológicas, además de la elaboración de técnicas de implante específicas.

Trastornos de la defecación

En los pacientes con constipación crónica que no responde a los laxantes, las pruebas anorrectales son necesarias para identificar los trastornos de la defecación (TD). Estos trastornos pueden ser el resultado de alteraciones funcionales (disinergia anorrectal) o de alteraciones estructurales, las que pueden coexistir. Se trata de una condición bastante común, con una prevalencia de 22 por 100 000 personas/año.

Si bien parece haber algunos síntomas sugestivos, los cuestionarios de evaluación no logran distinguir los TD de otras causas de constipación crónica. No queda claro si con la anamnesis es posible discriminar apropiadamente los TD. En cuanto al examen físico, son pocos los médicos que suelen realizar una evaluación meticulosa del tono del esfínter anal y del piso pelviano mediante un examen rectal digital, aun en el caso de pacientes con constipación crónica. A pesar de su escasa aplicación, esta práctica parece ser razonablemente precisa, en comparación con la manometría, en la evaluación del tono anal y la evacuación con el fin de identificar disinergia. De todos modos, hacen falta estudios controlados para evaluar la utilidad práctica del examen digital.

La manometría anorrectal y la prueba de expulsión del balón rectal, seguidas de la defecografía con bario o por resonancia magnética, si fuera necesario, son los métodos diagnósticos recomendados en pacientes constipados cuando las modificaciones de la dieta y del estilo de vida y la terapia con laxantes no alcanzan resultados satisfactorios. Es posible arribar al diagnóstico de TD con relativa certeza en todo paciente con síntomas típicos, examen rectal digital compatible y resultado alterado en la prueba de expulsión del balón.

Hasta hace poco tiempo, la manometría anal se llevaba a cabo con sensores de infusión de agua o con sensores de presión de estado sólido. La reciente incorporación de catéteres de alta resolución brinda mediciones de mayor definición que los sistemas tradicionales. Los catéteres de alta resolución cuentan con 256 sensores de presión distribuidos circunferencialmente, los cuales brindan una gran definición de la morfología y de los defectos del esfínter.

Es de destacar que no existe un criterio único para el uso de los métodos disponibles para el diagnóstico de los TD. Un metanálisis con más de 7 500 pacientes con constipación crónica informó que la prevalencia de hallazgos sugestivos de defecación anormal varió desde un 14.9% por defecografía a un 47.7% por manometría, y a un 52.9% por ecografía. Estas observaciones enfatizan la heterogeneidad fenotípica de los TD y sugieren que aún es necesario perfeccionar los métodos diagnósticos para identificar estos trastornos.

En cuanto al manejo terapéutico, la defecación disinérgica debería ser abordada mediante terapia de

biorretroalimentación. Los protocolos considerados como más exitosos típicamente utilizan de cinco a seis sesiones de entrenamiento de 30 a 60 minutos cada una, espaciadas por dos semanas. Los objetivos de la terapia son: educar a los pacientes acerca de los trastornos de la defecación, coordinar el incremento de la presión intraabdominal con la relajación de los músculos del piso pelviano durante la evacuación, y practicar una defecación simulada con balón, bajo la guía del terapeuta. Aunque se ha demostrado la eficacia de la terapia de biorretroalimentación en centros de alta complejidad, aún se requieren más estudios sobre su eficacia en la práctica clínica. La habilidad y la experiencia del terapeuta son factores críticos para alcanzar una respuesta adecuada.

Otro método utilizado para tratar la constipación crónica es la estimulación del nervio sacro. Sin embargo, la información disponible hasta el momento es discordante respecto de su eficacia. Por lo tanto, aún son necesarios ensayos controlados a largo plazo con el fin de establecer el papel de este método en los TD, sobre todo en los pacientes que no responden a la terapia de biorretroalimentación.

Incontinencia fecal

La incontinencia fecal (IF) consiste en el pasaje incontrolado y recurrente de heces no asociado con una enfermedad diarreica temporal. En adultos no hospitalizados, la prevalencia es del 2.2% al 15.3%. Este trastorno afecta notablemente la calidad de vida de quien lo padece.

Las lesiones obstétricas parecen ser un factor de riesgo importante para esta afección; se ha sugerido que la cicatrización de una lesión del esfínter no suele acompañarse de una recuperación completa de su función. Sin embargo, en promedio, la IF comienza entre la quinta y la séptima décadas de la vida, lo que indica que otros factores, más allá de las lesiones obstétricas, deberían influir en su etiología. De hecho, datos extraídos de estudios llevados a cabo en la comunidad han demostrado que la diarrea y otras entidades, como la colecistectomía, el tabaquismo y el índice de masa corporal elevado, parecen ser factores de riesgo más importantes que los factores obstétricos en mujeres con IF de comienzo tardío. Las lesiones neurogénicas también pueden estar implicadas en la etiología de este trastorno.

Deben ponerse en práctica medidas conservadoras antes de llevar a cabo métodos diagnósticos más específicos, sobre todo en los adultos mayores y en aquellos con síntomas leves o con trastornos intestinales. En caso de ser necesario, pueden utilizarse la endoscopia, la manometría anorrectal y la prueba de expulsión del balón rectal. En pacientes seleccionados con presiones anales reducidas son útiles los estudios por imágenes y la electromiografía del esfínter anal.

Las medidas conservadoras incluyen modificaciones en la dieta (reducción del consumo de alimentos que puedan causar o agravar la diarrea), técnicas para mejorar la evacuación y suprimir la urgencia, y medicación antidiarreica (por ejemplo, loperamida). Si

bien este tipo de terapia beneficia a aproximadamente el 25% de los pacientes, siempre debe implementarse en primera instancia. Para aquellos que no responden a la terapia farmacológica, puede implementarse una terapia de biorretroalimentación destinada a mejorar la función del esfínter anal y la coordinación anorrectal.

En cuanto a las opciones quirúrgicas o mínimamente invasivas, aunque se sabe que las tasas de éxito disminuyen con el tiempo, la esfinteroplastia anal se reserva principalmente para las mujeres con IF posparto. Por otra parte, la estimulación del nervio sacro y la inyección submucosa de un agente que aumenta el volumen tisular (dextranómero en ácido hialurónico estabilizado) han sido aprobadas por la *Food and Drug Administration* estadounidense para el tratamiento de la IF.

La estimulación del nervio sacro se lleva a cabo en dos pasos: cuando los síntomas responden a la estimulación temporaria por tres semanas, el dispositivo se implanta en forma subcutánea y se pasa a una estimulación permanente. Si bien la información disponible avala la eficacia de este método, los datos derivan en su mayoría de estudios no controlados, por lo que aún se requieren más estudios para evaluar estos resultados.

Con respecto a la inyección submucosa de un agente que aumenta el volumen tisular, los resultados de los estudios llevados a cabo para evaluar la eficacia de esta técnica no son del todo concluyentes, por lo que también se requieren más ensayos sobre el tema.

Conclusiones

Los avances en ciencias básicas y en la creación de nuevas técnicas diagnósticas en seres humanos han permitido aumentar los conocimientos acerca de las disfunciones multifacéticas que contribuyen con los trastornos del piso pelviano.

Los TD son una causa frecuente de constipación crónica. Aunque los síntomas y el examen rectal digital son útiles para identificar este tipo de trastornos, las pruebas anorrectales son necesarias para confirmar el diagnóstico. Para lograr este objetivo, la manometría anorrectal y la prueba de expulsión del balón rectal suelen ser suficientes en la mayoría de los pacientes, aunque en algunos casos es necesario recurrir a la defecografía con bario o por resonancia magnética. El reentrenamiento del piso pelviano mediante terapia de biorretroalimentación constituye el principal tratamiento para el manejo de los TD.

La IF es un trastorno frecuente que afecta notablemente la calidad de vida. El abordaje de esta entidad recae principalmente en medidas conservadoras, reentrenamiento del piso pelviano mediante terapia de biorretroalimentación en pacientes que no responden a dichas medidas, y estimulación del nervio sacro u otras técnicas mínimamente invasivas en el caso de pacientes refractarios a la terapia farmacológica.

Para finalizar, los autores del presente trabajo destacan que, respecto de los TD, la comunidad científica debería priorizar el perfeccionamiento de los métodos diagnósticos, además de mejorar

la comprensión sobre los distintos fenotipos y su repercusión en la respuesta a la terapia. En el caso de la IF, se debería enfatizar la identificación de los síntomas y las probables causas con el fin de implementar una terapia específica. Asimismo, son necesarios futuros estudios para crear nuevas estrategias para el abordaje de ambos trastornos.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/141359

4 - Rentabilidad de la Detección Sistemática y la Vigilancia de los Pacientes con Esófago de Barrett

Gordon L. Mayne G

Griffith University, Australia

[Cost-Effectiveness of Barrett's Oesophagus Screening and Surveillance]

Best Practice & Research in Clinical Gastroenterology
27(6):893-903, Dic 2013

La detección sistemática y la vigilancia de los pacientes que presentan esófago de Barrett son estrategias potencialmente útiles para controlar y tratar el adenocarcinoma de esófago en forma adecuada. No obstante, hasta el momento no se cuenta con estudios que permitan obtener conclusiones definitivas sobre la rentabilidad de dichas estrategias.

Se estima que entre el 6% y el 14% de los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomática evaluados mediante endoscopia presentan esófago de Barrett (EB), es decir, un cambio metaplásico de la mucosa esofágica normal por un epitelio columnar que contiene células caliciformes. No obstante, el diagnóstico de EB no es adecuado debido a que en muchos casos es asintomático. El EB se clasifica en no displásico, displásico de bajo grado y displásico de alto grado. Dichos cuadros se observan en el 86%, el 10% y el 2% de los pacientes que presentan EB, respectivamente.

En la actualidad, todos los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico crónica son evaluados en forma sistemática para detectar la presencia de EB. Debido a la asociación entre el EB y el adenocarcinoma de esófago, los pacientes con EB son vigilados mediante endoscopia. El adenocarcinoma de esófago es agresivo, se asocia con una baja supervivencia a los cinco años y su incidencia aumentó durante las últimas décadas. Entre los factores de riesgo de adenocarcinoma de esófago se incluyen el hábito de fumar, la obesidad, el consumo de alcohol, la diabetes y los antecedentes familiares de adenocarcinoma de esófago. No obstante, el EB es el factor de riesgo más importante y el precursor del adenocarcinoma de esófago. De hecho, la presencia de EB aumenta unas 30 veces el riesgo de adenocarcinoma de esófago.

Lo antedicho permite suponer por qué muchos especialistas recomiendan la vigilancia endoscópica de los pacientes con EB. No obstante, la utilidad de la

vigilancia endoscópica es cuestionada, ya que la mayoría de los pacientes no presentarán adenocarcinoma de esófago con posterioridad. Además, el diagnóstico definitivo de displasia es dificultoso, aun ante la toma de muestras mediante biopsia. Hasta el momento no se cuenta con información fidedigna sobre la eficacia y los beneficios de la vigilancia endoscópica de los pacientes con EB. A esto se suma el costo económico de la detección sistemática y la vigilancia de dichos pacientes.

La presente revisión se llevó a cabo con el objetivo de evaluar las cuestiones económicas vinculadas con la detección sistemática del EB y la vigilancia endoscópica de los pacientes que lo presentan.

Cuestiones económicas

La presencia de cáncer esofágico se asocia con un nivel elevado de utilización de recursos de salud con el fin de controlar la enfermedad. En la actualidad no se cuenta con estudios sobre el costo del cáncer esofágico debido a las dificultades inherentes a la inclusión de una cantidad considerable de pacientes que cursan la enfermedad. En consecuencia, es necesario aplicar modelos de análisis económico con el fin de obtener información fidedigna y completa. Asimismo, es fundamental comprender las características prospectivas de la utilización de recursos vinculada con el adenocarcinoma de esófago o la displasia de alto grado de un modo que refleje la práctica clínica.

El costo del tratamiento de los pacientes con cáncer esofágico se modifica con el advenimiento de nuevas tecnologías. Si bien se desconocen los beneficios económicos de los programas de vigilancia de los pacientes con EB, existen estudios que indican el costo elevado de la esofagectomía y sus complicaciones potenciales. Según lo informado, el 24% de los pacientes que requieren dicha intervención quirúrgica presentan al menos una complicación significativa que prolonga la internación, con un promedio de estadía en el hospital de 15.5 días.

A diferencia de la esofagectomía, la ablación por radiofrecuencia y la resección endoscópica son prácticas que se efectúan en el día. No obstante, las intervenciones endoscópicas requieren diferentes procedimientos para completar el tratamiento y la vigilancia posterior de los pacientes. En pacientes con displasia de alto grado o adenocarcinoma de esófago en estadio T1, la disponibilidad de tratamientos endoscópicos menos invasivos que el abordaje quirúrgico convencional permitió disminuir la morbilidad y la mortalidad vinculadas con el tratamiento, así como su costo. Esto tiene consecuencias sobre las estrategias de detección temprana.

Los estudios sobre la rentabilidad del tratamiento de los pacientes con displasia de alto grado o adenocarcinoma de esófago son escasos. En la actualidad la tendencia es reemplazar la esofagectomía por abordajes endoscópicos o por la aplicación combinada de quimioterapia y radioterapia. Según los resultados obtenidos en un estudio reciente, la resección mucosa endoscópica de los tumores

en estadio T1 brinda un beneficio económico en comparación con la esofagectomía. Otros autores sugirieron la rentabilidad de la combinación de la ablación mediante radiofrecuencia y la resección mucosa endoscópica en pacientes con adenocarcinoma de esófago en estadio T1a durante un período de cinco años de seguimiento. Asimismo, en un estudio realizado en 2010 se concluyó que la ablación mediante radiofrecuencia es un abordaje rentable, aunque también se señaló la ausencia de datos concluyentes sobre la rentabilidad de la radiofrecuencia en pacientes con EB displásico de bajo grado, en comparación con la aplicación de una estrategia de vigilancia.

Evaluación económica de la detección sistemática y la vigilancia de los pacientes con EB

Las evaluaciones económicas completas sobre la rentabilidad de la detección sistemática y la vigilancia de los pacientes con EB incluyen la consideración del costo de las alternativas disponibles y de sus consecuencias sobre la salud. La efectividad es un indicador de años de vida ajustados por calidad (QALY [*quality-adjusted life years*]) o años de vida ganados. En general, las evaluaciones económicas se realizan mediante modelos que permitan extrapolar la información obtenida en estudios y análisis epidemiológicos. Una técnica de este tipo empleada con frecuencia es el modelo de Markov, en el cual una cohorte de individuos de una determinada edad es evaluada a medida que cambia su estado de salud según la aplicación de un tratamiento o la inclusión en un grupo de control. Tanto el estado de salud como la transición entre los diferentes estados determinan los QALY y el costo de la enfermedad. Dichos parámetros permiten estimar el índice incremental de rentabilidad (ICER [*incremental cost-effectiveness ratio*]). La consideración del límite correspondiente a la disposición para pagar permite definir la rentabilidad de una estrategia determinada en un sistema de salud. Una cuestión importante a la hora de realizar evaluaciones económicas es tener en cuenta la incertidumbre inherente a la aplicación y a la estructura de los modelos económicos. Esto puede llevarse a cabo mediante la consideración de distribuciones estadísticas en lugar de valores puntuales. La simulación de Monte Carlo puede ser útil para obtener resultados dentro de un intervalo de confianza del 95%. De esta manera puede llevarse a cabo un análisis de sensibilidad e identificar las áreas de incertidumbre y el nivel de estabilidad de los resultados.

¿Vale la pena la detección sistemática y la vigilancia de los pacientes con EB?

Existen criterios para definir la utilidad de un programa de detección sistemática elaborados por la Organización Mundial de la Salud que incluyen la disponibilidad de un tratamiento para la enfermedad, la existencia de recursos diagnósticos y terapéuticos y la aceptación del método por parte de la población, entre otros. En el caso del EB, no se cuenta con información que permita definir el cumplimiento de

dichos criterios. Según los resultados de una revisión, en la mayoría de los estudios se asumen datos que generan una subestimación de los ICER. Por ejemplo, en general no se consideran las consecuencias negativas sobre la calidad de vida de los pacientes que reciben el diagnóstico gracias a la detección sistemática. Tampoco se tienen en cuenta cuestiones de organización que permitan la aplicación del programa de detección sistemática. Los autores de dicha revisión concluyeron que no existen datos suficientes para recomendar la aplicación de programas de detección sistemática del EB en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Los resultados obtenidos en una revisión sistemática sobre la vigilancia endoscópica de los pacientes con EB fueron heterogéneos. Algunos estudios indicaron que la vigilancia tenía un costo elevado y no brindaba beneficios en comparación con la ausencia de vigilancia. En cambio, en otras investigaciones se halló un aumento de los QALY ganados. Asimismo, en algunos trabajos se sugirió la rentabilidad de la aplicación de una estrategia de vigilancia, en tanto que en otros estudios se concluyó que la vigilancia sólo es aceptable desde el punto de vista económico en presencia de determinadas condiciones. Los autores concluyeron que la calidad de la información disponible es limitada. Además, debe considerarse que existe una tendencia de mejoría de los índices de mortalidad vinculados con la esofagectomía. La práctica clínica también mejoró gracias a la disponibilidad de técnicas endoscópicas menos invasivas que disminuyen el costo del tratamiento. Finalmente, los autores destacan que en los estudios que arrojaron resultados favorables vinculados con la vigilancia se consideraron datos que favorecen dicho resultado como un índice elevado de progresión hacia el cáncer.

Limitaciones de la información disponible

Las limitaciones principales de la información disponible sobre la rentabilidad, la detección sistemática y la vigilancia de los pacientes con EB incluyen la ausencia de estudios aleatorizados y controlados que indiquen la eficacia de dichas estrategias y la disponibilidad limitada de estimaciones fidedignas efectuadas mediante modelos económicos.

La calidad de los análisis también se ve limitada por la falta de consideración de todos los aspectos vinculados con la incertidumbre de los resultados. Además, los métodos endoscópicos de evaluación sistemática y vigilancia no siempre son sistemáticos y reproducibles. Otra cuestión a considerar vinculada con la aplicación del programa de evaluación es la omisión de cuestiones organizativas que implican un costo, así como la posibilidad de aplicar el programa en diferentes contextos. Por último, la definición de EB puede variar según el país de evaluación, lo cual constituye una limitación adicional a la hora de analizar los hallazgos obtenidos en diferentes estudios.

Perspectivas futuras

La vigilancia de los pacientes de alto riesgo que presentan EB permitiría optimizar los beneficios y el

uso de recursos. No obstante, en la actualidad no se cuenta con biomarcadores moleculares específicos de EB. Esto podría deberse a la heterogeneidad molecular de los tumores, entre otros aspectos. Es posible que la disponibilidad de biomarcadores predictivos permita identificar los pacientes con riesgo mayor de progresión hacia el cáncer que requieren un nivel elevado de vigilancia y, al mismo tiempo, disminuir la intensidad de la vigilancia en pacientes con un nivel de riesgo más bajo para aumentar la rentabilidad de la estrategia. Los resultados de un análisis reciente indicaron la mejoría de la rentabilidad de la vigilancia al contar con un biomarcador hipotético que permitió diferenciar los pacientes según el riesgo de adenocarcinoma de esófago y aplicar una estrategia terapéutica apropiada. Una ventaja de la evaluación de biomarcadores es la posibilidad de analizar el riesgo en forma objetiva en lugar de estimarlo mediante la identificación de la displasia de bajo grado. De este modo se evita la heterogeneidad de la interpretación histopatológica y la dependencia de la toma de biopsias en el lugar correcto de la lesión. Es necesario contar con información que permita definir si la evaluación de biomarcadores resulta adecuada, eficaz y aceptable en el contexto de un programa de vigilancia de los pacientes con EB. También deberían tenerse en cuenta factores adicionales de riesgo como el sexo masculino, la presencia de esofagitis y la magnitud de la lesión. La evaluación del riesgo sobre la base de marcadores moleculares, clínicos y epidemiológicos será de utilidad con el fin de identificar la efectividad y la rentabilidad de las estrategias consideradas.

Hasta el momento no se cuenta con información concluyente sobre el resultado del tratamiento de los pacientes con displasia de bajo grado mediante ablación por radiofrecuencia. En este caso, el costo de la vigilancia aumentaría, ya que a la evaluación endoscópica se agrega la ablación por radiofrecuencia. Para mejorar la rentabilidad de la estrategia, los pacientes sometidos a ablación por radiofrecuencia deberían prescindir de las evaluaciones de seguimiento o ser vigilados con una frecuencia baja y en la actualidad no existen datos que permitan obtener conclusiones al respecto.

Conclusión

Las evaluaciones económicas permiten distribuir los recursos de salud de la manera más eficiente y minimizar los costos vinculados con una determinada práctica. De acuerdo con la información disponible hasta el momento sobre el potencial de malignización del EB en la población general o en la población incluida en programas de vigilancia, la aplicación de dichos programas a todos los pacientes con EB no displásico no sería rentable. No obstante, es necesario contar con estudios adicionales que permitan conocer las características de los pacientes de alto riesgo con el fin de aumentar la rentabilidad de la vigilancia endoscópica de las personas con EB.

5 - Empleo de Inhibidores de la Bomba de Protones y Riesgo de Internación Provocada por Neumonía Adquirida en la Comunidad

Filion K, Chateau D, Dormuth C y colaboradores

McGill University, Montreal, Canadá

[Proton Pump Inhibitors and the Risk of Hospitalisation for Community-Acquired Pneumonia: Replicated Cohort Studies with Meta-Analysis]

Gut 63(4):552-558, Abr 2014

Los resultados obtenidos de diferentes estudios indicaron un aumento del riesgo de internación vinculada con la neumonía adquirida en la comunidad en pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones. No obstante, dicha asociación se debería a la existencia de sesgos de confusión y protopáticos.

De acuerdo con los resultados obtenidos en diferentes estudios, existe una asociación entre el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) y el aumento del riesgo de neumonía. Esto se vincularía con el crecimiento bacteriano excesivo a nivel del estómago y el esófago, y el consiguiente riesgo de aspiración bacteriana. La prescripción de IBP en general tiene lugar en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). No obstante, los IBP también se administran para prevenir la aparición de úlcera y dispepsia en pacientes que reciben antiinflamatorios no esteroides (AINE). En este último caso, la probabilidad de ERGE es baja. En consecuencia, la evaluación de la cohorte de pacientes tratados con IBP en combinación con AINE puede ser de utilidad para conocer el efecto independiente de los IBP sobre el riesgo de internación vinculada con la neumonía adquirida en la comunidad.

En el presente estudio se evaluó el riesgo de internación asociada con la presencia de neumonía adquirida en la comunidad ante la prescripción de IBP a una cohorte de pacientes tratados con AINE, sin antecedente de exposición previa a inhibidores de la secreción ácida gástrica. En segundo lugar se evaluó la asociación entre el riesgo de hospitalización y la administración de antagonistas de los receptores histaminérgicos tipo 2 (H2RA), agentes menos potentes que los IBP en términos de protección gástrica. Esto permitió evaluar el efecto de la potencia de supresión ácida gástrica sobre el riesgo de internación vinculada con la presencia de neumonía adquirida en la comunidad. La hipótesis de los autores fue que el tratamiento con IBP y H2RA aumentaría la incidencia de hospitalización en comparación con la falta de tratamiento.

Pacientes y métodos

Los autores recurrieron a las bases de datos correspondientes a diferentes jurisdicciones en el marco de la *Canadian Network for Observational Drug Effect Studies* (CNODES). En cada jurisdicción se llevó a cabo un estudio retrospectivo de cohortes que incluyó a los individuos mayores de 40 años tratados con AINE durante al menos 28 días. La información de interés se correspondió con el tratamiento con IBP o H2RA en combinación con los AINE. El grupo control estuvo

integrado por los pacientes que no recibieron IBP o H2RA el mismo día que recibieron AINE. El criterio principal de valoración fue la internación vinculada con la presencia de neumonía adquirida en la comunidad durante los seis meses posteriores al inicio del tratamiento con AINE.

Resultados

El análisis se llevó a cabo a partir de 96 870 pacientes tratados con IBP y 4 141 634 pacientes no expuestos a dichos agentes. La población expuesta a los H2RA incluyó un total de 47 344 individuos, en tanto que 4 342 733 pacientes no recibieron H2RA. Los pacientes tratados con IBP tuvieron más probabilidades de ser mayores y de sexo femenino y de presentar más comorbilidades, en comparación con los sujetos no expuestos a los IBP. También se observó una asociación entre la prescripción de IBP y la probabilidad mayor de tener antecedentes de consumo de alcohol y de tabaquismo. Los pacientes expuestos tuvieron más probabilidades de haber recibido IBP durante los 7 a 12 meses anteriores al ingreso en la cohorte de estudio. La prescripción de IBP se asoció con un aumento de la probabilidad de vacunación contra influenza y neumonía. Las diferencias observadas entre los enfermos expuestos y no expuestos a los IBP coincidieron con las diferencias observadas según la exposición a los H2RA.

La incidencia de internación vinculada con la presencia de neumonía adquirida en la comunidad en presencia y ausencia de exposición a los IBP fue 0.17% y 0.12%, respectivamente. El análisis conjunto de la información correspondiente a todas las bases de datos indicó la ausencia de asociaciones entre la administración de IBP y la incidencia de internación vinculada con la presencia de neumonía adquirida en la comunidad. Los resultados obtenidos al considerar el tratamiento con H2RA fueron similares frente a lo observado al tener en cuenta la exposición a los IBP. La realización de un análisis de sensibilidad arrojó resultados similares en comparación con los obtenidos en el análisis principal.

Discusión

De acuerdo con los hallazgos de la investigación, entre los pacientes tratados con AINE, la administración de IBP no se asoció con el riesgo de internación vinculada con la presencia de neumonía adquirida en la comunidad. Tampoco se halló una asociación entre la administración de H2RA y la internación por dicha causa. Según los resultados obtenidos en otros estudios, el tratamiento con IBP se asoció con un aumento del riesgo de neumonía adquirida en la comunidad o intrahospitalaria. No obstante, el aumento del riesgo se vinculó principalmente con la aparición de neumonía adquirida en la comunidad. La probabilidad de neumonía aumentó tres veces ante una exposición al tratamiento de duración menor de siete días. En coincidencia, otros autores hallaron un aumento del riesgo de neumonía adquirida en la comunidad durante los primeros días de tratamiento con IBP. De todos modos, el aumento del riesgo de neumonía antes de

alcanzar el efecto completo de los IBP no sería real, sino que se vincularía con la aparición de signos tempranos e inespecíficos asociados con la ERGE. Además, la ERGE se relaciona con un aumento del riesgo de síntomas respiratorios y del pasaje del contenido gástrico al tracto respiratorio.

En un estudio reciente se halló que los pacientes tratados con IBP tienen un aumento del riesgo de presentar otras entidades clínicas no vinculadas con el uso de dichas drogas. No obstante, los resultados obtenidos en el presente estudio permiten sugerir que la asociación entre el tratamiento con IBP y la neumonía hallada en estudios anteriores se vincula con sesgos de confusión y protopáticos. El diseño del presente estudio permitió minimizar dichas limitaciones. Por último, los autores destacan que en un análisis retrospectivo sobre la asociación entre el tratamiento con el IBP esomeprazol y la neumonía adquirida en la comunidad no se hallaron diferencias entre los pacientes tratados con la droga o con placebo al considerar la aparición de la enfermedad.

Entre las limitaciones del presente estudio se destaca la disponibilidad de IBP y H2RA de venta libre cuyo empleo no se incluyó en las bases de datos consultadas. Además, la selección de los pacientes incluidos en el análisis podría limitar la generalización de los resultados. Por último, no se contó con información sobre el motivo de prescripción de los IBP.

Conclusión

No parece existir una asociación independiente entre el tratamiento con inhibidores de la secreción ácida gástrica y el riesgo de internación vinculada con la presencia de neumonía adquirida en la comunidad. En consecuencia, se aconseja no tener en cuenta la posibilidad de neumonía adquirida en la comunidad ante la necesidad de prescribir inhibidores de la secreción ácida gástrica.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resic.php/141357

6 - Cirugía Laparoscópica para la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico

Schijven M, Gisbertz S, Berge Henegouwen M

Academic Medical Centre, Amsterdam, Países Bajos

[Laparoscopic Surgery for Gastro-Esophageal Acid Reflux Disease]

Best Practice & Research in Clinical Gastroenterology
28(1):97-109, Feb 2014

Se revisa la información disponible sobre qué tipo de funduplicatura se asocia con un mayor alivio a largo plazo del reflujo ácido y una menor probabilidad de disfagia y otros síntomas surgidos luego del procedimiento en los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico.

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) constituye un problema de salud pública porque afecta la calidad de vida de los pacientes y por los gastos

que genera. Los síntomas principales son pirosis y regurgitación, seguidos por náuseas, disfagia, tos, laringitis, erosiones dentales y asma. Se estima que, en Occidente, hasta el 20% de las personas presenta pirosis, regurgitaciones o ambos intermitentemente.

El tratamiento de la ERGE depende de la gravedad de los síntomas y las características individuales. El tratamiento conservador comprende las modificaciones en el estilo de vida como la pérdida de peso, dejar de fumar y los cambios alimentarios como la ingesta de porciones pequeñas de comida y la reducción en el consumo de alcohol. Entre la terapia farmacológica se cuenta con los inhibidores de la bomba de protones (IBP) que están indicados ante la persistencia de los síntomas a pesar de las modificaciones en el estilo de vida. Las desventajas del tratamiento farmacológico a largo plazo son su costo y el riesgo de falta de adhesión a la terapéutica.

El tratamiento farmacológico se considera la terapia estándar inicial en los casos de ERGE, pero se estima que el 5% de las personas tienen una respuesta incompleta a los IBP. En los casos de fracaso del tratamiento farmacológico relacionado con el control inadecuado de los síntomas, los efectos adversos o la regurgitación grave no controlada con la supresión ácida, la cirugía antirreflujo debe considerarse como una opción válida. Los candidatos a la cirugía antirreflujo son los pacientes con enfermedad erosiva por reflujo evaluada en la endoscopia o el reflujo patológico con un índice de síntomas positivos durante la peachimetría de 24 horas, con una motilidad esofágica normal y respuesta incompleta a los IBP o insatisfechos con su uso.

En cuanto a los procedimientos quirúrgicos, el abordaje laparoscópico es la estrategia de elección para la ERGE. En comparación con la cirugía a cielo abierto, la laparoscopia permite la reducción de los días de internación, un mejor control del dolor con menos requerimientos de medicación, una recuperación posoperatoria rápida y mejores resultados cosméticos, tanto en los niños como en los adultos. No se documentaron diferencias a corto y largo plazo en el control del reflujo entre la funduplicatura a cielo abierto y la laparoscópica. Los resultados de un metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados que compararon la cirugía antirreflujo a cielo abierto y la laparoscópica indican que esta última constituye una alternativa eficaz y segura para la ERGE probada. El objetivo de la cirugía antirreflujo es lograr un control persistente de los síntomas, con mínimas molestias posoperatorias, como disfagia y meteorismo. Actualmente, la funduplicatura laparoscópica de Nissen (FLN) es la técnica quirúrgica realizada con más frecuencia para la ERGE. Las opciones quirúrgicas alternativas, como la funduplicatura laparoscópica de Toupet, demostraron un control del reflujo similar.

El objetivo de este artículo fue realizar una reseña de la información disponible sobre qué tipo de funduplicatura se asocia con un mayor alivio a largo plazo del reflujo ácido y una menor probabilidad de disfagia y otros síntomas surgidos luego del procedimiento.

Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, Embase, *Cochrane Database of Systematic Reviews* y *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL) de los últimos cinco años. La fecha de la última búsqueda fue el 23 de julio de 2013. En total, se identificaron 54 artículos pertinentes.

Resultados

Medicación o funduplicatura

Diversos estudios demostraron que hasta el 40% de los pacientes con pirosis tuvieron respuesta parcial o falta de respuesta al tratamiento con IBP una vez por día. Las principales causas del fracaso de los IBP son la poca adhesión al tratamiento, el reflujo residual, la pirosis funcional, las comorbilidades y los efectos adversos. Hay pruebas provenientes de 1 232 pacientes aleatorizados, de que la funduplicatura quirúrgica es más eficaz que el tratamiento farmacológico en la ERGE en los adultos, a corto y mediano plazo.

La revisión de la literatura indicó una tendencia mayor, aunque no significativa, sobre la superioridad de la cirugía a la terapia médica en la prevención del cáncer en el esófago de Barrett. En una investigación con 810 personas con ERGE se demostró que, entre los pacientes que requerían medicación a largo plazo para el control de los síntomas de ERGE, la cirugía brindó un mayor alivio de los síntomas, con una mejoría en la calidad de vida. En una revisión sistemática sobre rentabilidad, no se encontraron datos concluyentes en cuanto a la superioridad de la terapia con IBP sobre la cirugía laparoscópica.

Cirugía estándar

La funduplicatura para pacientes con obesidad grave (índice de masa corporal entre 25 y 30 kg/m² o más de 30 kg/m²) probablemente no es la mejor estrategia para el control de la ERGE. De todas las técnicas quirúrgicas, el *bypass* gástrico en Y de Roux, por sus propiedades restrictivas y malabsortivas, parece más promisorio. La banda gástrica ajustable tiene propiedades antirreflujo, especialmente a corto plazo; pero incrementa la presión del esfínter esofágico inferior y disminuye su relajación, lo cual se asocia con un incremento de trastornos en la peristalsis esofágica. Se observó que la banda gástrica empeora la ERGE y no se recomienda.

Laparoscopia en comparación con cirugía a cielo abierto

La funduplicatura laparoscópica se considera actualmente el enfoque quirúrgico de elección para el tratamiento de la ERGE en personas con peso normal, bajo la supervisión de cirujanos expertos. Hay diversos tipos de funduplicatura para la terapia antirreflujo. El tipo más común es la funduplicatura posterior de 360° de Nissen; mientras que las funduplicaturas parciales se propusieron para reducir los síntomas posoperatorios asociados con la primera (funduplicatura posterior de 270° o de Toupet [FLT], funduplicatura

anterior laparoscópica [FAL] de 180° y FAL de 90° o funduplicatura laparoscópica de Dor).

División de los vasos gástricos cortos

Está en discusión si los vasos gástricos cortos deben dividirse cuando se construye la funduplicatura laparoscópica. La división de los vasos gástricos cortos se asoció con una mayor duración de la operación y una internación más prolongada, así como una disminución en la presión del esfínter esofágico inferior. En un metanálisis de estudios aleatorizados se encontró que la funduplicatura con división de los vasos gástricos cortos se asoció con peores resultados clínicos durante el seguimiento, en comparación con el procedimiento modificado sin división de los vasos.

Elección de la funduplicatura

En 2010, las normativas de SAGES (*Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons*) concluyeron que hay pocos datos a largo plazo y se necesitan ensayos controlados a largo plazo para recomendar un tipo de funduplicatura por sobre otro. El factor más importante para seleccionar el tipo de funduplicatura es la experiencia personal, y la funduplicatura anterior brinda un menor control del reflujo a largo plazo. Se encontró que la FAL de 180° combinada con la reparación de la hernia hiatal, produjo menos síntomas de disfagia y de meteorismo con respecto a la FLN; mientras que no hubo diferencias en la exposición ácida del esófago, la esofagitis, los puntajes de pirosis, la satisfacción del paciente, las dilataciones y la tasa de reoperación. Hasta el momento no se realizaron estudios comparativos a largo plazo entre la FLT, considerado el procedimiento de elección con las pruebas disponibles, y la FAL.

Colocación de una sonda intraesofágica

Se propuso que el uso de una sonda intraesofágica durante la funduplicatura reduce la disfagia posoperatoria. En un ensayo aleatorizado se encontró que la presencia y el tamaño de la sonda pueden tener un impacto sobre la incidencia de disfagia luego de la FLN. Sin embargo, no hay pruebas sobre el uso de sondas en las funduplicaturas parciales. Los posibles beneficios deben sopesarse con el riesgo de lesión esofágica.

Refuerzo crural en la hernia hiatal

El uso de una malla para reforzar la reparación de la hernia hiatal en los pacientes con ERGE es controvertido. Se cree que el uso de una malla tiene efectos beneficiosos para evitar la tasa de recurrencia de las hernias, pero pueden producirse efectos adversos posoperatorios debido a las reacciones por cuerpo extraño, así como se describió disfagia, recurrencia de la hernia, fibrosis periesofágica inducida por la malla y erosión intraluminal de la malla. Actualmente, no hay pruebas disponibles que avalen un beneficio claro de la hiatoplastia con mallas de polipropileno (PP) con respecto a las tasas de recurrencia en los casos sin hernia hiatal

paraesofágica. Las tasas de recurrencia de las hernias luego del uso de una malla de PP varían entre el 0% y el 22.7%, con una mediana de 1.9%; mientras que la incidencia de disfagia después de la hiatoplastía reforzada con una malla de PP oscila entre 0% y 21.7%, con una mediana de 3.9%.

Las indicaciones del refuerzo con una malla según el tipo o el tamaño de la hernia no están bien definidas. En un análisis de 26 estudios, la utilización de una malla para la reparación de las hernias hiatales grandes es promisorio en cuanto a la disminución de las recurrencias anatómicas, pero no se cuenta con ensayos aleatorizados y controlados de alta calidad. Actualmente, no hay pruebas que avalen la aplicación de implantes biológicos en la práctica clínica. Ante la ausencia de estudios aleatorizados, las modalidades quirúrgicas continúan siendo empíricas, orientadas por las preferencias y experiencia de los cirujanos.

Técnicas quirúrgicas robóticas en la cirugía antirreflujo

Cuatro ensayos aleatorizados y controlados, y cinco no aleatorizados, sobre el uso del sistema quirúrgico robótico Da Vinci no encontraron diferencias entre el uso de esta técnica y la cirugía laparoscópica convencional con respecto al tiempo de cirugía, la duración de la internación, las complicaciones o la conversión a otra técnica quirúrgica. Estos datos fueron avalados por otro metanálisis que incluyó siete estudios aleatorizados y controlados y cuatro controlados, y por una evaluación de cinco ensayos comparativos con un total de 181 individuos. Los resultados clínicos de la funduplicatura de Nissen robótica fueron similares a los de la técnica laparoscópica estándar, pero aumentaron los tiempos de cirugía y los costos.

Reoperación después del fracaso de una cirugía antirreflujo

Las evidencias respecto de las reoperaciones en la cirugía laparoscópica antirreflujo se limitan a series de casos y un estudio comparativo. En un metanálisis de 2009, con un total de 1 036 pacientes, se documentó una tasa significativamente más alta (79%) de reoperaciones en el grupo de cirugía laparoscópica antirreflujo, en comparación con el grupo de cirugía a cielo abierto. Hay evidencias de nivel II que indican que las reoperaciones deben realizarse en centros especializados, con cirujanos experimentados.

Funduplicatura laparoscópica ambulatoria

La funduplicatura laparoscópica ambulatoria para la ERGE está en aumento. En una búsqueda bibliográfica se encontraron 12 publicaciones de nivel 4, pero ningún ensayo aleatorizado o metanálisis y se demostró que el procedimiento se asoció con una muy baja tasa de mortalidad operatoria y de reoperación. Las causas más frecuentes de fracaso de la cirugía fueron el dolor posoperatorio y las náuseas y vómitos posoperatorios no controlados. No hay investigaciones que hayan comparado los resultados funcionales luego de la cirugía realizada en los ámbitos ambulatorio y no

ambulatorio. Las contraindicaciones relativas son la presencia de una hernia hiatal grande, un esófago corto, los antecedentes de una cirugía laparoscópica abdominal, los antecedentes de una intervención quirúrgica para la ERGE y las comorbilidades que requieren internación. Hasta el momento no se cuenta con estudios controlados y aleatorizados.

Conclusión

La cirugía laparoscópica es una alternativa válida al tratamiento médico en la ERGE y debe ser ofrecida a pacientes adecuadamente seleccionados, especialmente jóvenes, y efectuada por cirujanos entrenados. La funduplicatura laparoscópica de Toupet es la terapia de elección para los pacientes con ERGE de peso normal candidatos a la cirugía laparoscópica. Hasta el momento, no hay mejores alternativas farmacológicas, endoluminales o quirúrgicas. No pudieron extraerse conclusiones firmes sobre la rentabilidad. Es necesaria la realización de más estudios que hayan comparado la FAL de 180° con la funduplicatura de Toupet como mejor alternativa quirúrgica. No se recomienda la división de los vasos gástricos cortos ni el uso de una sonda en las funduplicaturas parciales o mallas en la cirugía antirreflujo estándar, como tampoco la cirugía robótica. La funduplicatura laparoscópica ambulatoria parece promisorio, aunque se carece de pruebas de alta calidad.



+ Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/141364



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

7 - Terapia con Ácido Ursodesoxicólico en Pacientes con Cirrosis Biliar Primaria

Alimentary pharmacology & therapeutics 38(7): 794-803, Oct 2013

La cirrosis biliar primaria (CBP) se caracteriza por la destrucción no supurativa de los conductos biliares interlobulares, con progresiva fibrosis hepática. La lesión puede avanzar hacia la cirrosis y la insuficiencia hepática. No se dispone de tratamientos curativos de la CBP, aunque en ensayos clínicos con gran cantidad de participantes se ha señalado que el ácido ursodesoxicólico (AUDC) optimiza los parámetros bioquímicos de los pacientes afectados. Se postula que el AUDC mejora la supervivencia libre de trasplante hepático, si bien los resultados de distintos metanálisis resultan contradictorios. De este modo, la repercusión del tratamiento con AUDC es motivo de debate, aunque este fármaco se recomienda como terapia convencional de la CBP.

Dado que la CBP es una de las principales indicaciones de trasplante hepático en Escandinavia, se la considera una enfermedad relevante en términos de los costos para el sistema de salud. El AUDC podría desempeñar un papel en la reducción de los costos vinculados con la CBP, de acuerdo con los datos procedentes de otros países. En el presente estudio se describe la aplicación de un modelo de Markov para estimar el pronóstico a largo plazo y los costos de la terapia con AUDC en individuos con CBP.

Con el objetivo de calcular los costos totales a lo largo de la vida y el pronóstico de los individuos con CBP bajo tratamiento con AUDC o sin él, se estimó la expectativa de vida de los pacientes afectados que eran tratados con este fármaco en Noruega. Se obtuvieron datos de 205 sujetos con CBP de una cohorte nacional de tratamiento con AUDC; se incluyeron casos con colestasis hepática de al menos seis meses de evolución, sin signos de obstrucción biliar extrahepática, con incremento de los niveles de fosfatasa alcalina, anticuerpos antimitocondriales (AMA) positivos, edad entre 18 y 80 años, supervivencia anticipada no menor de un año y peso inferior a 115 kg. Se excluyeron las embarazadas, los pacientes con adicción al alcohol o a otras sustancias, aquellos infectados por los virus de las hepatitis B o C o con hepatopatías de otro origen, así como los pacientes sin biopsia hepática. Tras la exclusión de los individuos con más de 70 años al momento del inicio de la terapia con AUDC, la cohorte final fue integrada

por 182 pacientes con CBP, para quienes se calculó el puntaje inicial de riesgo de Mayo.

Los participantes fueron tratados con 17 a 23 mg/kg/día (media de 20 mg/kg/día) de AUDC, divididos en dos dosis. Se programaron controles en lapsos predefinidos durante un período de cinco años, en los que se incluyó un registro de eventos graves (hemorragia varicial esofágica, ascitis, encefalopatía, trasplante hepático, letalidad). La incidencia de estas complicaciones se utilizó para la estimación de los costos, en comparación con un grupo de control originado de los datos combinados de dos cohortes de pacientes con CBP. Se programó el seguimiento hasta la interrupción del control por cualquier motivo, la mortalidad o la conclusión del lapso de cinco años. De acuerdo con los datos reunidos, se calculó la supervivencia libre de trasplante hepático con la aplicación de un modelo de Weibull. Asimismo, con la meta de definir los beneficios para la salud de la administración de AUDC, se estimó el riesgo relativo de mortalidad y de trasplante hepático en sujetos que recibían o no recibían este fármaco a partir de la información de un estudio controlado y aleatorizado de origen canadiense. Los efectos de la terapia se definieron por medio de un modelo de riesgo proporcional de Cox.

La totalidad de la información se procesó en un modelo de Markov con tres estadios (paciente vivo sin trasplante, paciente vivo trasplantado, paciente fallecido). La edad de inicio se definió en 56 años, equivalente al promedio de edad de los enfermos. La probabilidad de cambio de uno a otro estadio se elaboró en función de los datos disponibles. El modelo fue diseñado para estimar el costo de la supervivencia con trasplante o sin él, junto con el costo de las complicaciones graves.

En general, los pacientes con CBP eran mujeres de mediana edad; las dos terceras partes de los participantes tenían manifestaciones clínicas al comienzo del estudio, pero sólo el 7% presentaba ictericia. Las características de la cohorte de control eran semejantes a las de los pacientes en términos de la distribución por sexos, la edad al comienzo del estudio y la gravedad de la enfermedad (puntaje de riesgo de Mayo).

La media del seguimiento de los pacientes se extendió por 4.50 ± 1.51 años. Las tasas de mortalidad y de trasplante fueron de 8.8% ($n = 16$) y 1.6% ($n = 3$), en ese orden. El 9.3% de los participantes abandonó el seguimiento.

La incidencia de eventos graves se distribuyó de forma similar durante todo el seguimiento, con la excepción de la mortalidad, cuya incidencia fue superior hacia el quinto año. Mediante el modelo de Markov, se definió que la expectativa de vida de los pacientes con CBP



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

que recibían AUCD era de 17.63 años, en comparación con los 15.39 años de aquellos que no recibían el fármaco. Por otra parte, el costo anual generado por los pacientes bajo tratamiento con AUCD se estimó en 2 329 euros, en comparación con 1 188 euros entre los individuos no tratados. Sin embargo, el costo de un trasplante hepático (incluida la remoción del órgano del donante y la hospitalización inicial) alcanzó los 132 903 euros. En la estimación total de costos a lo largo de toda la vida, las cifras se calcularon en 151 403 euros y 157 741 euros para los sujetos que recibieron AUCD y para el grupo de control, en ese orden, con un ahorro de costos de 6 338 a favor del tratamiento. En conjunto con un aumento estimado de la expectativa de vida de 2.24 años, la administración de AUCD se definió como estrategia dominante.

En un análisis de sensibilidad con 10 000 pruebas, la probabilidad de considerar al AUCD como estrategia dominante fue del 82%, en términos del incremento de los beneficios sobre la salud y de la reducción de los costos. Aunque el 18% restante de las simulaciones del modelo correspondían a un aumento tanto de los efectos sobre la salud como de los costos, la perspectiva de una eficacia del AUCD que resultara inferior a la terapia estandarizada era de sólo el 0.18% de los casos. En el 99.9% de las simulaciones, la administración de AUCD resultaba dominante o rentable si se elegía un umbral de 62 500 euros por año de vida ganado. Incluso las modificaciones de este valor no cambiaron los resultados de forma acentuada.

En el presente ensayo se estimaron los costos y el pronóstico a lo largo de la vida de pacientes con CBP tratados o no tratados con AUCD, en función de un modelo de simulación de la evolución de la enfermedad. Los resultados obtenidos permiten postular que la terapia con AUCD se asocia con menores costos y mejor evolución, en comparación con el abordaje convencional. El incremento en la expectativa de vida se estimó en 2.24 años, con un ahorro de 6 338 euros; en función de ambos factores, se reconoció al tratamiento con AUCD como la estrategia dominante en este modelo de análisis. En una posterior extensión del estudio inicial, con un seguimiento de hasta 11.5 años, se advirtió que, en general, los pacientes continuaban el tratamiento con AUCD una vez que habían comenzado este esquema terapéutico. Dado que el cálculo real de los beneficios sobre la expectativa de vida sólo puede lograrse cuando todos los pacientes alcanzan el criterio de valoración, se estimó la supervivencia global mediante un modelo de Weibull, con la inclusión combinada de la mortalidad y el trasplante hepático.

La elección de la dosis de AUCD de entre 17 y 23 mg/kg/día se fundamentó en datos de un estudio local sobre tratamiento de la colangitis esclerosante primaria y se consideró algo mayor que la dosis habitual de 13 a 15 mg/kg/día indicada en sujetos con CBP. Sin embargo, dada la ausencia de diferencias significativas en el puntaje de riesgo de Mayo en sujetos tratados con una u otra dosis en estudios comparativos, no se consideró que la dosificación de AUCD se asociara con

repercusiones sobre los resultados. Asimismo, los costos del trasplante se estimaron en función de datos reales, por lo cual se consideran validados.

En otro orden, los resultados de los análisis de sensibilidad permitieron confirmar la repercusión de la terapia con AUCD sobre la morbilidad, la mortalidad y el ahorro de costos. Este fármaco representa la única alternativa aprobada para el tratamiento de la CBP y se recomienda su indicación desde los primeros estadios de la enfermedad. No obstante, la baja prevalencia y la lenta progresión de esta afección motivan dificultades para el diseño de estudios con suficiente cantidad de participantes y duración prolongada para poder demostrar los beneficios del AUCD sobre la mortalidad y el requerimiento de trasplante. Si bien este protocolo se limitó a un solo país, se verificó la posibilidad de idear un modelo de simulación de la enfermedad a lo largo de la vida, con estimación de los costos totales.

De este modo, en comparación con el tratamiento sin este fármaco, la terapia con AUCD en pacientes con CPB se asocia con una reducción de la morbilidad e incremento en la expectativa de vida, en el marco de un ahorro de costos. Por consiguiente, la administración de AUCD en estos enfermos constituye una estrategia dominante.



+ Información adicional en

www.siicsalud.com/dato/resiic.php/139644

8 - Evolución a Largo Plazo de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico, en Relación con la Terapia Antirreflujo

Scandinavian Journal of Gastroenterology 48(11):1242-1248, Nov 2013

En los países occidentales, los síntomas típicos de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), tales como pirosis, regurgitación y dispepsia, presentes al menos una vez por semana, tienen una frecuencia del 10% al 20%. Los antiácidos, los antagonistas de los receptores H₂ de histamina y los inhibidores de la bomba de protones (IBP) representan las principales opciones de terapia farmacológica. Los IBP son los agentes más eficaces para el tratamiento de la esofagitis por reflujo; en diversos estudios se asociaron con índices de cicatrización de la mucosa esofágica, entre las 6 y 8 semanas de terapia, del 85% al 95%. Por su parte, la mayoría de los pacientes con enfermedad por reflujo no erosiva o con esofagitis leve logra el control sintomático con la terapia por demanda. Sin embargo, la interrupción completa del tratamiento se asocia con índices altos de recurrencia sintomática y de daño de la mucosa.

La seguridad de la utilización prolongada de los IBP todavía no se conoce con precisión. Este fenómeno y el hecho de que la ERGE es un trastorno crónico explicarían, en parte, el incremento importante en

la frecuencia de la cirugía antirreflujo, en la década de 1990, un momento en el cual se incorporaron los abordajes laparoscópicos para la funduplicatura. A partir de ese entonces y hasta 2006, los índices de cirugía, sin embargo, declinaron progresivamente, tal vez por las preocupaciones vinculadas con la eficacia a largo plazo y las complicaciones.

Hasta ahora se dispone de muy poca información acerca de la historia natural a largo plazo de la ERGE. En un estudio reciente retrospectivo, se evaluó la prevalencia de síntomas de reflujo más de 10 años después del diagnóstico inicial. A pesar del tratamiento, sólo el 37% de los enfermos presentaba remisión clínica completa. En otra investigación en la cual los enfermos fueron seguidos más de 10 años, hasta el 76% de los 101 pacientes evaluados con diagnóstico inicial de esofagitis refería síntomas frecuentes o utilizaba medicación. Un estudio realizado en Noruega demostró un incremento sustancial de la prevalencia de síntomas de reflujo en las últimas dos décadas y, entre 2006 y 2009, el 17% de la población de ese país presentó síntomas de reflujo, al menos una vez por semana.

En una investigación, la frecuencia de alivio sintomático a los 10 años de realizada la funduplicatura laparoscópica y el procedimiento de Nissen convencional fue del 92.4% y del 90.7%, respectivamente. En una revisión Cochrane se comparó la calidad de vida en enfermos sometidos a terapia clínica o a funduplicatura laparoscópica. Los resultados indicaron que, a corto plazo, la cirugía es más eficaz que el tratamiento médico; sin embargo, la cirugía se asoció con mayor morbilidad. La información sobre la evolución a largo plazo, en los pacientes sometidos a cirugía, ha sido contradictoria. En el presente estudio, los autores tuvieron por objetivo determinar la eficacia y seguridad a largo plazo de los distintos tratamientos aptos para la ERGE, en términos de los síntomas característicos de la enfermedad, la utilización de medicación antirreflujo y la evolución posquirúrgica.

En el estudio retrospectivo se incluyeron todos los enfermos en quienes se había realizado monitorización del pH de 24 horas (pH-24), por síntomas de reflujo, en el *University Medical Center Utrecht*, Países Bajos, entre 2002 y 2012. La institución es un centro terciario de derivación y se especializa en el tratamiento de los enfermos con ERGE. La ERGE se definió en presencia de síntomas de reflujo con exposición anormal de la mucosa esofágica al ácido, en la monitorización del pH-24. También, se diagnosticó ERGE en los enfermos con reflujo fisiológico y una probabilidad de asociación sintomática (PAS) del 95% o más alta. Los umbrales para la definición del reflujo fisiológico fueron del 6%, 3% y 9% para el reflujo en general, en la posición supina y en posición de pie, respectivamente. Los pacientes con ERGE se dividieron en dos grupos: aquellos sometidos a cirugía antirreflujo (Qx) y los enfermos con tratamiento farmacológico (TF).

Los participantes completaron el *Reflux Disease Questionnaire* (RDQ), que permitió conocer la presencia de síntomas típicos de reflujo. El cuestionario consiste en 12 secciones, aptas para determinar la frecuencia y gravedad de la pirosis, la regurgitación y la dispepsia en las últimas 4 semanas. Cada sección de evalúa con escalas de Likert de 6 puntos (0 a 5 puntos para la frecuencia y la gravedad). Se calcularon las medianas para cada dominio; los valores mínimos y máximos fueron de 0 puntos y 20 puntos, respectivamente, de modo tal que el puntaje máximo posible del RDQ fue de 60 puntos.

También, se utilizó un cuestionario general para conocer la frecuencia de uso y la dosis de los fármacos para el reflujo. Las diferencias entre los grupos se analizaron con pruebas de *chi* al cuadrado, de la *U* de Mann-Whitney y de Kruskal-Wallis, según el caso. La asociación entre la utilización de IBP y la duración del seguimiento se determinó con pruebas de Cochran-Armitage. La influencia de las distintas variables en el puntaje total del RDQ se conoció con modelos de regresión logística de variables múltiples.

Los cuestionarios fueron enviados a 2 315 enfermos sometidos a monitorización del pH-24. El índice de respuesta fue del 47% (n = 1 027); 477 pacientes integraron la muestra para el presente estudio: 304 enfermos sometidos a TF y 173 pacientes tratados con Qx. En el grupo de Qx se incluyeron distintos tipos de funduplicatura (Nissen, Toupet y Belsey) y los procedimientos endoscópicos (n = 19).

El intervalo desde la primera monitorización del pH-24 fue significativamente más breve en el grupo de TF respecto del grupo de Qx (4.9 años y 5.6 años en promedio, respectivamente; p = 0.016). El porcentaje de pacientes que utilizaba en forma diaria IBP fue más alto en el grupo de TF (n = 240; 80.9%), en comparación con el grupo de Qx (n = 86, 51.4%; p = 0.000). No se encontraron asociaciones significativas entre la utilización diaria de IBP y el período de seguimiento en el grupo de TF (p = 0.259). En cambio, en el grupo de Qx, la utilización diaria de IBP aumentó en relación con el incremento del período de seguimiento (p = 0.033). El número de pacientes con PAS positiva durante la monitorización inicial del pH-24 fue sustancialmente menor en el grupo de TF (n = 194; 63.8%), respecto del grupo de Qx (n = 135; 78%; p = 0.001).

Las medianas del puntaje total del RDQ, en los pacientes de los grupos de TF y de Qx, fueron de 18 y 10 puntos, respectivamente (p = 0.000); los porcentajes de enfermos asintomáticos fueron del 10.2% en el grupo de TF y del 31.2% en el grupo de Qx. Las medianas no difirieron según el tipo de procedimiento quirúrgico y endoscópico. La regurgitación fue la manifestación clínica más frecuentemente referida en el RDQ. No se encontraron asociaciones entre los puntajes del RDQ y la duración del seguimiento, en ninguno de los grupos.

En los modelos de regresión de variables múltiples, el puntaje total del RDQ no estuvo afectado por la PAS positiva durante la monitorización inicial del pH-24 (p = 0.283), la duración del seguimiento (p = 0.862)



y la edad ($p = 0.150$). Por lo tanto, estas variables no anticiparon la frecuencia o la gravedad de los síntomas típicos de reflujo, después de un seguimiento promedio de 5.1 años. Sin embargo, la cirugía antirreflujo se realizó con menos frecuencia en los enfermos que refirieron síntomas típicos de reflujo más frecuentes y más graves, después de un período de seguimiento prolongado, independientemente de otras variables ($\beta = -5.477$; $p = 0.001$). Los hombres refirieron puntajes inferiores en el RDQ, respecto de las mujeres ($\beta = -4.306$; $p = 0.006$).

La utilización diaria de IBP no estuvo afectada por la PAS positiva en el contexto de la monitorización del pH-24 ($p = 0.564$), la duración del seguimiento ($p = 0.729$) o el sexo ($p = 0.253$). La cirugía antirreflujo, sin embargo, predijo una menor frecuencia de utilización diaria de IBP (*odds ratio* [OR] = 0.24, $p = 0.000$). El uso diario de IBP se incrementó en la medida en que la edad aumentó (OR = 1.03; $p = 0.000$).

En el presente estudio, los autores analizaron la frecuencia y la gravedad de los síntomas típicos de reflujo gastroesofágico y la utilización de fármacos antirreflujo en una muestra, amplia y heterogénea, de pacientes con ERGE, seguidos en promedio durante 5.1 años. La prevalencia de síntomas de reflujo fue elevada en los dos grupos y no se encontraron asociaciones entre los síntomas y la duración del seguimiento. Asimismo, los índices de utilización de IBP fueron altos en ambos grupos.

En el grupo de Qx, el uso diario de IBP se incrementó en la medida en que el seguimiento se prolongó. Los sujetos sometidos a cirugía y los enfermos de sexo masculino, sin embargo, presentaron menos síntomas de reflujo y manifestaciones menos importantes. Igualmente, la utilización de IBP fue menos común en estos enfermos.

Los resultados observados en el presente estudio coinciden con los de investigaciones anteriores; por ejemplo, en un trabajo retrospectivo en 95 pacientes con esofagitis por reflujo confirmada por endoscopia, el 60% persistía sintomático luego de un seguimiento promedio de 4.5 años. Ciertos resultados similares se encontraron en otra serie de 208 enfermos, seguidos durante más de 10 años. No obstante, cabe destacar que, en las dos investigaciones mencionadas, se aplicaron sistemas de medición diferentes; además, en dichos estudios, la ERGE se confirmó por endoscopia, en tanto que, en el presente trabajo, se utilizó la monitorización del pH en 24 horas.

El 51% de los pacientes que había sido sometido a cirugía antirreflujo refirió utilizar IBP; en los trabajos anteriores, los índices de tratamiento farmacológico, luego de la cirugía, fueron discordantes. Aunque todavía no se estableció si la necesidad de utilizar tratamiento farmacológico refleja el fracaso quirúrgico, es indudable que las estrategias de cirugía, disponibles hasta ahora, no representan la solución completa para la ERGE. La información en conjunto, sin embargo, sugiere que la cirugía ejerce una influencia sustancial sobre el control de los síntomas.

En el presente trabajo, no se encontraron asociaciones entre la edad y los puntajes del RDQ. En un estudio anterior realizado en Noruega, la incidencia de síntomas de reflujo aumentó en relación con la edad en las mujeres, pero se mantuvo estable en los hombres.

La inclusión de 477 enfermos con ERGE, seguidos durante un período prolongado, representa una de las principales ventajas de la presente investigación. Los estudios previos confirmaron la utilidad del RDQ para la valoración de la respuesta al tratamiento y para distinguir correctamente los distintos niveles de gravedad sintomática en los trabajos clínicos.

El índice de respuesta de sólo un 47% y el hecho de que sólo el 24% de ellos fue apto para el análisis son algunas de las limitaciones del estudio. Debido a que los síntomas de la ERGE son similares a los referidos por los enfermos con trastornos de la motilidad esofágica y con dispepsia funcional, las manifestaciones atribuibles verdaderamente a reflujo pudieron haber sido sobrestimadas.

Los resultados del presente estudio revelan una prevalencia alta de síntomas típicos de reflujo y de utilización diaria de IBP en los pacientes con ERGE, luego de un período prolongado de seguimiento. Los pacientes de sexo masculino y los enfermos sometidos a cirugía antirreflujo refirieron síntomas típicos de reflujo menos frecuentes y menos graves. La utilización diaria de IBP fue menor en los pacientes sometidos a cirugía antirreflujo y se incrementó en relación con la edad.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/139626

9 - Supervivencia en la Displasia de Alto Grado o el Adenocarcinoma Esofágico después de la Resección Endoscópica

Digestive and Liver Disease 45(12):1028-1033, Dic 2013

La incidencia de adenocarcinoma esofágico se encuentra en aumento; el esófago de Barrett (EB) se considera uno de los principales factores de riesgo asociados con el cáncer de esófago, el cual evoluciona en una secuencia iniciada con la displasia de bajo grado (DBG) y su progresión eventual a la displasia de alto grado (DAG) y al adenocarcinoma. Se ha postulado que la vigilancia mejora la supervivencia en los pacientes con EB. Aunque la DAG es más frecuente que el adenocarcinoma, no se dispone de estudios comparativos directos acerca del pronóstico de ambas afecciones.

Si bien la terapia principal de la DAG o de los estadios tempranos del adenocarcinoma es la esofagectomía, este procedimiento se asocia con riesgos y complicaciones. En este contexto, se verifica una mayor aceptación de los abordajes endoscópicos (resección mucosa por endoscopia), con exéresis de las lesiones displásicas o neoplásicas por medio de equipos de diatermia. En diversos estudios se ha

evaluado la utilidad de la resección endoscópica, con terapias de ablación (crioterapia, ablación por radiofrecuencia, terapia fotodinámica, coagulación con plasma de argón) o sin ellas. En el presente ensayo, se propuso un análisis del pronóstico y la supervivencia de los individuos con tratamiento endoscópico como consecuencia ya sea de DAG o bien de un adenocarcinoma.

Se realizó un ensayo observacional y descriptivo, de diseño retrospectivo, sobre una base de datos prospectiva de pacientes sometidos a resección endoscópica. Los enfermos habían sido derivados con diagnóstico de DAG o de adenocarcinoma; se incluyeron en el análisis aquellos con confirmación de una u otra afección durante el procedimiento endoscópico. A partir de las historias clínicas electrónicas se reunió información acerca de la edad al momento de la endoscopia, el sexo, el uso de aspirina o antiinflamatorios no esteroideos, el diagnóstico previo de EB, la máxima longitud correspondiente al EB, la histología, la estadificación de acuerdo con el sistema TNM, la indicación de terapias de ablación en forma previa o posterior a la resección endoscópica, la necesidad de esofagectomía, la supervivencia y el tiempo de seguimiento.

El protocolo estandarizado consistió en la evaluación por un especialista en gastroenterología, con historia clínica y examen físico completo, imágenes por tomografía computarizada y endoscopia digestiva alta. Los pacientes con confirmación diagnóstica de adenocarcinoma fueron propuestos para cirugía con márgenes de resección endoscópica positivos o signos sugestivos de metástasis ganglionares (tumores poco diferenciados o con invasión submucosa, perineural o linfovascular). En aquellos sujetos con erradicación completa de las áreas con metaplasia de Barrett, se propuso la vigilancia endoscópica con biopsias anuales.

El método elegido para la resección endoscópica fue la mucosectomía en múltiples bandas con instilación local de solución salina o sin ella, con técnica de Wallace para la remoción completa del tejido circundante de las lesiones. Antes de la terapia de ablación se indicaron altas dosis de inhibidores de la bomba de protones para lograr el control de la secreción ácida y optimizar los resultados del procedimiento. La elección de las diferentes técnicas de ablación se fundamentó en la información disponible en el momento de la realización, las comorbilidades de cada enfermo y las preferencias de los pacientes.

Se consideró como criterio principal de valoración la supervivencia al finalizar el período de seguimiento. Los datos se analizaron con aplicación de métodos estadísticos específicos y cálculo de los *hazard ratio* (HR) con sus intervalos de confianza (IC) del 95% para definir los efectos de los potenciales factores predictivos de la supervivencia.

En un total de 116 participantes se confirmó el diagnóstico de DAG (n = 64) o adenocarcinoma (n = 52). La mayor parte de los pacientes eran sujetos añosos de sexo masculino con diagnóstico previo de EB, que habían sido derivados para la evaluación y el

tratamiento de displasia o neoplasia esofágicas. La mediana de seguimiento se estimó en 20 meses para la DAG y en 17 meses para el adenocarcinoma. No se reconocieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos diagnósticos en términos de la media de edad, el antecedente de EB, la mediana de la longitud del EB y la distribución por sexos.

El 73% de los participantes (n = 85) con DAG o adenocarcinoma presentaron resección mucosa con márgenes negativos; en estos pacientes, la supervivencia global después de uno o cinco años de seguimiento se estimó en 97% (IC 95%: 93.5% a 100%) y 83.5% (IC 95%: 72% a 95%), en ese orden. Mediante la estimación de curvas de Kaplan-Meier, los respectivos valores para los pacientes con DAG fueron 98% (IC 95%: 94% a 100%) y 86% (IC 95%: 68% a 100%). Para los participantes con adenocarcinoma, los porcentajes respectivos fueron 96% (IC 95%: 89% a 100%) y 78% (IC 95%: 59% a 96%). En consecuencia, no se reconocieron diferencias significativas entre ambos grupos. La implementación de un modelo multivariado de regresión con ajuste por la edad, el sexo y el tipo de ablación permitió reconocer la longitud del EB como una variable asociada con peor pronóstico (HR: 1.18; IC 95%: 1.06 a 1.33; p = 0.0039).

En este subgrupo de 85 pacientes con márgenes negativos de resección, se observó recurrencia de cáncer o detección de lesiones metacrónicas en el 7% de los casos (n = 6); en tres de estos enfermos se efectuó esofagectomía, con confirmación de adenocarcinoma en dos de ellos. De los tres pacientes no operados, uno abandonó el seguimiento y los otros dos se trataron con una resección endoscópica adicional. En términos globales, la tasa de mortalidad en esta cohorte de 85 pacientes fue de 11%; un deceso se atribuyó a complicaciones de la esofagectomía, pero ninguna de las muertes se debió de modo directo al cáncer esofágico. Por otra parte, el 92% de los pacientes con márgenes negativos de resección tuvieron al menos una endoscopia de seguimiento; después de una media de 29 ± 21 meses, el 64% de los sujetos con DAG o adenocarcinoma presentaban una mucosa esofágica normal.

En otro orden, 31 de los 64 individuos con DAG presentaron márgenes positivos en la resección endoscópica. La totalidad de estos enfermos fue derivada a cirugía; en 13 casos, se llevó a cabo una esofagectomía. Nueve de estos 13 pacientes presentaron tumor con compromiso submucoso (T1b) y los cuatro restantes se caracterizaron por lesiones intramucosas (T1a). La tasa de supervivencia de los individuos sometidos a esofagectomía como consecuencia de una resección endoscópica con márgenes positivos fue de 81% (IC 95%: 59% a 100%) para un período de cinco años.

En relación con las complicaciones, el 27% de los pacientes sometidos a resección endoscópica experimentaron estenosis con requerimientos de dilatación. La media de la cantidad de estos procedimientos fue de dos sesiones. En el análisis de la totalidad de la cohorte no se comprobaron casos

de perforación esofágica; el 12% de los participantes presentaron hemorragia leve que pudo resolverse con tratamiento endoscópico y sin necesidad de transfusiones.

En virtud de la mayor incidencia de adenocarcinoma esofágico, un número creciente de pacientes son derivados para el enfoque endoscópico de esta enfermedad y de la DAG, en general mediante la resección por endoscopia dirigida a la eliminación de lesiones sospechosas.

De acuerdo con los resultados del presente análisis, la supervivencia global de los sujetos con DAG o adenocarcinoma alcanzó el 83.5% para un período de cinco años (IC 95%: 72% a 95%). El ajuste estadístico en función de la edad de la cohorte permitió verificar un porcentaje similar al señalado en estudios previos. A diferencia de los ensayos publicados con anterioridad, el presente modelo se centró en los individuos con DAG. Aunque la supervivencia de los pacientes con DAG fue superior a la informada en los enfermos con adenocarcinoma, esta diferencia no resultó estadísticamente significativa, pese al ajuste por factores como la edad, la distribución por sexos, la longitud del EB o la modalidad de ablación. Por consiguiente, se señala que la DAG requiere un tratamiento enérgico, ya que la supervivencia a largo plazo parece similar a la descrita para los individuos con adenocarcinoma. Se agrega que se comprobó una correlación positiva entre la longitud del EB y la supervivencia de estos pacientes, que requiere de mayor investigación en estudios prospectivos a gran escala.

La tasa de recurrencia de cáncer o de aparición de lesiones metacrónicas se considera uno de los factores relevantes para optar entre una terapia endoscópica o quirúrgica; este índice varió entre un 6.6% y un 21.5% en modelos previos. En el presente ensayo, la tasa de recurrencias alcanzó el 7%, un nivel reducido, en comparación con protocolos anteriores. Con la excepción de las estenosis esofágicas, cuya incidencia fue de 27%, la tasa de complicaciones de la resección endoscópica se consideró baja, sin registro de eventos de perforación, hemorragia grave o mortalidad relacionada con el procedimiento.

Se admite que sólo el 27% de los participantes de este análisis presentaron un adenocarcinoma invasivo, por lo que se hace énfasis en la relevancia de la resección endoscópica como herramienta de estadificación. Además, en la mitad de los enfermos en quienes se practicó esofagectomía por la presencia de márgenes positivos en la resección endoscópica, no se documentaron signos de tumor en la pieza quirúrgica, mientras que en el 23% sólo se reconoció tumor a nivel de la mucosa. Dada la elevada morbimortalidad asociada con la esofagectomía, la derivación sistemática de todos los pacientes con márgenes positivos de lesión para su resolución quirúrgica se considera, a juicio de los autores, un motivo de debate.

La supervivencia estimada a cinco años de los pacientes con adenocarcinoma esofágico tratados con resección endoscópica con terapias de ablación

parece similar a la descrita para los individuos con DAG que reciben el mismo tratamiento. La supervivencia en ambos casos es elevada, aunque la longitud del segmento de EB se asociaría de modo independiente con peores índices de supervivencia.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/141354



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

Autoevaluaciones de lectura

Por cada artículo de la sección *Reseñas destacadas* se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del trabajo, se indica en el sector *Respuestas correctas*, acompañada del fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TM N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál de las siguientes características se corresponde con los pólipos de las glándulas fúndicas?	A) Son infrecuentes en la población occidental. B) En general son múltiples y de gran tamaño. C) Son pedunculados. D) Su aparición se vincularía con el empleo de inhibidores de la bomba de protones.
2	¿Cuál de estas variables se requiere para confirmar el diagnóstico de esofagitis eosinofílica?	A) La tinción con metenamina plata en la biopsia. B) La prueba terapéutica con inhibidores de la bomba de protones. C) La manometría esofágica. D) La confirmación de la presencia de ondas terciarias.
3	¿Cuál es la prevalencia de la incontinencia fecal en adultos no hospitalizados?	A) Del 0.2% al 0.5%. B) Del 1.2% al 1.8%. C) Del 2.2% al 15.3%. D) Del 27% al 32%.
4	¿Cuál de las siguientes opciones es correcta sobre el adenocarcinoma de esófago?	A) Es agresivo. B) Se asocia con una baja supervivencia a los cinco años. C) Su incidencia aumentó durante las últimas décadas. D) Todas son correctas.
5	Señale la opción correcta sobre el riesgo de internación vinculada con la presencia de neumonía adquirida en la comunidad:	A) Aumenta ante la administración de inhibidores de la bomba de protones. B) Aumenta ante la administración de antagonistas de los receptores histaminérgicos tipo 2. C) No aumenta ante la administración de inhibidores de la bomba de protones. D) No se relaciona con la administración de antagonistas de los receptores histaminérgicos tipo 2.
6	¿Qué pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) son candidatos a la cirugía antirreflujo?	A) Los pacientes con enfermedad erosiva por reflujo. B) Los pacientes con ERGE con motilidad esofágica normal. C) La respuesta completa a los inhibidores de la bomba de protones (IBP). D) Todos ellos.

Respuestas correctas

TM N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Los pólipos de las glándulas fúndicas son los más frecuentes en la población occidental. En general son múltiples y pequeños, lisos y blandos y con vasculatura densa. Su aparición se vincularía con el empleo de inhibidores de la bomba de protones y la supresión de la secreción ácida gástrica.		D
2	La prueba terapéutica con inhibidores de la bomba de protones.	Se requiere la administración de una prueba terapéutica con antiácidos antes de confirmar el diagnóstico de esofagitis eosinofílica, debido a que la enfermedad por reflujo gastroesofágico también puede asociarse con eosinofilia a nivel esofágico.	B
3	Del 2.2% al 15.3%.	La incontinencia fecal consiste en el pasaje incontrolado y recurrente de heces no asociado con una enfermedad diarreica temporal. En los adultos no hospitalizados, la prevalencia es del 2.2% al 15.3%. Este trastorno afecta notablemente la calidad de vida de quien lo padece.	C
4	Todas son correctas.	El adenocarcinoma de esófago es agresivo, se asocia con una baja supervivencia a los cinco años y su incidencia aumentó durante las últimas décadas.	D
5	No aumenta ante la administración de inhibidores de la bomba de protones.	La administración de inhibidores de la bomba de protones o de antagonistas de los receptores histaminérgicos tipo 2 no se asocia con el riesgo de internación vinculada con la presencia de neumonía adquirida en la comunidad.	C
6	Todos ellos.	Los candidatos a la cirugía antirreflujo son los pacientes con enfermedad erosiva por reflujo evaluada en la endoscopia o el reflujo patológico con un índice de síntomas positivos durante la pHmetría de 24 horas, con una motilidad esofágica normal y respuesta incompleta a los IBP o insatifechos con su uso.	D