

Expertos Invitados

QUIMIOTERAPIA DEL CANCER COLORRECTAL



Columnista Experto de SIIC
Dr. Weijing Sun

Assistant Professor of Medicine, Attending Physician Specialization field: Medical Oncology.

Introducción

El cáncer colorrectal (CRC) es una de las neoplasias del tracto gastrointestinal más frecuentes en todo el mundo, especialmente en Norteamérica y Europa. Se proyecta que para el 2004, en los EE.UU., el CRC contribuya con 146 949 nuevos casos y 56 730 muertes, el segundo lugar en cuanto a las muertes relacionadas al cáncer en dicho país.¹ En las últimas dos décadas, el avance en el conocimiento de la enfermedad evolucionó hasta el punto en que la atención del paciente cambió radicalmente. Debido a las mejoras y al uso generalizado de los métodos de detección, el pronóstico es excelente si la enfermedad es descubierta tempranamente y se utiliza la cirugía curativa. Sin embargo, aproximadamente dos tercios de los pacientes con cáncer del intestino grueso recientemente diagnosticado presentan compromiso linfático y metástasis a distancia.^{2,3} En el marco de una enfermedad avanzada, local o metastásica, las terapias sistémicas desempeñan un papel crucial para aumentar las tasas de curación y prolongar la supervivencia. Los avances recientes obtenidos con el desarrollo de drogas citotóxicas y de blanco molecular no sólo han cambiado las estadísticas de supervivencia y perspectivas de la enfermedad, sino también la calidad de vida de aquellos pacientes con CRC. La mediana global de supervivencia (MOS) de los pacientes con CRC metastásico ha traspasado los 2 años⁴ y la supervivencia libre de enfermedad (DFS) a los 3 años, en aquellos con patología local avanzada, ha llegado a ser tan alta como 78.2%.⁵

Tratamiento del cáncer colorrectal metastásico avanzado

Quimioterapia

Luego de las más de 3 décadas de uso del 5-FU como la única medicación efectiva para el CRC, su combinación en infusión intravenosa con el oxaliplatino o el irinotecán se ha transformado en los nuevos regímenes quimioterápicos citotóxicos estándar: FOLFOX y FOLFIRI (tabla 1).⁶⁻⁹

El irinotecán (Camptosar®, CPT-11), un derivado de la camptotecina que inhibe la topoisomerasa I, posee actividad antitumoral amplia. Dos de los regímenes más utilizados administran un bolo de 5-FU asociado con leucovorina (LV) (IFL) (tabla 1) o 5-FU/LV en infusión (FOLFIRI) sustentados en los datos de dos grandes estudios de fase III que encauzaron la aprobación del irinotecán en el tratamiento del CRC, y con el que se obtuvo una supervivencia global mejorada (OS) de 2 a 3 meses y una supervivencia libre de progresión (PFS) de casi 2 meses, comparada con los regímenes tradicionales de 5-FU/LV.⁶⁻⁷ Sin embargo, el consenso general basado en resultados más recientes establece que el IFL no debería considerarse más el régimen "estándar" debido a su toxicidad y su relativa menor eficacia. Se han señalado más eventos adversos con el IFL a partir de los datos mostrados por varios estudios recientes (ensayos CALBG 89803 y N9741), especialmente en pacientes como los ancianos, aquellos con estado clínico ECOG2 o mayor y en los sujetos con funciones orgánicas limitadas.¹⁰ Se ha sugerido que la diarrea asociada al IFL puede deberse a la conversión del irinotecán en un metabolito activo por la microflora intestinal y recientemente se ha comunicado que la prevención de este cuadro puede llevarse a cabo con la utilización oral de neomicina y bacitracina (1 000 mg dos veces por día durante 4 días).¹¹ El régimen que debería

utilizarse cuando se considere la asociación de irinotecán y 5-FU es el FOLFIRI, en virtud de su menor toxicidad y mejor eficacia.

Tabla 1

El oxaliplatino (Eloxatin®, L-OHP, *cis*-[(1R, 2R)]-1,2 ciclohexanediamino-*N-N'*oxalato-(2)-*O,O'*), un diaminociclohexano con platino, inhibe la replicación del ADN y la transcripción a través de la formación de aductos de ADN intracatenarios e intercatenarios. A diferencia del cisplatino y el carboplatino, el oxaliplatino posee actividad significativa sobre las líneas celulares colónicas.¹² Esta droga, además, tiene un perfil de seguridad diferente, y entre sus efectos colaterales los pacientes pueden presentar neuropatías periféricas transitorias dependientes de la dosis, las cuales se manifiestan con parestesias de los dedos, manos, pulgares y labios y con disestesias precoces en las extremidades, boca y cuello, desencadenadas o exacerbadas por la exposición al frío.¹³ Se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* la actividad antitumoral sinérgica del oxaliplatino administrado en asociación con el 5-FU/LV.^{14,15}

La combinación de oxaliplatino y la infusión intravenosa de 5-FU ha sido uno de los estándares de tratamiento del CRC durante muchos años en Europa. Dos ensayos europeos de fase III (EFC 2961 y EFC 2962) compararon la asociación con el 5-FU/LV en infusión (LV5FU2) y demostraron estadísticamente un beneficio significativo de la combinación con oxaliplatino en la tasa de respuesta objetiva (53% vs. 16% y 50.7% vs. 22.3%) y en la PFS (8.7 vs. 6.1 meses, $p = 0.048$ en el EFC 2961 y 9.0 vs. 6.2 meses, $p = 0.0003$ en el EFC 2962).^{16,17} Sin embargo, no fue hasta agosto de 2002 cuando esta combinación fue aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) estadounidense para el tratamiento de aquellos pacientes con CRC en los que había fracasado la administración de irinotecán y 5-FU/LV, según lo observado en un análisis interino de los resultados de un gran ensayo multicéntrico aleatorizado.⁸ Sobre la base de los resultados de un gran estudio multicéntrico de fase III (N9741), la asociación de oxaliplatino y 5-FU en infusión fue aprobada para el tratamiento de los pacientes que no habían recibido quimioterapia para el CRC.⁹ Este estudio comparó la eficacia y toxicidad del oxaliplatino con el 5-FU/LV en infusión (FOLFOX4), irinotecán y el 5-FU/LV en bolo (IFL) y la combinación del irinotecán y oxaliplatino (IROX) como terapia de primera línea en 795 pacientes seleccionados con CRC. El régimen FOLFOX4 fue superior al IFL y al IROX en cuanto al tiempo a la progresión (TTP) (8.7 vs. 6.9 meses [$p = 0.0014$] vs. 6.5 meses [$p = 0.001$]), la tasa de respuesta (RR) (45 vs. 31 < I>vs. 35%) y la supervivencia global (OS) (19.5 vs. 15.0 meses [$p = 0.001$] vs. 17.4 meses [$p = 0.04$]). El estudio mostró además que el FOLFOX4 arrojaba tasas significativamente más bajas de náuseas de grado 3-4, vómitos, diarrea, deshidratación y neutropenia febril. Debido a las limitaciones de este ensayo, hubo debates en cuanto a la influencia de la administración del 5-FU (en infusión vs. en bolo) y las diferencias en el tratamiento posterior al estudio para cada grupo que fueron secundarias a la disponibilidad de las drogas. No obstante, la asociación de oxaliplatino con el 5-FU/LV en infusión ha sido aceptada como uno de los regímenes de primera elección en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Los datos mostraron que la asociación con el 5-FU/LV es importante para maximizar la eficacia del oxaliplatino en el tratamiento del CRC. Existen dos aspectos interesantes de la combinación del 5-FU y oxaliplatino en infusión que se plantean en la práctica: qué grado de diferencia existe entre los tres regímenes más frecuentemente utilizados (FOLFOX4, FOLFOX6 y FOLFOX7) (tabla 1) y cuánto se evita o demora la neurotoxicidad sensorial acumulada. En un estudio de fase III (OPTIMOX) diseñado para aclarar estos dos interrogantes, 526 pacientes con CRC que no habían recibido quimioterapia fueron aleatorizados al régimen FOLFOX4 o a la estrategia "stop and go", la cual consiste en el FOLFOX7 por 6 ciclos seguido de otros 12 ciclos con sLV5FU2 para luego retornar al FOLFOX7.¹⁸ Los resultados mostraron que no hubo diferencias en cuanto a la eficacia entre los dos grupos de tratamiento (PSF: 9.2 vs. 9.0 meses [$p = 0.47$], MOS: 20.7 vs. 21.4 meses [$p = 0.61$]) con menor neutropenia de grado 3/4 y neuropatía en el grupo al que se le administró el régimen FOLFOX7/sLV5FU2.

Los estudios demostraron que tanto el irinotecán como el oxaliplatino en combinación con el 5-FU/LV son tratamientos efectivos para los pacientes con cáncer colorrectal metastásico. El aspecto práctico fundamental es asegurar que los pacientes con CRC que tienen un razonable buen estado general reciban estos tres medicamentos más que debatir si el FOLFOX o el FOLFIRI deban ser administrados en primer lugar. El estudio de fase III GERCOR se llevó a cabo para analizar la mejor secuencia terapéutica del régimen FOLFIRI/FOLFOX comparado al FOLFOX/FOLFIRI.¹⁹ En ese estudio, 226 pacientes que no habían sido tratados fueron aleatorizados en una primera etapa al FOLFIRI o al FOLFOX6 y cruzados luego de la progresión. No hubo diferencias en la MOS (21.5

meses para el FOLFIRI/FOLFOX6 vs. 20.6 meses del FOLFOX6/FOLFIRI, $p = 0.99$), la PSF de la primera etapa (8.5 meses para los que comenzaron con FOLFIRI vs. 8 meses del comparador, $p = 0.26$) o la PSF de la segunda etapa (14.6 meses para FOLFIRI/FOLFOX6 vs. 10.9 meses en el grupo FOLFOX6/FOLFIRI, $p = 0.64$).

El perfil de seguridad fue el esperado. Hubo más mucositis de grado 3-4, náuseas, vómitos y alopecia de grado 4 en los medicados con el FOLFIRI y más neutropenia de grados 3-4 y neurotoxicidad sensorial en los que recibieron el FOLFOX6.

Con el fin de brindarles a estos pacientes una alternativa a la administración intravenosa de 5-fluoruracilo y mejorar su calidad de vida, durante muchos años se desarrollaron fluoropirimidinas orales, incluidas la capecitabina, UFT (uracilo- tegafur) y el eniluracilo. Los resultados de dos grandes estudios aleatorizados multicéntricos de fase III mostraron que la combinación oral de eniluracilo y 5-FU fue inferior al bolo intravenoso de 5-FU/LV (régimen de la Clínica Mayo) en el tratamiento del CRC.^{20,21} El UFT (1:4 de tegafur en relación con el uracilo) se encuentra disponible en Europa y Asia pero no fue aprobado por la FDA a pesar de que dos grandes estudios de fase III con UFT/leucovorina (Orzel®) sugirió la no inferioridad comparada con el 5-FU/LV en bolo (régimen de la Clínica Mayo [tabla 1]) en el tratamiento del CRC.^{22,23} Solamente la capecitabina ha sido aprobada y está clínicamente disponible en los EE.UU.

La capecitabina, una fluoropirimidina oral derivada del carbamato, fue diseñada tanto para ser activada por el tumor como para ser selectiva para el tumor. La capecitabina intacta se absorbe rápidamente de la mucosa intestinal y es convertida a su forma activa, 5-FU dentro del tumor, a través de la acción de la timidina fosforilasa (TP).²⁴ Debido a que la expresión de la TP es más alta dentro del tumor que en los tejidos normales, esto resulta en la selectividad tumoral.^{25,26}

Dos grandes estudios aleatorizados de fase III llevados a cabo en Europa y EE.UU.

demonstraron que la capecitabina presenta una eficacia equivalente al régimen de la Clínica Mayo en el tratamiento del CRC, además de un perfil clínico más seguro y tolerable, aunque el síndrome mano y pie de grado 3 fue más frecuente en los pacientes tratados con este fármaco.

Dadas las ventajas de la capecitabina al poder ser administrada de forma oral sin la necesidad de la administración intravenosa, en comparación con el 5-FU en infusión, varios estudios investigaron distintas combinaciones sustituyendo la capecitabina por el 5-FU con el irinotecán (CapIri o XELIRI) o el oxaliplatino (Capox o XELOX).

Hasta el momento, los resultados con estas combinaciones fueron tomados de varios estudios de fase II disponibles.²⁹⁻³¹

Sobre la base de información limitada, parece que la asociación de capecitabina con irinotecán o con oxaliplatino es equivalente a los regímenes FOLFIRI y FOLFOX y que exhibe menor toxicidad general, excepto el síndrome mano-pie. En un estudio de fase II con XELOX llevado a cabo en 96 pacientes con CRC previamente no tratados, se obtuvieron tasas de respuesta del 55% más 31% de pacientes con enfermedad estable por más de 3 meses.²⁹ La mediana de supervivencia fue de 19.5 meses y el tiempo a la progresión (TTP) fue de 7.7 meses con sólo 7% de neutropenia. Un estudio de fase II con 52 pacientes que recibieron el régimen XELIRI mostró un perfil de seguridad y eficacia favorable con una tasa de respuesta del 61% y una tasa de control de la enfermedad (CR+PR+SD = respuesta completa + respuesta parcial + enfermedad estable) del 84%.³⁰ Al momento que estos datos fueron comunicados, la MTTP y la MOS fueron de 6.1 y 15.6 meses, respectivamente. Un estudio aleatorizado de fase II mostró cifras de supervivencia general casi idénticas (17.7 vs. 17.8 meses) con el uso secuencial de capecitabina más irinotecán y oxaliplatino como tratamiento de primera o segunda elección.³¹ Los resultados de los estudios de fase III del XELOX y XELIRI aún no han sido comunicados.

Tratamientos moleculares o biológicamente dirigidos

Después de muchos años de investigación y los avances en el descubrimiento de las características moleculares y biológicas del carcinoma se han desarrollado nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento del CRC especialmente dirigidas hacia la angiogénesis y la traducción de señales, las cuales han demostrado un avance significativo cuando se utilizan en combinación con los agentes quimioterápicos citotóxicos.

La expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, un miembro de la familia de receptores Erb B) se ha asociado con mal pronóstico de muchas neoplasias, incluido el CRC.³² El EGFR regula fundamentalmente la división, reparación y supervivencia de la célula tumoral a través de la unión de ligandos específicos (EGF, TGF-alfa, etc.) que activan las cascadas de transducción de señales.³³ El EGFR también está relacionado con las metástasis del cáncer. El cetuximab (Erbix®), un anticuerpo IgG1 monoclonal quimérico humanizado, se une

selectivamente con el EGFR, con lo cual se bloquea la unión del ligando con el receptor y se evita la activación de la tirosina quinasa. La eficacia del cetuximab en el tratamiento del CRC fue demostrada en un estudio de fase II llevado a cabo en 121 pacientes en los que había fracasado el tratamiento con 5-FU e irinotecán, cuyos tumores habían resultado positivos para el EGFR.³⁴ Como tratamiento de segunda elección la asociación mostró una RR del 17% y una SD del 31%. Con estos datos se llevó a cabo en Europa un gran estudio multicéntrico en donde la asociación del cetuximab/irinotecán se comparó con el cetuximab en monoterapia (en una proporción 2:1) contra el CRC positivo para el EGFR y refractarios al tratamiento con irinotecán. El estudio demostró que el cetuximab presentaba una actividad significativa cuando se lo combinaba con el irinotecán o en monoterapia en los pacientes refractarios a éste, siendo más efectiva la asociación (RR 22.9 vs. 10.8%, $p = 0.0074$, TTP 4.1 vs. 1.5 meses, $p < 0.001$). Los pacientes toleraron adecuadamente el cetuximab observándose, según lo esperado, más diarreas y neutropenia en el grupo que recibió el tratamiento combinado. Los resultados sugirieron que el cetuximab puede eludir la resistencia al irinotecán por inhibición de la EGFR, con lo cual se anula el eflujo del fármaco, se restaura la apoptosis o se modifica la actividad de reparación del ADN. Sin embargo, no hubo relación entre la eficacia del cetuximab y los niveles de EGFR en el tumor. Un estudio reciente mostró que el cetuximab es efectivo en los pacientes con CRC en los que había fracasado el tratamiento con irinotecán u oxaliplatino.³⁶ De 350 pacientes tratados, el 12% obtuvo una PR con 34% de SD por al menos 6 semanas. Dos estudios de fase II mostraron que las combinaciones de cetuximab con FOLFIRI o FOLFOX como tratamiento de primera elección fueron seguras y efectivas.^{37,38} En la actualidad se están llevando a cabo muchos estudios de fase III de evaluación de asociaciones con cetuximab como tratamientos de primera o segunda elección.

El ABX-EGF es un anticuerpo monoclonal IgG2 totalmente humano dirigido contra el EGFR, lo cual puede resultar en menos efectos colaterales reactivos comparado con los anticuerpos monoclonales quiméricos humanizados. En un análisis interino de un estudio de fase II se sugirió que la monoterapia con ABX-EGF es bien tolerada y segura en pacientes con CRC en los que había fracasado la terapia previa con 5-FU, irinotecán u oxaliplatino.³⁹ La RR fue del 10.1% con una SD del 36.5% en 148 pacientes tratados.

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es una glucoproteína difusible producido por células normales y tumorales. El VEGF es un importante regulador de la angiogénesis tanto fisiológica como patológicamente.⁴⁰ El bevacizumab (Avastin®) es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra el VEGF. En un estudio aleatorizado de fase II realizado en pacientes que no habían recibido tratamiento quimioterápico previo o que habían recibido solamente terapia adyuvante se obtuvieron aumentos de la RR y el TTP cuando el bevacizumab fue administrado asociado al 5-FU/LV (el bevacizumab fue administrado en el grupo de dosis más baja a 5 mg/kg y en el de dosis más alta a 10 mg/kg cada 2 semanas y el 5-FU/LV a dosis de 500 mg/m² para cada droga).⁴¹ La media de supervivencia fue de 21.5 meses en el grupo de bevacizumab de baja dosis y de 13.8 meses en el grupo control. El beneficio de agregar bevacizumab al 5-FU/LV fue confirmado posteriormente en otro estudio aleatorizado en pacientes a los que no se los consideró aptos para el tratamiento con irinotecán como opción terapéutica de primera línea (mayores de 65 años, estatus general ECOG1 o ECOG2, albúmina sérica < 3.5 mg/dl o irradiación previa del abdomen o pelvis).⁴² Los resultados mostraron una PFS de 9.2 meses en el grupo medicado con bevacizumab/5-FU/LV comparada a los 5.5 meses obtenidos en el grupo placebo/5-FU/LV ($p = 0.0002$) sin aumento de la toxicidad. El estudio sugiere que la asociación de 5-FU y bevacizumab podría ser considerada como tratamiento de primera elección en pacientes que no son candidatos a ser tratados con irinotecán.

En un gran estudio de fase III se mostró que cuando el bevacizumab se asocia al IFL como tratamiento de primera elección se obtienen mejorías significativas de la OS y la PFS.⁴³ La mediana de supervivencia fue de 20.3 meses en el grupo medicado con IFL/bevacizumab y de 15.6 meses en los que recibieron IFL/placebo ($p < 0.001$), la mediana de la PFS fue de 10.6 meses en el primer grupo y de 6.2 meses en el segundo ($p < 0.001$) y las tasas de respuesta fueron de 44.8 vs. 34.8% ($p = 0.004$). La hipertensión de grado 3 fue más frecuente en el grupo tratado con bevacizumab/IFL (11%) comparado con el control (2.3%), pero fue fácilmente controlada con medicación oral. Hubo 1.5% (6/403) de perforación gastrointestinal en los que recibieron bevacizumab/IFL, cuyas causas no son muy claras. El análisis de seguimiento mostró datos alentadores en cuanto a la MOS obtenida por los 97 pacientes que fueron medicados con oxaliplatino luego del primer tratamiento con bevacizumab/IFL, la cual alcanzó los 25.1 meses comparados con los 19.6 meses obtenidos por 125 pacientes que no recibieron oxaliplatino.⁴⁴ La asociación de bevacizumab con oxaliplatino (FOLFOX) ha sido comparada con la del FOLFOX

únicamente como la segunda línea de tratamiento en los pacientes con CRC que habían sido previamente tratados con irinitecán en un gran estudio de fase III.⁴⁵ Un análisis interino de toxicidad mostró que la asociación entre el FOLFOX y el bevacizumab es segura y los resultados de eficacia final serán comunicados en breve. Un ensayo del *Treatment Referral Center* (TRC-03) del *National Cancer Institute* (NCI) estudió la asociación del bevacizumab con el 5-FU/LV como terapia de tercera línea en aquellos pacientes con CRC cuya enfermedad progresó luego de haber sido medicados con los tratamientos de referencia de 5-FU/LV, irinotecán y oxaliplatino.⁴⁶ Al momento de la comunicación de los resultados, la MTTP fue de 3.5 meses, la MOS fue considerada prematura como para ser comunicada y la tasa de respuesta fue del 1 %.

El análisis de varios estudios aleatorizados mostró que no hubo aumento en la incidencia de tromboembolismo del bevacizumab cuando se asoció a los regímenes quimioterápicos estándar para el tratamiento del CRC.⁴⁷ Sin embargo, un aumento modesto de los sucesos tromboembólicos puede ser observado cuando se agrega este fármaco, especialmente en aquellos pacientes con factores de riesgo (mayores de 65 años y con eventos tromboembólicos previos).

También se han investigado pequeñas moléculas, de administración oral, inhibidoras de la EGFR-tirosina quinasa, como el gefitinib (ZD 1839, Iressa®) la cual fue estudiada como monoterapia en los pacientes con CRC como tratamiento de segunda elección, cuyos resultados aún no han sido comunicados. Un estudio de fase II que asoció este fármaco con el FOLFOX (IFOX) exhibió una eficacia prometedora con una RR confirmada del 53% en pacientes que no habían recibido quimioterapia previa y del 16% en pacientes previamente tratados.⁴⁸ Sin embargo, la toxicidad de la asociación fue superior a la observada en el FOLFOX. El erlotinib (OSI-774, Tarceva®) también fue estudiado en los pacientes con CRC tanto en monoterapia como asociado con otros agentes citotóxicos.^{49,50}

También se investigaron muchos fármacos dirigidos contra varias secuencias de la vía del VEGF, como el HuMV8 33, 2C3 (dirigido contra el ligando VEGF), el VEGF- TRAP (dirigido contra receptores solubles), SU11248, PTK787/ZK222584, ZD6474 (pequeñas moléculas dirigidas contra los receptores VEGF), angiozima (ribozimas contra los receptores VEGF) y el IMC-1121b (una anticuerpo monoclonal dirigido contra los receptores VEGF).

Se llevaron a cabo dos grandes estudios de fase III para evaluar la actividad antitumoral en el CRC del PTK787/ZK222584 en combinación al FOLFOX, tanto como terapia de primera o de segunda líneas (CONFIRM-1 y 2).

Resección quirúrgica de la metástasis y terapia sistémica

Solo la resección quirúrgica completa de las metástasis puede resultar al largo plazo en una cura posible o una supervivencia libre de enfermedad en ciertos pacientes.^{51,52} La quimioterapia prequirúrgica ha sido recientemente introducida como terapia neoadyuvante de la resección quirúrgica de la metástasis debido al aumento de la eficacia de los nuevos agentes y regímenes quimioterápicos. En algunos pacientes se han comunicado mejoría de la estadificación y respuestas histológicas completas, sujetos que inicialmente habían presentado metástasis irresecables.⁵³

El beneficio de la terapia de infusión de la arteria hepática (HAI) posresección ha sido sugerido por un estudio intergrupar estadounidense.⁵⁴ Un estudio de fase I/II mostró que la asociación del irinotecán sistémico con el HIA FUDR (fluorodeoxiuridina) como terapia adyuvante de la metastasectomía hepática es un método viable con un 89% de supervivencia a los 2 años.⁵⁵ Otro estudio de fase II mostró 80% de tasa de respuesta de la lesión hepática y 20% a la metastasectomía con la combinación de HAI más oxaliplatino sistémico en 44 pacientes con metástasis hepáticas de un cáncer colorrectal inicialmente considerado irresecable.⁵⁶ Se necesitan evaluaciones ulteriores para determinar si la asociación puede mejorar el control local y eliminar las recurrencias extrahepáticas.

Terapia adyuvante para el cáncer colorrectal

Quimioterapia adyuvante del cáncer colónico con 5-FU/LV

El objetivo de la terapia adyuvante para los pacientes con cáncer de colon localizado es erradicar las micrometástasis, con lo cual se mejora la supervivencia general luego de la resección quirúrgica curativa. Sin embargo, el papel que le cabe a la terapia adyuvante en este tipo de cáncer no estuvo determinado hasta el final de la década del '80. Un metaanálisis que incluyó alrededor de 10 000 pacientes en 25 ensayos aleatorizados fue publicado en 1988 en el *Journal of the American Medical Association*.

En los pacientes que recibieron 5-FU adyuvante se observó un ligero aumento de la supervivencia, comparados con los pacientes que no recibieron tratamiento posquirúrgico, con *odds ratio* de 0.83

(IC95% 0.70-0.98).⁵⁷ Después de transcurridos muchos años de esfuerzos y habiéndose realizado estudios importantes, la terapia de 6 a 8 meses con 5-FU/LV fue finalmente aceptada como el tratamiento adyuvante de referencia para el cáncer de colon estadio III, tanto en Europa como en EE.UU., alrededor de 1996.

El ensayo C-01 del *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP) fue el primer gran estudio aleatorizado en comunicar las ventajas para la supervivencia de la quimioterapia adyuvante en el cáncer de colon.⁵⁸ El ensayo del *North Central Cancer Treatment Group* (NCC TG) sugirió el beneficio clínico de la asociación de 5-FU y levamisol (LEV), un inmunomodulador, como terapia adyuvante de los estadios II y III del cáncer de colon (de alto riesgo), observándose una reducción de la tasa de recurrencia de aproximadamente el 40% ($p = 0.003$), y un aumento de la supervivencia en un subgrupo de pacientes con enfermedad con nódulos positivos ($p = 0.03$).⁵⁹

Los resultados de un gran estudio intergrupar (INT 0035) confirmaron el beneficio de la asociación antedicha en los pacientes en estadio III, con 41% de reducción en el riesgo de recurrencia ($p < 0.0001$) y 33% de disminución de la mortalidad ($p = 0.006$) comparados con los pacientes que únicamente fueron intervenidos quirúrgicamente.^{60,61}

El NSABP C-03 mostró las ventajas de la asociación entre el 5-FU y la leucovorina (LV), un folato reducido que incrementa la actividad antitumoral del 5-FU a través del aumento de la inhibición de la timidilato sintetasa, en comparación al régimen MOF (5-FU-semustina-vincristina) en 1 081 pacientes con estadios de Duke B y C (supervivencia libre de enfermedad o DFS a los 3 años del 73% vs. 64% y una OS a los 3 años del 84% vs. 77% ($p = 0.003$)).⁶² Sobre la base de los resultados de todos estos estudios se realizó el estudio intergrupar INT-0089 para dilucidar el papel de la LV y el LEV asociado al 5-FU y la duración óptima de la quimioterapia adyuvante en el cáncer del colon. Un total de 3 759 pacientes con estadios III y II de alto riesgo fueron aleatorizados para recibir 5-FU más LEV por 12 meses, 5-FU semanal con altas dosis de LV (régimen Roswell Park [tabla 1]) por 7 a 8 meses, 5-FU con bajas dosis de LV (régimen de la Clínica Mayo) por 6 meses o la combinación de 5-FU con LEV o LV por 6 meses.^{63,64} Los resultados mostraron la equivalencia del tratamiento por 7 a 8 meses con 5-FU/LV con 1 año de 5-FU/LEV, remarcando que el LEV no es un componente obligatorio de la quimioterapia adyuvante en el cáncer de colon localizado. No se observaron diferencias significativas en cuanto a la eficacia entre los regímenes con dosis bajas o altas de LV cuando fueron combinados con 5-FU. Estos resultados han sido confirmados por varios ensayos europeos.⁶⁵⁻⁶⁸

Los regímenes más frecuentemente utilizados en los Estados Unidos son el Roswell Park y el de la Clínica Mayo. Si bien la posología del 5-FU parece no afectar su eficacia, esto no es así para las toxicidades. El régimen de la Clínica Mayo se asocia más con leucopenia y estomatitis y el Roswell Park con diarreas. Los médicos generalmente escogen el régimen que mejor cuadre a la tolerancia predicha para cada paciente en particular.

Los regímenes que utilizan el 5-FU/LV en infusión también han mostrados ser más seguros y tan efectivos como el 5-FU/LV administrado en bolo.^{69,70} Un estudio comparó al régimen de infusión LV5FU2 con el FULV en bolo (LV 200 mg/m² por 15 minutos seguido de 400 mg/m² de 5-FU por 5 días consecutivos cada 28 días), analizando la toxicidad y eficacia en pacientes con estadios II y III de cáncer colorrectal.⁶⁹ Con una mediana de seguimiento de 41 meses, no hubo diferencias significativas en la DFS o la OS entre los dos grupos de tratamiento. La toxicidad fue significativamente menor para el grupo que recibió la infusión ($p < 0.001$). Un estudio llevado a cabo en el Reino Unido comparó una infusión prolongada por 12 semanas de 5-FU (300 mg/m²/día) con el régimen de la Clínica Mayo y no mostró diferencias en la OS a los 3 años (87.95 vs. 83.2%, $p = 0.764$) con menor toxicidad ($p < 0.0001$) y mejor calidad de vida ($p < 0.001$) en el grupo medicado con la infusión prolongada.⁷⁰

Novedades en la quimioterapia adyuvante del cáncer de colon

Los recientes avances en el tratamiento del CRC han cambiado los modelos preestablecidos y, después de muchos años de investigación, las dudas referidas al beneficio de la quimioterapia adyuvante para el cáncer de colon en estadio II parecen aclararse.

Al demostrarse que la capecitabina es tan efectiva y menos tóxica que el 5-FU/LV administrado en bolo en el tratamiento del CRC, se diseñó el ensayo X-ACT para probar que la capecitabina es tan equivalente como el 5-FU/LV en cuanto a prolongar la DFS en el marco de la terapia adyuvante. Un total de 1 987 pacientes de 18 a 75 años fueron aleatorizados para recibir capecitabina en dosis de 2 500 mg/m²/día en forma oral a lo largo de 2 semanas seguido de 1 semana de descanso, o a 6 u 8 ciclos del régimen de la Clínica Mayo, observándose una ventaja en cuanto a la DFS para la

capecitabina comparada al 5-FU/LV (HR 0.87 [IC95% 0.75-1.00], $p = 0.0528$) y una tendencia similar para la supervivencia global ($p = 0.0706$, HR 0.84 [IC5% 0.69-1.01]).^{71,72} La supervivencia libre de recaída (RFS) resultó también superior para la capecitabina comparada al 5-FU/LV ($p = 0.041$, HR 0.86 [IC95% 0.74-0.99]). Excepto el síndrome mano-pie, el perfil de seguridad fue generalmente favorable para la capecitabina ($p < 0.001$).

Los resultados indicaron que la capecitabina podría ser una alternativa al 5-FU/LV en la terapia adyuvante del cáncer colónico en estadio II. Es más, los resultados del NSABP C-06 mostraron que el UFT/LV fue equivalente al 5-FU/LV en bolo intravenoso para la DFS y OS a los 5 años en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon en estadios II y III.⁷³ Sin embargo, el UFT no se encuentra disponible en los EE.UU.

Desde que se observó que la asociación del irinotecán o el oxaliplatino con el 5-FU mejoraban significativamente los resultados del tratamiento del CRC se diseñaron estudios para definir cuál era la ventaja terapéutica adyuvante de estos regímenes al compararlos con los tratamientos con 5-FU/LV de referencia, tal el caso de C89803, V308, PETACC-3, NSABP C-07 y MOSAIC.

La mortalidad por todas las causas a los 60 días fue superior en los pacientes que recibieron IFL (16/635, 2.5%) comparada con aquellos que recibieron solamente 5-FU/LV (régimen Roswell Park) (5/628, 0.8%), según se desprende de los resultados de un análisis interino del estudio C89803, lo cual fue congruente con la toxicidad del IFL en el marco metastásico.^{74,75} Por el contrario, en el PETACC-3 (una combinación bimensual de irinotecán/5-FU/LV) no se observó aumento de las muertes exacerbadas por el tratamiento. Los resultados del C89803, el estudio de eficacia más reciente, no mostraron diferencias en cuanto a la supervivencia para el IFL en el estadio III, tanto si se analizaba la OS ($p = 0.92$) como la supervivencia libre de recaídas (*relapse free survival* (RFS) ($p = 0.84$)).⁷⁶ Sobre la base de estos resultados, el bolo semanal de IFL no debería utilizarse como terapia adyuvante en el cáncer colónico. Los resultados pendientes del PETACC-3 ayudarán a definir el papel del irinotecán en este tipo de tratamientos.

El MOSAIC es el primer estudio que demostró que la quimioterapia asociada es superior al régimen estándar con 5-FU/LV en la terapia adyuvante del cáncer de colon. El estudio comparó el FOLFOX4 con el LV5FU2 en 2 248 pacientes con estadios II y III.⁷⁷ El criterio de valoración primario del estudio fue la DFS a los 3 años. Se comunicaron neuropatías periféricas sensoriales de grado 3 en el 12.4% de los pacientes tratados con oxaliplatino, pero solamente el 1.1% de ellos presentó neuropatías residuales del mismo grado al año. El estudio demostró una DFS a los 3 años del 78.2% en el grupo que recibió FOLFOX y del 72.9% en los medicados con LV5FU2 ($p = 0.002$), lo que representó una reducción del riesgo del 23%.

Mientras estén pendientes los resultados definitivos del estudio MOSAIC, del NSABP C-07 (5-FU/LV en bolo más oxaliplatino), del PETACC-3 con irinotecán y del XELOX, se debe tener en cuenta la quimioterapia adyuvante con FOLFOX para los pacientes con cáncer de colon de riesgo elevado que fueron sometidos a cirugía curativa.

Quimioterapia adyuvante en el estadio II (Duke B) del cáncer de colon

Se ha discutido a lo largo de muchos años si la terapia adyuvante debe ser ofrecida rutinariamente a los pacientes con cáncer localizado y sin nódulos (estadio II o Duke B). El consenso general es que el beneficio de esta terapia en dicho estadio es real, especialmente para el pequeño número de pacientes con riesgo elevado para la recurrencia de la enfermedad.^{78,79} Sin embargo, la mayor parte de los estudios no han sido lo suficientemente grandes como para mostrar diferencias estadísticamente significativas.^{80,81}

Un gran estudio europeo, el QUASAR, aleatorizó 3 238 pacientes (91% con cáncer colorrectal estadio II o Duke B) a recibir 5-FU/LV u observarlos luego de la resección curativa. Los resultados confirmaron un pequeño (3% a 4%) pero definitivo beneficio en cuanto a la supervivencia con la quimioterapia adyuvante con 5-FU/LV, obteniéndose una OS a los 5 años del 80.3% vs. 77.4% ($p = 0.02$) y una tasa de recurrencia del 22.3% vs. el 26.2% ($p = 0.001$).⁸² Este beneficio también fue mostrado en el ensayo MOSAIC. Se ha sugerido que el tratamiento con FOLFOX puede mejorar la DFS a 3 años adicionales (86.6 vs. 83.9%, $p = 0.07$) comparada con el tratamiento 5-FU/LV, aunque sin diferencias estadísticamente significativas.⁴⁷ El análisis por subpoblaciones mostró reducciones del riesgo relativo aun mayores, del orden del 28% (HR 0.72 [0.48-1.08]) en aquellos pacientes con estadio II de alto riesgo, quienes posean uno o más de los siguientes factores en el examen de las muestras quirúrgicas: lesión T4, obstrucción o perforación del intestino, pobre diferenciación o menos de 10 nódulos linfáticos.

Otros aspectos relacionados

El beneficio de la quimioterapia adyuvante no disminuye con el aumento de la edad, aunque las comorbilidades de la población de ancianos pueden disminuir la supervivencia absoluta.⁸⁴⁻⁸⁶

La quimioterapia adyuvante debe ser tomada en cuenta y ofrecida a los pacientes mayores en tanto tengan un buen estado general y una expectativa de vida razonable.

Aunque por muchos años se ha investigado la posibilidad de implementar la inmunoterapia como tratamiento adyuvante, hasta el momento no se han confirmado resultados benéficos.⁸⁷⁻⁸⁹

En la actualidad se están desarrollando o diseñando muchos ensayos intergrupales de fase III para evaluar si la asociación con los nuevos agentes dirigidos (bevacizumab, cetuximab) puede extenderse a los pacientes con cáncer de colon en estadios II o III.

El NSABP C-08 analizará el agregado del bevacizumab al FOLFOX y el ensayo *Intergroup*, de los EE.UU., el papel del cetuximab en asociación con FOLFOX o FOLFIRI y el tratamiento secuencial de FOLFOX y FOLFIRI.

En resumen, debido a los avances en el desarrollo de la nueva generación de fármacos citotóxicos, agentes de blanco biológico y molecular, los resultados generales de la mayoría de los pacientes con cáncer de colon metastásico o avanzado han mejorado significativamente y la supervivencia se ha duplicado, comparada con la de muchos años atrás. Los fármacos administrados en forma oral poseen una eficacia equivalente al tratamiento adyuvante estándar con 5-FU/LV pero son más convenientes y seguros. La quimioterapia asociada entre el oxaliplatino y el 5-FU demostró ser superior al 5-FU/LV como adyuvante en el cáncer de colon estadio III y el papel que le cabe al irinotecán en este aspecto queda aún por ser dilucidado. Los ensayos clínicos del futuro deberán optimizar e individualizar las terapias teniendo en cuenta las características moleculares de los pacientes a fin de maximizar el beneficio clínico y minimizar la toxicidad.

El autor no manifiesta conflictos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin*. 54:8- 29, 2004.
2. Ries LA, Eisner MP, Kosary CL et al. (Eds) SEER Cancer statistic review, 1973- 1997. National Cancer Institute, Bethesda, MD, 2000.
3. Macdonald JS Adjuvant therapy of colon cancer. *CA Cancer J Clin*, 49(4), 202- 219, 1999.
4. Hedrick EE, Hurwitz H, Sarkar S, et al. Post-progression therapy (PPT) effect on survival in AVF2107, a phase III trial of bevacizumab in first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 22 (14S):249s (A3517), 2004.
5. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 350:2344-2351, 2004
6. Saltz LB, Cox JV, Blanke CB, et al: Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *New Eng J Med*. 343:905-914, 2000.
7. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al: Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicenter randomized trial. *Lancet*. 355:1041-1047, 2000.
8. Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, et al. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol*. 21:2059-2069, 2003.
9. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22:23-30, 2004.
10. Rothenberg ML, Meropol NJ, Poplin EA, Van Cutsem E, Wadler S Mortality associated with irinotecan plus bolus fluorouracil/leucovorin: summary finding of an independent panel. *J Clin Oncol*, 19(18):3801-3807, 2001.
11. Andrea AAA, Satta F, Pavese I et al. Prevention of irinotecan (CPT-11) + 5- fluorouracil/leucovorin (FU/LV) diarrhea by oral administration of neomycin + bacitracin in first line treatment of advanced colo-rectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 22:278a (A1116), 2003.
12. Rixe O, Ortuzar W, Alvarez M, et al. Oxaliplatin, tetraplatin, cisplatin, and carboplatin: spectrum of activity in drug-resistant cell lines and in the cell lines of the National Cancer Institute's Anticancer Drug Screen panel. *Biochem Pharmacol*, 52:855-1865, 1996.
13. Vikovic E, Bekradda M Oxaliplatin: a new therapeutic option in colorectal cancer. *Semin Oncol*, 26(6):647-662, 1999.
14. Raymond E, Chaney SG, Taamma A et al. Oxaliplatin: a review of preclinical and clinical studies. *Ann Oncol*. 9:1053-1071, 1998.
15. De Braud F, Munzone E, Nole F et al. Synergistic activity of oxaliplatin and 5- fluorouracil in patients with metastatic colorectal cancer with progressive disease while on or after 5-fluorouracil. *Am J Clin Oncol*. 21:279-283, 1998.
16. De Gramont A, Figer A, Seymour M et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 18:2938-2947, 2000.
17. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R et al. Phase III multicenter randomized trials of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 18:136-147, 2000.

18. De Gramont A, A. Cervantes, T. Andre, et al. OPTIMOX study: FOLFOX 7/LV5FU2 compared to FOLFOX 4 in patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22 (14S):251s (A3525), 2004
19. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol.* 22(2):229-37, 2004.
20. Carmichael J, Popiela T, Radstone D, et al. Randomized comparative study of tegafur/uracil and oral leucovorin versus parenteral fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 20(17):3617-3627, 2002
21. Douillard JY, Hoff PM, Skillings JR, et al. Multicenter phase III study of uracil/tegafur and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 20(17):3605-3616, 2002.
22. Levin J, Schilsky R, Burris H, et al: North American phase III study of oral eniluracil (EU) plus oral 5-fluorouracil (5-FU) versus intravenous (IV) 5-FU plus leucovorin (LV) in the treatment of advanced colorectal cancer (ACC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 20:132a (A523), 2001.
23. Van Cutsem E, Sorensen J, Cassidy J, et al: International phase III study of oral eniluracil (EU) plus 5-fluorouracil (5-FU) versus intravenous (IV) 5-FU plus leucovorin (LV) in the treatment of advanced colorectal cancer (ACC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 20:132a (A522), 2001.
24. Ishitsuka H, Miwa M, Ishikawa T et al. Capecitabine: an oral available fluoropyrimidine with tumor selective activity. *Proc Am Assoc Cancer Res.* 36:A407, 1995.
25. Miwa M, Utoh M, Sawada N et al. Design of a novel oral fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *Eur J Cancer.* 34:1274-1281, 1998.
26. Schuller J, Cassidy J, Dumont E et al. Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration to colorectal cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 45:291-297, 2000.
27. Hoff PM, Ansari R, Bastist G et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 19(8):2282-2292, 2001.
28. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol.* 19(21):4097-4106, 2001.
29. Cassidy J, Taberero J, Twelves C, et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 22(11):2084-2091, 2004.
30. Patt YZ, Liebmann J, Diamandidis D, et al. Capecitabine (X) plus irinotecan (XELIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer(mCRC): Final safety finding from a phase II trial. *J Clin Oncol* 22 (14S):270s (A3602), 2003.
31. Grothey A, Jordan K, Kellner O, et al. Capecitabine/irinotecan (CapIri) and capecitabine/oxaliplatin (CapOx) are active second-line protocols in patients with advanced colorectal cancer (ACRC) after failure of first-line combination therapyL /results of a randomized phase II /study. *J Clin Oncol* 22(14S):253s (A3534), 2004.
32. Goldstein NS, Armin M, Epidermal Growth factor receptor immunohistochemical reactivity in patients with American Joint Committee on Cancer Stage IV coln adenocarcinoma: implication of a standardized scoring system. *Cancer* 93:1331-1346, 2001.
33. Klapper LN, Kirschbaum MH, Sela M, et al. Biochemical and clinical implications of the ErbB/HER signaling network of growth factor receptors. *Adv Cancer Res.* 77:25-79, 2000.
34. Saltz L, Rubin M, Hochster H et al. Cetuximab (IMC-C225) plus irinotecan (CP- 11) is active in CPT- 11 refractory colorectal cancer (CRC) that expresses epidermal growth factor receptor (EGFR). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 20:3a (A7), 2001.
35. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 35:337-345, 2004.
36. Lenz HJ, Mayer RJ, Gold PL, et al. Activity of cetuximab in patients with colorectal cancer refractory to both irinotecan and oxaliplatin. *J Clin Oncol* 22(14S):247s (A3510), 2004.
37. Taberero JM, Van Cutsem E, Sastre J, et al: An international phase II study of cetuximab in combination with oxaliplatin/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) (FOLFOX-4) in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (CRC) expressing epidermal Growth factor receptor (EGFR). Preliminary results. *J Clin Oncol* 22(14S):248s(A3512), 2004
38. Rougier P, Raoul J-L, Van Laethem J-L, et al. Cetuximab + FOLFIRI as first-line treatment for metastatic colorectal CA. *J Clin Oncol* 22(14S):248s(A3513), 2004
39. Hecht JR, Patnaik A, Malik I, et al. ABX-EGF monotherapy in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): An updated analysis. *J Clin Oncol* 22(14S):247s(A3511), 2004.
40. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 9:669-676, 2003.
41. Kabbinnar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 21:60-65, 2003.
42. Kabbinnar FF, Schulz J, McCleod M, et al. Bevacizumab (a monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor) to prolong progression-free survival in first-line colorectal cancer (CRC) in subjects who are not suitable candidates for first-line CPT-11. *J Clin Oncol* 22(14S):249s (A3516), 2004.
43. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350:2335-2342, 2004.
44. Hedrick EE, Hurwitz H, Griffing S, et al. Post-progression therapy (PPT) effect on survival in AVF2107, a phase III trial of bevacizumab in first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 22 (14S):249s (A3517), 2004.
45. Benson AB, Catalano PJ, Meropol NJ et al. Bevacizumab (anti-VEGF) plus FOLFOX4 in previously treated advanced colorectal cancer (advCRC): An interim toxicity analysis of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200. *J Clin Oncol* 22:A975, 2003.
46. Chen HX, Mooney M, Boron M, et al. Bevacizumab (BV) plus 5-FU/Leucovorin (FU/LV) for advanced colorectal cancer (CRC) that progressed after standard chemotherapies: NCI Treatment Referral Center trial (TRC-0301). *J Clin Oncol* 22 (14S):248s(A3515), 2004.
47. Novotny WF, Holmgren E, Nelson B, et al. Bevacizumab (a monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor) does

- not increase the incidence of venous thromboembolism when added to first-line chemotherapy to treat metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22(14S):252s(A3529), 2004.
48. Fisher GA, Kuo CD, Cho CD, et al. A phase II study of gefitinib in combination with FOLFOX-4 (IFOX) in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22(14S):247s(A3514), 2004
 49. Oza AM, Townsley CA, Siu LL, et al. Phase II study of erlotinib (OSI-774) in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22(14S):196s (A785), 2004.
 50. Meyerhardt JA, Xhu A, Enzinger PC, et al. Phase II study of capecitabine, Oxaliplatin and erlotinib in previously treated patients with metastatic colorectal cancer (MCRC). *J Clin Oncol* 22(14S):265s (A3580), 2004.
 51. Goldberg RM, Fleming TR, Tangem CM et al. Surgery for recurrent colon cancer: strategies for identifying resectable recurrence and success rates after resection. *Ann Intern Med*, 129:27–35, 1998.
 52. DeMatteo RM, Minnard EA, Kemeny N et al. Outcome after resection of both liver and lung metastases in patients with colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 18:249a(A958), 1999.
 53. Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G et al. Longterm survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol*. 10:663–669, 1999.
 54. Kemeny MM, Adak S, Gray B et al. Combined modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy—an intergroup study. *J Clin Oncol*. 20:1499–1505, 2002.
 55. Kemeny N, Jarnagin W, Gonen M, et al. Phase I/II study of hepatic arterial therapy with floxuridine and dexamethasone in combination with intravenous irinotecan as adjuvant treatment after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 21 (17):3303-3309, 2003.
 56. Leonard GD, Fong Y, Jarnagin W, et al. Liver resection after hepatic arterial infusion (HAI) plus systemic oxaliplatin (Oxal) combinations in pretreated patients with extensive unresectable colorectal liver metastases. *J Clin Oncol* 22(14S):256s(A3542), 2004
 57. Buyse M, Zeleniuch-Jaquitte A, Chalmers T, et al: Adjuvant therapy of colorectal cancer-why we still don't know. *JAMA* 259:3571-3578, 1988.
 58. Wolmark N, Fisher B, Colangelo L, et al: Postoperative adjuvant chemotherapy or BCG for colon cancer: results from NSABP protocol C-01. *J Natl Cancer Inst*. 80:30-36, 1988.
 59. Laurie JA, Moertel CG, Fleming TR, et al. Surgical adjuvant therapy of large- bowel carcinoma: an evaluation of levamisole and the combination of levamisole and 5-fluorouracil. The North Central Cancer Treatment Group and the Mayo Clinic. *J Clin Oncol* 7:1447-1456, 1989.
 60. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al: Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 322:352-358, 1990.
 61. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Intern Med*. 122:321-326, 1995.
 62. Wolmark N, Rockette H, Fisher B, et al: The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-03. *J Clin Oncol* 11:1879-1887, 1993.
 63. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, et al: Fluorouracil (FU), leucovorin (LV), and levamisole (LEV) adjuvant therapy for colon cancer: Preliminary results of INT- 0089. *Proc Am Soc Clin Oncol* 15:211, 1996.
 64. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, et al. Fluorouracil, leucovorin, and levamisole adjuvant therapy for colon cancer: Five-year final report of INT-0089. *Proc Am Soc Clin Oncol* 17:265a (A 982), 1998.
 65. Taal BG, Van Tinteren H, Zoetmulder FA. Adjuvant 5FU plus levamisole in colonic or rectal cancer: improved survival in stage II and III. *Br J Cancer* 85:1437- 1443, 2001.
 66. Arkenau HT, Bermann A, Rettig K, et al: 5-Fluorouracil plus leucovorin is effective adjuvant chemotherapy in curatively resected stage III colon cancer: long- term follow-up results of the adjCCA-01 trial. *Ann Oncol*. 14(3):395-9, 2003.
 67. Staib L, Link KH, Begger HG. Toxicity and effects of adjuvant therapy in colon cancer: result of the German prospective, control randomized multicenter trial FOGT-1. *J Gastrointest Surg* 5:275-281, 2001.
 68. QUASAR Collaborative Group. Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomized trial. *Lancet* 355:1588-1596, 2000.
 69. Andre T, Colin P, Louvet C et al: Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: results of a randomized trial. *J Clin Oncol*, 21(15), 2896-2903, 2003.
 70. Saini A, Norman AR, Cunningham D, et al: Twelve weeks of protracted venous infusion of fluorouracil (5-FU) is as effective as 6 months of bolus 5-FU and folinic acid as adjuvant treatment in colorectal cancer. *Br J Cancer*. 88:1859-65, 2003.
 71. Scheithauer W, McKendrick J, Begbie S, et al: Oral capecitabine as an alternative to i.v. 5-fluorouracil-based adjuvant therapy for colon cancer: safety results of a randomized, phase III trial. *Ann Oncol* 14:1735-1743, 2003.
 72. J. Cassidy, W. Scheithauer, J. McKendrick, et al. Capecitabine (X) vs. bolus 5- FU/leucovorin (LV) as adjuvant therapy for colon cancer (the X-ACT study): efficacy results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 22(14S):247s(A3509), 2004
 73. Wolmark N, Wieand S, Lembersky B, et al. A phase III trial comparing oral UFT to FULV in stage II and III carcinoma of the colon: Result of NSABP Protocol C-06. *J Clin Oncol* 22(14S):247s(A3508), 2004
 74. Rothenberg ML, Meropol NJ, Poplin EA, et al: Mortality associated with irinotecan plus bolus fluorouracil/leucovorin: summary finding of an independent panel. *J Clin Oncol*, 19(18), 3801–3807, 2001.
 75. Sargent D, Niedzwiecki D, O'Connell MJ et al: Recommendation for caution with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for colorectal cancer. *N Engl J Med*, 345, 144–146, 2001.
 76. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin (IFL) versus fluorouracil/leucovorin alone (FL) in stage III colon cancer (intergroup trial CALGB C89803). *J Clin Oncol* 22(14S): 245s (A3500), 2004.
 77. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 350:2344-2351, 2004
 78. Mamounas E, Wieand S, Wolmark N, et al. Comparative Efficacy of Adjuvant Chemotherapy in Patients With Dukes' B Versus Dukes' C Colon Cancer: Results From Four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Adjuvant Studies

- (C-01, C-02, C-03, and C-04). J Clin Oncol 17: 1349-1355, 1999.
79. Piedbois P: Introduction, 4th International Conference on Colorectal Cancer in Paris. Semin Oncol 28 (suppl 1): 1-3, 2001.
 80. Marsoni S for IMPACT investigators: Efficacy of adjuvant fluorouracil and leucovorin in Stage B2 and C colon cancer. Semin Oncol 28 (suppl 1):14-19, 2001.
 81. Benson III AB, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. J Clin Oncol 22:3408-3419, 2004
 82. Gray RG, Hills BR, Hills R, et al. QUASAR: A randomized study of adjuvant chemotherapy (CT) vs. observation including 3238 colorectal cancer patients. J Clin Oncol 22(14S):245s(A3501), 2004
 83. Hikish T, Boni C, Navarro M et al. FOLFOX4 as adjuvant treatment for stage II colon cancer (CC): Subpopulation data from the MOSAIC trial. J Clin Oncol 22(14S):274s(A3619), 2004
 84. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. N Engl J Med 345(15):1091-7, 2001
 85. Iwashyna TJ and Lamont EB. Effectiveness of adjuvant fluorouracil in clinical practice: A population-based cohort study of elderly patients with stage III colon cancer. J Clin Oncol 20:3992-3998, 2002.
 86. Schrag D, Gelfand S, Bach P, et al: Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer: Insight from a SEER-medicare cohort. Pro Am Soc Clin Oncol 20:123a (A 488), 2001.
 87. Punt CJ, Nagy A, Douillard, et al. Edrecolomab alone or in combination with fluorouracil and folinic acid in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: a randomised study. Lancet. 360(9334): 671-677, 2002.
 88. Fields AL, Keller AM, Schwartzberg L et al. Edrecolomab (17-1A antibody) (EDR) in combination with 5-fluorouracil (FU) based chemotherapy in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: results of a randomized North American phase III study. Proc Am Soc Clin Oncol, 21:128a (A508), 2002.
 89. Haller DG: Update of clinical trials with edrecolomab: A monoclonal antibody therapy for colorectal cancer. Semin Oncol 28 (suppl 1):25-30, 2001.

IMPORTANCIA DE LOS VEGETALES QUE SE CONSUMEN CRUDOS EN LA TRANSMISION DE ENFERMEDADES DE ORIGEN ALIMENTARIO



**Columnista Experto de SIIC
Dr. Luis A. Merino**

. Docente-Investigador. Departamento de Bacteriología. Campo de especialización: Bacteriología

Introducción

La conexión entre el medio ambiente externo y la salud humana está plenamente reconocida por instituciones como la Organización Mundial de la Salud que han declarado que la salud del hombre depende en última instancia de la capacidad de la sociedad para manejar la interacción entre las actividades humanas y el medio ambiente físico y biológico, y que alrededor de la cuarta parte de las enfermedades mundiales puede atribuirse a factores ambientales.^{1,2}

Entre los factores ambientales que influyen directamente sobre la salud del hombre incluimos el agua, el aire, los alimentos, la vivienda y la seguridad de los lugares donde habita o desarrolla sus actividades. La población infantil es la que aparece como más vulnerable a los efectos ambientales ya que, en relación con los adultos, son los niños los que respiran más aire, beben más agua y consumen más alimento, a la vez que sus sistemas inmune y metabólico no están suficientemente desarrollados como para enfrentar las agresiones externas.³

Los factores ambientales, sociales y económicos que desempeñan un papel importante en la epidemiología de los problemas emergentes causados por alimentos incluyen: cambios relacionados con los agentes patógenos, cambios en la comunidad, cambios en la calidad de la atención en salud, cambios demográficos relacionados con viajes y migraciones, cambios en la producción, distribución y comercialización de los alimentos y alteraciones directas del medio ambiente como construcción de represas, deforestación y contaminación.⁴

Entre los contaminantes ambientales que pueden alcanzar los alimentos se encuentran los agentes químicos y los agentes biológicos. Aunque existen toxinas de ocurrencia natural en los alimentos, en general la mayoría de los contaminantes aparecen como resultado de la actividad humana. Pese a que disminuyen los peligros relacionados con los contaminantes químicos ambientales y por el uso de aditivos no permitidos, la experiencia demuestra que es 100 000 veces más probable que una persona enferme como consecuencia de la presencia de un microorganismo en el alimento que

a causa de residuos de pesticidas.⁵

La interrelación entre el hombre, los animales y el medio ambiente se presenta como un complejo entramado dentro del cual existen varias posibilidades para que agentes infecciosos alcancen los alimentos en diferentes etapas de la cadena de producción y de esta manera lleguen al hombre causando enfermedad.⁶

El objetivo del presente trabajo es revisar los conocimientos actuales sobre el papel que cumplen los vegetales que se consumen crudos en la transmisión de microorganismos patógenos, como también las estrategias válidas para su prevención y control.

Enfermedades transmitidas por alimentos

Puede definirse enfermedad de origen alimentario o enfermedad transmitida por alimentos (ETA) a cualquier enfermedad de naturaleza infecciosa o tóxica causada por el consumo de alimentos o agua o que se considera causada por ellos.⁵

Un brote de ETA debe sospecharse siempre que dos o más personas que compartieron una comida desarrollen síntomas dentro de las 72 horas siguientes a la ingesta. Un pronto informe de los posibles casos es esencial para prevenir la infección en un número mayor de individuos mediante la rápida remoción de los alimentos involucrados de los puestos de venta.⁷

Las ETA constituyen un problema de salud pública de creciente preocupación. En variadas comunidades de todo el mundo se observa una tendencia a la aparición de patologías de esta índole, tanto de origen biológico como químico. Estas enfermedades, que aparecen como problemas emergentes, pueden surgir por vez primera en una población, puede tratarse de enfermedades que ya existían pero cuya incidencia o distribución geográfica se modificó rápidamente por distintos motivos, o bien pueden ser patologías difundidas desde hace años pero que sólo recientemente han podido ser identificadas gracias a la disponibilidad de nuevos conocimientos o al desarrollo de tecnología apropiada.⁴

Los factores que contribuyen a la emergencia de enfermedades transmitidas por alimentos incluyen los cambios demográficos y el comportamiento de la población, cambios tecnológicos e industriales, los viajes y el comercio internacionales, la adaptación microbiana, el desarrollo económico, el colapso de las políticas de salud pública en muchos países, etc. Los antiguos patógenos de transmisión alimentaria han dado lugar a nuevos patógenos emergentes. Entre ellos se encuentran cepas de *Salmonella* no Typhi y otros cuya incidencia ha ido aumentando en los últimos 20 años, algunos de los cuales son *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter fetus* ssp. *fetus*, *Cyclospora cayetanensis*, *Cryptosporidium parvum*, *E.*

coli O157:H7 y otras *E. coli* relacionadas, *Listeria monocytogenes*, virus Norwalk, *Salmonella enterica* serotipo Enteritidis, *Salmonella enterica* serotipo Typhimurium DT104, *Vibrio cholerae* O1, *Vibrio vulnificus*, *Vibrio parahaemolyticus* y *Yersinia enterocolitica*.⁸

Paralelamente a la emergencia de nuevos patógenos, un grupo de nuevos vehículos de transmisión de ETA ha sido implicado en años recientes. Tradicionalmente los alimentos implicados en ETA fueron la carne cruda, los mariscos, las aves de corral, los huevos y la leche no pasteurizada. Actualmente, alimentos antes considerados seguros se han agregado a la lista de alimentos peligrosos, como es el caso de las frutas y verduras que se consumen crudas, así como sus derivados (jugos, ensaladas, etc.). Estos nuevos vehículos de transmisión de enfermedades comparten la característica de que la contaminación suele ocurrir tempranamente en el proceso de producción y su llegada al consumidor se ve facilitada por débiles barreras para inhibir los patógenos (sal, azúcar, vinagre, etc.), por lo que simples transgresiones a las normas de preparado y conservación pueden transformarlos en alimentos poco seguros.⁸

Debido a los cambios en la forma en que los alimentos se producen y distribuyen han aparecido nuevas formas de brotes. El escenario tradicional de las ETA se relacionaba con reuniones en parroquias, picnics familiares, fiestas u otro evento social, lo que implicaba un brote agudo y sumamente localizado, con altas dosis de inóculo y una elevada tasa de ataque, que rápidamente involucraba a las autoridades médicas y de salud pública; el nuevo escenario donde se presentan las ETA emergentes es el resultado de bajos niveles de contaminación en productos ampliamente distribuidos y, en la mayoría de las oportunidades, el incremento en los casos puede llegar a ser inaparente y sólo podría detectarse la presencia de un brote por la fortuita acumulación de casos en una localidad.⁸

A pesar de que en nuestro país las ETA son causa frecuente de morbilidad, no existe un verdadero

programa de vigilancia activa con alcance en todo el territorio nacional; la información epidemiológica disponible mediante el Sistema Regional de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades Transmitidas por Alimentos (SIRVE- ETA) coordinado por el INPPAZ es solo un muestreo del verdadero problema y sólo refleja ciertos sucesos ocurridos en las provincias más populosas del país, sin considerar los cientos de brotes que se producen en localidades pequeñas y alejadas de las grandes urbes.⁹ Es por ello que el impacto de las ETA en la salud pública y en la economía en nuestro país es realmente incierto.

Entre 1995 y 1997 se informaron 2 236 brotes de ETA por los 19 países participantes del SIRVE-ETA.¹⁰ Estos representaron 68 868 casos y 173 muertes, siendo la mayoría de ellos de origen bacteriano. En 1997 se notificaron 845 brotes identificándose el agente etiológico sólo en 58.5% de los casos. Durante ese año, 33 brotes con 355 enfermos correspondieron a nuestro país. En 1998 se notificaron 605 brotes con 18 221 personas afectadas; 228 brotes fueron de origen bacteriano y 8 se relacionaron con el consumo de verduras frescas, afectaron a 130 pacientes, de los cuales uno falleció.¹¹ En total, entre 1995 y 1998 se notificaron en nuestro país 2 764 428 casos aislados de ETA y 40 brotes que afectaron a 567 personas. En el período referido, el origen de los brotes se dio con mayor frecuencia en las viviendas de los afectados.

En 1999, mediante la aplicación de la Red de Vigilancia Activa del Programa de Enfermedades Infecciosas Emergentes de Origen Alimentario (*FoodNet*) de los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) en los EE.UU., se confirmaron 10 697 casos de ETA en ese país, los que incluían salmonellosis (4 533 casos), campylobacteriosis (3 794), shigellosis (1 031), infecciones por *E.coli* O157:H7 (530), cryptosporidiosis (474), yersiniosis (163), listeriosis (113), infecciones por *Vibrio* spp. (45) y cyclosporiosis (14).¹²

La tendencia creciente entre los consumidores a disponer de un rápido acceso a los alimentos preparados y listos para el consumo ha conducido a la proliferación de puestos de venta de alimentos en lugares no tradicionales. Estas prácticas han contribuido al incremento de la incidencia de ETA y traen aparejada una dificultad en el rastreo del origen de los brotes debido a que generalmente los casos se producen en sitios muy alejados del lugar donde fueron adquiridos los alimentos.¹³

En los Estados Unidos, las ETA constituyen una importante causa de daño económico, padecimiento humano y muerte. Se estima que cada año entre 6.5 y 33 millones de personas enferman a partir de microorganismos presentes en los alimentos y aproximadamente 9 000 de ellos fallecen, por lo que la reducción de las ETA es una de las prioridades presentes en la iniciativa Gente Saludable 2000 propuesta por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA).¹²

En Argentina se evidencia un subregistro en esta materia debido a que las cifras informadas por los organismos de salud incluyen una considerable cantidad de casos de ETA diagnosticados sólo clínicamente, sin la confirmación del laboratorio; además, deben tenerse en cuenta aquellos casos leves en que los afectados no concurren a la consulta médica. Sólo se tiene mayor información en oportunidades de producirse brotes de gran magnitud, en los cuales la participación de algún organismo oficial conduce al esclarecimiento del origen del brote. Es por ello que la imagen epidemiológica disponible de las ETA en Argentina, especialmente de aquellas que cursan con cuadro diarreico, no refleja toda la dimensión del problema, por ello es inevitable recurrir a información proveniente de otros países que, si bien no puede darnos un panorama totalmente equivalente, al menos nos permite aproximarnos al problema.

Los vegetales que se consumen crudos, como fuente de ETA

Aunque el beneficio para la salud que resulta del consumo de frutas y verduras frescas está ampliamente probado, existe una creciente aunque todavía pequeña proporción de brotes de ETA relacionadas con frutas y vegetales frescos, lo que obliga a analizar la seguridad de frutas y verduras que se expenden sin ser sometidas a procesamiento para reducir o eliminar los microorganismos patógenos.¹⁴

El efecto de los cambios en las prácticas de cultivo, cosecha y manipulación de alimentos que se consumen crudos ha sido ampliamente estudiado y en gran medida dilucidado. El procesamiento centralizado de los alimentos y un radio de distribución sumamente extenso, incluso internacional, son las características del "nuevo escenario", si se compara con el "viejo escenario" de la producción local, con procesamiento hogareño y consumo familiar.¹⁵

Aunque las verduras no figuran como los principales alimentos involucrados en la transmisión de gérmenes patógenos, son numerosos los brotes de ETA en los cuales se han visto implicadas.¹⁶ Los vegetales de hoja que se consumen crudos como la lechuga están estrechamente ligados con

la transmisión de ETA debido a que se ingieren sin tratamientos de maceración, salado, ni ningún otro, como ocurre con otros alimentos; además no pueden ser vigorosamente lavados antes del consumo o pelados como otros vegetales, lo que permitiría reducir significativamente la carga bacteriana.

La seguridad de la calidad de los alimentos ocupa un lugar privilegiado en diferentes partes del mundo debido a que durante los últimos años se ha detectado mayor número de ETA cuyo origen se encontraba en frutas y verduras. En 1997, en EE.UU. se implementó una iniciativa de seguridad alimentaria para mejorar la seguridad en el abastecimiento de alimentos de calidad en el país, a partir de allí se difundió una "Guía para reducir al mínimo el riesgo microbiano de los alimentos, en el caso de frutas y vegetales", cuyas directivas se establecen sólo a modo de orientación y no como imposiciones reglamentarias.¹⁷

El Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA) de Argentina lanzó recientemente un Manual sobre buenas Prácticas Agrícolas para la producción primaria de frutas y hortalizas y para establecimientos de empaque con el objeto de reducir el potencial de riesgos físicos, químicos y microbiológicos en la producción, cosecha, acondicionamiento a campo, empaque, transporte y almacenamiento.¹⁸

Aunque el estudio microbiológico no pueda proveer certeza absoluta acerca de la seguridad de lotes específicos de alimentos, un análisis microbiológico adecuado es importante para evaluar la efectividad de los programas de control, ya que permite tener una visión general de la higiene en todos los pasos del proceso, desde el cultivo, cosecha, transporte y hasta el procesamiento de los vegetales.¹⁹

Debido a que la mayoría de los patógenos transmisibles por alimentos derivan de contaminación fecal directa o indirecta, los indicadores de este tipo de contaminación son los más relevantes.

Normativa vigente sobre calidad de vegetales que se consumen crudos

A pesar de que los lineamientos propuestos por diferentes países varían en cuanto a los límites aceptables de coliformes fecales o *E. coli* en los vegetales listos para consumir, el criterio prevalente es que, bajo buenas prácticas de manufactura, los productores deben ser capaces de proveer para la venta vegetales frescos que no contengan más de 100 UFC/g de *E. coli*.¹⁹⁻²⁴

Con relación a la calidad de las aguas destinadas a usos agropecuarios la Organización Mundial de la Salud recomienda que el agua residual tratada que se destine a riego no debe contener más de 10³ UFC/100 ml de coliformes y esto podría extrapolarse a aguas de origen natural (lagunas, bañados, ríos, etc.) utilizadas con igual fin. Además se establece que las viviendas y los establecimientos existentes en las cuencas deben tener un adecuado sistema de recolección y disposición de aguas negras y aguas residuales y que no debe existir crías de animales en la cuenca.²⁵

En la mayoría de las regiones de Argentina no suelen utilizarse aguas residuales para el riego de cultivos, debido a que la mayoría de ellos se encuentran en las cercanías de ríos, lagunas o bañados. Sin embargo, si se tiene en cuenta que dichas fuentes de agua pueden estar contaminadas con excretas de origen humano o animal, igualmente podrían constituir vehículos de contaminación de las verduras.

La calidad del agua de uso agrícola es muy variable, especialmente en el caso de las superficiales, que pueden estar expuestas a contaminación temporal e intermitente, como descargas de albañal o de desagües contaminados procedentes de la crianza de ganado en terrenos situados en la parte alta de la corriente. Por otra parte, el agua subterránea también se puede ver afectada por la contaminación con aguas superficiales.²⁶

El gobierno de Venezuela estableció en su Ley Orgánica del Ambiente que las aguas para riego de vegetales destinados a ser consumidos crudos deberán contener un promedio mensual inferior a 500 NMP/100 ml de coliformes, e igual recomendación sobre las viviendas y establecimientos cercanos a las establecidas por la OMS.²⁷

A pesar de las recomendaciones existentes acerca de las buenas prácticas de producción y cosecha, la contaminación microbiológica de los vegetales que se consumen crudos fue informada por varios autores tanto en países latinoamericanos como en países desarrollados de Europa y Asia. Arias Echandi y Antillón realizaron una revisión acerca de la calidad microbiológica de los

alimentos en Costa Rica, encontraron una importante contaminación fecal, por lo que recomiendan la introducción de mejoras en el procesamiento, transporte y almacenamiento de los alimentos, así como realizar controles estrictos y constantes de manera que estos alimentos no constituyan un riesgo para la salud pública.²⁸

Calidad microbiológica de los vegetales y del agua de riego en diferentes países

En los países que frecuentemente importan alimentos se le asigna gran importancia a este tema, ya que no pueden controlar los procesos que van desde el cultivo hasta la comercialización. En el Reino Unido se estudiaron 151 muestras de lechuga importada sin que se encontraran indicios de contaminación fecal en ninguna de ellas, lo que estaría indicando buenas prácticas de higiene, cosecha y producción en el país de origen.²³

En marzo de 1999 la FDA inició la vigilancia sobre 1 000 productos frescos importados, entre los cuales se incluían muestras de lechuga. Los vegetales provenían de diferentes países, no sólo latinoamericanos sino también europeos y asiáticos. Se estudió la presencia de *E. coli* O157:H7, *Salmonella* y *Shigella*, con resultados positivos para estas dos últimas bacterias en el 4% de los productos evaluados. Sobre el total de muestras positivas, 2 correspondían a lechuga importada de Chile.²⁶

En la ciudad de Corrientes (Argentina) se hallaron elevados niveles de coliformes en todos los puestos de venta estudiados si se tienen en cuenta los estándares internacionales de calidad de los vegetales destinados a ser consumidos crudos, existiendo diferencias significativas entre la contaminación del producto puesto en supermercados y la del ofrecido en verdulerías y por vendedores ambulantes;²⁹ esto podría deberse a que en los supermercados las verduras se someten a un lavado previo antes de exponerlas y se las mantiene refrigeradas y alejadas de la contaminación ambiental.

Estudios de calidad microbiológica de verduras de hoja en mercados de la India mostraron una tasa de contaminación de 65.6% con coliformes fecales, con un índice que varió entre 3 y 1 100 NMP de coliformes/g. Sin embargo, el 100% de los vegetales presentaron contaminación con especies no patógenas de *Yersinia* y *Listeria*.³⁰

Estudios realizados acerca de la calidad microbiológica de lechugas en puestos de venta en Río de Janeiro (Brasil) demostraron que el 7.1% de las muestras estudiadas al principio del horario de venta (8 de la mañana) y el 42.9% de las muestras recolectadas al final del horario de venta (12.30 horas), presentaban contaminación con coliformes. Esto señala la pobre calidad higiénica de la conservación de los vegetales comercializados en esos lugares.³¹

En un estudio llevado a cabo en Costa Rica se encontró que en el 50% de las hojas de lechuga evaluadas las concentraciones de coliformes fecales y de *E. coli* oscilaron entre 10^4 y 10^7 UFC/g (calidad sanitaria inaceptable) siendo más altos, aunque no significativamente, los niveles en la época seca que durante la estación húmeda, lo que estaría indicando que el agua de riego no es la variable que influye en dicha contaminación.³²

Los niveles de contaminación encontrados en las muestras de lechuga en la ciudad de Corrientes²⁹ no muestran diferencias significativas entre estaciones del año, lo que coincide con lo hallado por Monge y col. en Costa Rica.³²

Thunberg y col. evaluaron la calidad microbiológica de diversos productos frescos seleccionados en puestos de venta en el área metropolitana de Washington DC (EE.UU.) y hallaron una contaminación con coliformes totales de alrededor de 10^6 UFC/g de lechuga, pero no encontraron *Salmonella* ni *Shigella*.³³

La contaminación de las verduras no sólo ha sido detectada en los puestos de venta, sino que también aparecen muy contaminadas aquellas verduras listas para ser consumidas que se ofrecen en restaurantes y comedores comunitarios. Muestras de ensaladas verdes listas para el consumo procedentes de diversos comedores de fábricas y restaurantes de la ciudad de Buenos Aires y el conurbano bonaerense mostraron recuentos de coliformes totales mayores a 10^4 UFC/g y aunque los autores no pudieron determinar la fuente de contaminación, el estudio demuestra que existió una deficiencia de higiene en uno o varios pasos desde el origen de las verduras hasta su manipulación por parte de los cocineros.³⁴

Estudios realizados en lechugas obtenidas en restaurantes universitarios en España mostraron que más del 20% de las muestras presentaban altos niveles de coliformes pero en ninguna de las muestras se aisló *Salmonella* ni *Shigella*.³⁵

También se informó sobre la presencia de *Listeria monocytogenes* en vegetales que se consumen crudos, llegándose incluso a recomendar que estos alimentos sean reemplazados por otros hervidos, principalmente cuando están destinados a embarazadas y pacientes inmunosuprimidos.^{36,37}

Otros patógenos intestinales como *Aeromonas* y *Plesiomonas shigelloides* también fueron encontrados como contaminantes en lechugas y otros vegetales frescos,³⁸ lo que demuestra que deben aumentarse los esfuerzos en el desarrollo de programas para el análisis de peligros y puntos críticos de control (HACCP) a fin de minimizar el riesgo de enfermedades que representa el consumo de productos frescos.

Szabo y col. aislaron *Listeria monocytogenes*, especies de *Aeromonas* y *Yersinia enterocolitica*, a partir de 120 muestras de lechuga obtenidas en supermercados y que se conservaban refrigeradas.³⁹ Esto indica que la refrigeración sólo sirve para conservar los vegetales y no garantiza de ninguna manera su inocuidad microbiológica, debido a la presencia de bacterias psicrófilas que incrementan su número durante el almacenamiento a bajas temperaturas.

La contaminación con parásitos también fue estudiada por diferentes investigadores. Robertson y Gjerde comunicaron la presencia de quistes de *Giardia* y ooquistes de *Cryptosporidium* en lechugas y otros vegetales en Noruega;⁴⁰ asimismo se informó que el 14.5% de los vegetales estudiados en mercados de Perú contenía ooquistes de *Cryptosporidium parvum* y el 1.8% contenía ooquistes de *Cyclospora cayetanensis*, los cuales no pudieron ser totalmente removidos mediante el lavado de la verdura.⁴¹

Ha sido demostrado que Enterovirus como los Poliovirus son capaces de persistir en las frutas y vegetales frescos por varios días bajo condiciones usadas comúnmente para mantenerlas en el hogar; por ello, si la contaminación ocurre antes de la compra, siempre existiría el riesgo de infección a partir del consumo del alimento.⁴² La ausencia de patógenos en las muestras de vegetales analizadas mediante los métodos tradicionales no asegura la inocuidad del alimento en un 100%. Por ello se ensayaron diversas técnicas que permiten detectar la presencia de enteropatógenos con mayor sensibilidad. Entre las técnicas más modernas de detección, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se ha utilizado para estudiar la presencia de *Salmonella enterica* serotipo Enteritidis, *Escherichia coli*

O157:H7 y *Listeria monocytogenes* en verduras frescas. Esta metodología permitió detectar estos microorganismos al menos dos días antes que los métodos convencionales pero la sensibilidad y la especificidad fueron comparables con aquellas obtenidas mediante cultivo.^{43,44}

La PCR también se aplicó para la detección de *Shigella flexneri* en lechugas y demostró ser capaz de detectar 10 UFC/g de alimento en sólo dos días de trabajo, lo cual es de gran importancia debido a que esta bacteria generalmente se encuentra en bajas concentraciones en los alimentos y su desarrollo en los medios convencionales de cultivo suele ser inhibido por la competencia con otras bacterias presentes en el alimento.⁴⁵

Las verduras obtenidas de cultivos orgánicos parecieran ser más seguras desde el punto de vista microbiológico que las producidas mediante técnicas convencionales. En Japón se detectó muy baja contaminación bacteriana en vegetales orgánicos, tanto en los intactos como en los procesados y listos para consumir crudos; sólo en 3 de 238 muestras se encontraron coliformes fecales.⁴⁶

En Inglaterra, el estudio de 3 200 muestras de vegetales orgánicos crudos listos para consumir demostró que 99.5% de ellos presentaban excelente calidad con respecto a la presencia de microorganismos. Esto sugiere que los vegetales estudiados son producidos bajo rigurosas prácticas agrícolas, de higiene, cosecha y distribución.⁴⁷ Si bien estos resultados no fueron comparados con iguales vegetales cultivados por otros métodos, esta información debería ser usada para desarrollar futuros estudios en esta área.

Por más de 100 años los vegetales contaminados en las huertas fueron reconocidos como fuente de infección y enfermedad humana. Muchos de los virus, bacterias y protozoos hallados en los

vegetales y que han causado enfermedades de origen alimentario derivan de la contaminación con heces humanas (virus Norwalk y de Hepatitis A, *Shigella* spp. y *Cyclospora cayetanensis*), de animales o de ambos tipos (*Salmonella* no Typhi, *E. coli* O157:H7 y *Cryptosporidium parvum*).^{41,48,49}

Existen otras bacterias que también pueden contaminar los vegetales pero se hallan naturalmente en el suelo o en la materia vegetal en descomposición, éste es el caso de *Listeria monocytogenes*, *Bacillus cereus* y *Clostridium botulinum*.

La mayoría de la microflora en los vegetales frescos refleja los tipos microbianos presentes en el ambiente de cultivo y cosecha; sin embargo, otros pueden ser agregados luego de la cosecha y las condiciones de almacenamiento, transporte y exposición pueden permitir que proliferen.⁵⁰

El consumo de brotes vegetales se asoció con numerosos casos de ETA en los EE.UU. y otros países, dando como resultado miles de enfermos con confirmación mediante el laboratorio: los brotes de alfalfa fueron los más frecuentemente implicados.¹⁶ Tanto estos productos como la lechuga poseen patrones de distribución entre la población con características muy particulares. Generalmente los niveles de contaminación son bajos o intermitentes y es por ello que la vigilancia basada en el laboratorio y la subtipificación de aislamientos a partir de los brotes son críticas para el reconocimiento y la oportuna respuesta a estos eventos.

Brotes de ETA ligados al consumo de vegetales crudos

Enter-Net es una red europea de vigilancia de enfermedades entéricas, *Salmonella* y *E. coli* O157. Este sistema permitió identificar brotes transmitidos por alimentos que habían afectado varios países, así como brotes locales. Por ejemplo, en 1996 se identificó un brote que incluyó más de 199 pacientes debido al consumo de lechuga Iceberg contaminada con *Shigella sonnei* y que afectó a Inglaterra, Gales, Alemania, Noruega, Escocia y Suecia.⁵¹

En 1996 un brote por *E. coli*

O157:H7 que afectó a los estados de Connecticut e Illinois (EE.UU.) se asoció con el consumo de mesclun de lechuga (mezcla de diferentes variedades de lechuga) con origen en un mismo productor. Cerca de la zona de cultivo se halló ganado vacuno, un conocido reservorio de *E. coli* O157:H7, y tanto el agua de lavado como la lechuga lista para la venta presentaron contaminación con esta bacteria.⁵²

En julio de 1995 se informó en el estado de Montana (EE.UU.) acerca de un brote de enfermedad de origen alimentario producido por *E. coli* O157:H7 que afectó a más de 50 personas. Estudios epidemiológicos demostraron que su origen se encontraba en lechugas provenientes de granjas locales y del estado de Washington. Sin embargo, no se recuperó la bacteria a partir de muestras de agua de riego, abono, ni de materia fecal de ovejas y vacas que pastaban en la zona de cultivo.⁵³

Al mismo tiempo, otros brotes de infección por *Shigella sonnei* asociados con el consumo de lechuga Iceberg fueron informados en Inglaterra y Gales. Según los autores, una posible explicación para este hecho epidemiológico podría ser que agua contaminada con materia fecal haya sido utilizada para regar o mantener frescas la lechuga luego del envasado.⁵⁴

Aunque *Shigella sonnei* tradicionalmente se asocia con brotes infecciosos por el consumo de agua contaminada, se describió un brote por esta bacteria en Noruega y otros países europeos relacionado con el consumo de lechuga Iceberg importada. La bacteria fue aislada a partir de las heces de los pacientes y la lechuga para consumo hogareño presentó altos niveles de contaminación con coliformes fecales.⁵⁵

En el Reino Unido se registraron 372 casos de enfermedad diarreica por *Salmonella enterica* serotipo Typhimurium DT104 asociada con el consumo de ensaladas de lechuga, tomate y pepino. De los pacientes afectados, 7 debieron ser hospitalizados, dos desarrollaron septicemia y uno de ellos falleció.⁴⁸

Un brote de infecciones por *Yersinia pseudotuberculosis* se asoció al consumo de lechuga en Finlandia,⁵⁶ y este hecho debería alertar acerca de posibles casos de enfermedad que, aunque surjan en forma aislada, en definitiva pueden tener un origen común.

En relación con el consumo de vegetales preparados en forma de ensaladas, se informó un brote por *Campylobacter* en Australia y aunque no se pudo determinar el origen de la contaminación, los

autores sospechan que los vegetales pudieron sufrir contaminación cruzada a partir de carne cruda utilizada en el establecimiento, debido a que el personal de cocina aseguró haber lavado perfectamente los vegetales.⁵⁷ Sin embargo, como los alimentos a consumir crudos y aquellos a consumir cocidos no se separaban durante su preparación, se recomendó instituir cambios en la preparación de los alimentos, con lo que se cortó la cadena de transmisión.

En el condado de Jefferson, Kentucky (EE.UU.), se produjo un brote de hepatitis A relacionado con el consumo de ensaladas conteniendo lechuga.⁵⁸ Según los investigadores, es probable que la contaminación haya ocurrido previamente a la distribución de la verdura, ya que se vieron involucrados tres restaurantes, a los cuales concurre el 71% de los casos registrados.

Estrategias para la vigilancia y el control de las enfermedades transmitidas por alimentos

Resulta llamativo el hecho de que cuando se realiza vigilancia en las verduras listas para el consumo en muy pocas ocasiones se aíslan patógenos; sin embargo, cuando se sigue la pista de un brote de ETA, con mucha frecuencia se llega a que la lechuga u otra verdura se encuentra implicada.⁵⁹

Una vez que se determina que existe riesgo de contraer una ETA, se hace necesario estudiar la percepción que tiene la población para luego comunicarlo. El proceso de comunicación debe enfrentarse teniendo en cuenta ciertas características del público para poder luego tomar una decisión.

La generalidad de la población considera que "alimento seguro" significa riesgo cero. Desgraciadamente no hay un consenso público sobre qué constituye un riesgo aceptable. Una dificultad que aparece en la manufactura de "alimentos seguros" es que los consumidores son una población mixta con grados variables de susceptibilidad y estilos de vida general.⁶⁰

Una nueva herramienta para el estudio de las enfermedades de origen alimentario es la evaluación cuantitativa del riesgo. Uno de los beneficios principales de este instrumento es el desarrollo de modelos que describen la compleja naturaleza de las poblaciones patógenas en los alimentos. Un conocimiento mejorado de la eficacia de la reducción de patógenos es el flanco más importante en este intento y los modelos podrán ir mejorando conforme se realicen nuevos estudios relacionados.⁶¹

La producción de alimentos higiénicos requiere:⁶⁰ controles en el origen mediante una lista de cotejo o *match list*; control en el diseño del proceso y en el producto; buenas prácticas de higiene durante la producción, procesamiento, manipulación, distribución, almacenamiento, venta y preparación para el consumo; acciones profilácticas debido a que la efectividad de la detección de patógenos es limitada sobre el producto terminado.

Cada eslabón en la cadena de producción, preparación y entrega de alimentos puede constituir un riesgo para la salud. Mientras que las tecnologías diseñadas para asegurar la seguridad en la provisión de alimentos se hacen cada vez más promisorias, los cambios en el procesamiento de los alimentos, en la producción y en las personas continuarán facilitando la emergencia de patógenos alimentarios en el este siglo.⁶² La vigilancia en estas patologías proveerá las bases para detectar enfermedades e identificar puntos en los cuales sean necesarias nuevas estrategias para proteger la provisión de alimentos.⁴

Las buenas prácticas agrícolas en los cultivos, combinadas con métodos higiénicos aceptables durante la cosecha, empaque y transporte de verduras son más importantes que el estudio microbiológico. Por lo tanto, es esencial un adecuado conocimiento acerca de las prácticas de fertilización, irrigación, cosecha y lavado de las verduras en el área de producción.⁶³

Evitar la contaminación de la lechuga con heces bovinas es esencial para minimizar el riesgo de enfermedad por *E. coli*

O157:H7 debido a que se demostró que esta bacteria puede sobrevivir bajo condiciones de refrigeración y no es fácilmente eliminada mediante lavado con agua o con una solución de 200 ppm de cloro.⁶⁴

Hay una serie de problemas científicos sin respuesta en el programa de análisis microbiano del agua de uso agrícola, por lo que es posible que dicho análisis no resulte muy útil. Los productores

que estén preocupados por la calidad del agua deben antes que nada concentrarse en adoptar buenas prácticas agrícolas en el manejo del estiércol animal y en el control de los desagües para mantener y proteger la calidad de sus fuentes de agua.⁶⁵

Una vez contaminada la verdura, no resulta simple disminuir la carga bacteriana a los niveles deseados para que resulten aptas para el consumo. Esto se relaciona tanto con características propias del vegetal como con los de la bacteria contaminante.⁶⁶ Los microorganismos pueden internalizarse en las verduras debido a daños en las estructuras naturales (punciones, cortes, hendiduras).⁶⁵ Estas lesiones pueden tener lugar durante la maduración, la cosecha o el procesamiento. Los insectos, las aves y la tierra pueden actuar como vectores de patógenos humanos, especialmente luego de que las verduras fueron lesionadas. Una vez que el patógeno ingresó al vegetal puede ser capaz de sobrevivir en el producto hasta su llegada al consumidor, ya que su remoción mediante lavado o agentes químicos es más difícil que en aquellos patógenos presentes sólo en su superficie.

Ha sido demostrado que *E. coli* O157:H7 puede ingresar a la planta de lechuga a través del sistema de raíces y migrar hacia las porciones comestibles de la planta, sitio donde la bacteria permanece protegida de cualquier agente desinfectante.⁶⁷ Sin embargo, otro estudio demostró que los tejidos de la lechuga se encuentran naturalmente protegidos de *E. coli* O157:H7 por una fina cutícula, pero cuando ésta se pierde, la bacteria puede adherirse. Esta observación sugiere que la lechuga debería ser lavada antes de cortarla, con el objeto de minimizar la contaminación bacteriana y la manipulación que dañaría la cutícula y aumentaría la posibilidad de adherencia microbiana. Por otra parte, el elevado nivel de adherencia observado hace suponer que el lavado debería realizarse mediante rociado o remojando las hojas durante un corto tiempo, de manera de prevenir la readherencia de las bacterias a partir de la solución de lavado.⁸

Se vio que *E. coli* O157:H7 no sólo es capaz de adherirse firmemente a la superficie de las hojas de lechuga, sino que es capaz de invadir el xilema cuando la cutícula no está intacta, lo que podría explicar la dificultad en eliminar la bacteria utilizando un simple lavado con agua.⁶⁹ Aun cuando el agua potable sea utilizada tanto en los comercios como en los hogares para lavar y mantener frescas las verduras, no deberían sobreestimarse los efectos del lavado sobre los niveles de contaminación. Un cuidadoso lavado comercial puede remover solamente 90% de la flora superficial, lo que significa que 10^5 bacterias por gramo a menudo quedarán sobre el producto luego de la operación.²²

El lavado de espinaca con hipoclorito de sodio en concentraciones entre 70 y 125 ppm durante 2 a 8 minutos logra reducir la contaminación inicial en un 96% pero no la elimina totalmente, probablemente debido a la imposibilidad de la sustancia de atravesar la cutícula serosa del vegetal y a la formación de biofilms que podrían proteger las bacterias del hipoclorito.^{67,70}

Debido a que *L. monocytogenes* generalmente se encuentra en bajas concentraciones en los vegetales contaminados, el tratamiento con jugo de limón o con hipoclorito de sodio (5 mg/l) es adecuado y suficiente para desinfectarla a estos niveles de población bacteriana. Esto no sería aplicable si la verdura se conserva refrigerada, ya que el microorganismo alcanza altos niveles a bajas temperaturas, en cuyo caso la actividad desinfectante del limón o del hipoclorito no sería suficiente.³⁷

Se ensayó la eficacia para remover *E. coli* O157:H7 de hojas de lechuga mediante lavado con una solución conteniendo surfactante o con una solución de ClNa-NaHCO_3 .⁷¹ El estudio demostró que el segundo producto fue menos efectivo que el primero debido a que mediante microscopía confocal de barrido se pudo observar que un alto porcentaje de células viables de la bacteria permanecía en diversos sitios de la hoja, aunque no en la superficie.

La refrigeración de los vegetales no asegura su inocuidad ya que muchas bacterias sobreviven a 4°C y otras además son capaces de desarrollarse a dicha temperatura, tal como se mencionó para *Listeria* y *Aeromonas hydrophila*.⁷²

El uso de agua ácida electrolizada (AcEW) constituye una nueva técnica para la descontaminación de productos frescos y se obtiene mediante electrólisis de una solución acuosa de cloruro de sodio. Se compararon los resultados de la descontaminación de la lechuga utilizando agua osonizada (5 ppm), agua ácida electrolizada (AcEW) y una solución de hipoclorito de sodio (150 ppm),⁷³ se observó que la capacidad desinfectante del AcEW comparada con los otros métodos era superior, y

que además posee la ventaja de no producir efectos adversos en el medio ambiente, por lo que podría utilizarse como descontaminante de vegetales a gran escala, por ejemplo en restaurantes y comedores comunitarios.

La aplicación de radiaciones ionizantes para disminuir la contaminación microbiológica de los vegetales ha sido utilizada con gran éxito.⁷⁴ La carga bacteriana de lechugas irradiadas disminuyó casi mil veces luego de la aplicación de una dosis de radiación de 0.19 kGy sobre lechuga comercialmente preparada para el consumo, por lo que aparece como muy promisorio la combinación de tratamientos con radiaciones ionizantes y otros procesos como la cloración. Para vegetales recién cortados que serán consumidos crudos, no existe tratamiento capaz de reducir totalmente la carga de microorganismos contaminantes, por lo que eliminar totalmente el riesgo es dificultoso, o imposible. El manejo de los riesgos debe basarse en identificar y controlar aquellos factores que son importantes para prevenir la contaminación o limitar el crecimiento de microorganismos patógenos entre el cultivo y la mesa.

La abundante información existente señala que las ETA constituyen un serio problema de salud pública en el mundo entero y los resultados encontrados en este trabajo indican que el problema es también serio en nuestra región. Muchas de ellas pueden ser evitadas mediante la aplicación de enfoques como el Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (HACCP) en los programas nacionales o locales de control de alimentos.⁷⁵

Los laboratorios de salud pública y de vigilancia de los alimentos deben estar facultados para vigilar los contaminantes en los alimentos y contribuir a la identificación de los que causen enfermedades. En consecuencia, se debe promover una colaboración mucho más estrecha entre esos laboratorios, los productores y la comunidad, así como intensificar las relaciones con organismos internacionales para ayudar a los países en desarrollo en esta tarea.⁶³

El INTA de Argentina lanzó recientemente el "Manual sobre Buenas Prácticas Agrícolas para la Producción Primaria de Frutas y Hortalizas y para Establecimientos de Empaque", con el objeto de reducir el potencial de riesgos físicos, químicos y microbiológicos en la producción, cosecha, acondicionamiento a campo, en el empaque, transporte y almacenamiento.¹⁸ Este manual, equivalente a la Guía para Minimizar el Riesgo Microbiano en Frutas y Hortalizas publicado por la FDA de los EE.UU., plantea lineamientos que representan un serio reto tanto para productores frutihortícolas como para las instituciones responsables del sector agroindustrial y para las universidades y centros de investigación. Se requiere que se aporten conocimientos y esfuerzos que hagan efectiva la asesoría adecuada a los sectores productivos, ya que la producción de frutas y verduras representa un mercado comercial muy importante para numerosas regiones del país.

Los problemas relacionados con la protección del consumidor, la facilidad del comercio y la calidad e inocuidad de los alimentos son importantes y no pueden ser soslayados. Su solución debe ser obra de todas las partes interesadas, productores, exportadores, comerciantes, consumidores, universidades y centros de investigación, así como de la cooperación entre países. Los consumidores han de conocer los cuidados que requieren los alimentos y los riesgos que para la salud representan ciertos hábitos y costumbres alimentarios. Se debe promover sobre todo su participación con las autoridades en las tareas de normalización y vigilancia de la calidad e inocuidad de los alimentos.⁷⁶

La educación pública es esencial para disminuir el impacto de las ETA.

Las presentaciones en eventos científicos y la publicación de los estudios en revistas científicas raramente tienen un impacto lo suficientemente extenso por sí solas, y ciertos mensajes deben estar más estrechamente enfocados hacia la población en riesgo.⁷⁷

La prevención de las enfermedades transmitidas por alimentos es un proceso multifactorial, sin una solución simple y universal. Esto se debe a que no existe vacuna disponible para la mayoría de los patógenos alimentarios y la educación del consumidor acerca de principios básicos de seguridad alimentaria es insuficiente por sí misma. La estrategia general de prevención es entender suficientemente bien los mecanismos mediante los cuales la contaminación de los vegetales y la transmisión de la enfermedad pueden ocurrir, con el objeto de interrumpirlos.⁸

Conclusiones

El papel de los vegetales que se consumen crudos en la transmisión de agentes patógenos ha

quedado bien demostrado, habiéndoselos encontrado causa de casos aislados y de brotes. Debido a las características particulares que presentan estos alimentos en cuanto a su forma de distribución y consumo, es extremadamente importante establecer conductas preventivas, no sólo a nivel de los productores y distribuidores, sino también a nivel de los consumidores.

El autor no manifiesta conflictos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Nuestro planeta, nuestra salud: informe de la Comisión sobre Salud y Medio Ambiente de la OMS. Ginebra. 1993. Pp. 340.
2. Organización Mundial de la Salud. Salud y ambiente en el desarrollo sustentable: a cinco años de la Cumbre de la Tierra. Ginebra. 1997. Pp. 250.
3. Comisión para la Cooperación Ambiental. Simposio sobre Salud Infantil y medio Ambiente en América del Norte. Toronto, Canadá. 2000. [Disponible en: http://www.cec.org/programs_projects/pollutants_health/children/sympos/childs.pdf]
4. Altekruze SF, Cohen ML, Swerdlow DL. Emerging Foodborne Diseases. *Emerg Infect Dis* 1997; 3 (3): 285-293.
5. Adams M, Motarjemi Y. Basic food safety for health workers. World Health Organization. Geneva 1999. Pp 116.
6. Doores S. Food Safety. Current status and future needs. American Academy of Microbiology. ASM Press. 1998. Pp 29.
7. Christy C. Foodborne Disease: fruits and vegetables. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 911-912.
8. Tauxe RV. Emerging foodborne disease: an evolving public health challenge. *Emerg Infect Dis* 1997; 3(4): 425-434.
9. Instituto Panamericano para la Protección de Alimentos y Zoonosis (INPPAZ). Vigilancia de Enfermedades Transmitidas por alimentos (ETA) en Latinoamérica y el Caribe. OPS/OMS. [Disponible en <http://intranet.inppaz.org.ar/nhp/cs/prensa/asp/A4.htm#4>]
10. Sistema de Información Regional para la Vigilancia Epidemiológica de las Enfermedades Transmitidas por Alimentos (SIRVE-ETA). Brotes de ETA notificados en 1997. OPS/OMS. [Disponible en <http://www.inppaz.org.ar/pc/inamericas/an6nr7es/nota2.htm>].
11. Sistema de Información Regional para la Vigilancia epidemiológica de las Enfermedades Transmitidas por Alimentos (SIRVE-ETA). Brotes de ETA notificados en 1998. OPS/OMS. [Disponible en <http://www.inppaz.org.ar/pc/inamericas/an6nr7es/nota3.htm>].
12. Centers for Disease Control and Prevention. Preliminary FoodNet data on the incidence of foodborne illnesses - Selected Sites, United States, 1999. *Morb Mort Week Rep (MM WR)* 49(10): 201-205, 2000.
13. Collins JE. Impact of changing consumer lifestyles on the emergence/reemergence of foodborne pathogens. *Emerg Infect Dis* 1997; 3(4): 471-479.
14. Enter-Net. International Surveillance network for the enteric infections - Salmonella and VTEC 0157. 1999. [Disponible en <http://www2.phls.co.uk/index.html>].
15. Hall RL. Foodborne illness: implications for the future. *Emerg Infect Dis* 1997; 3(4): 555-559.
16. Center for Science in the Public Interest. Produce-related outbreaks, 1990- 1999. 1999. [Disponible en <http://www.cspinet.org/new/prodhark.html>]
17. Center for Food Safety and Applied Nutrition. Guía para reducir al mínimo el riesgo microbiano en los alimentos, en el caso de frutas y verduras. U.S. Food and Drug Administration. 1998. [Disponible en: <http://www.cfsan.fda.gov/~mow/sprodgui.html>]
18. Anónimo. Buenas prácticas agrícolas y de empaque. *Diario Época, Corrientes, Argentina*. 20 de Mayo de 2002, pág. 9.
19. Gilbert RJ, de Louvois J, Donovan T, Little C, Nye K, Ribeiro CD, Richards J, Roberts D, Bolton FJ. Guidelines for the microbiological quality of some ready-to-eat foods sampled at the point of sale. *Commun Dis Public Health* 2000; 3:163-166.
20. De Roeve C. Microbiological safety evaluations and recommendations on fresh produce. *Food Control* 1999; 9: 321-347.
21. Government of Canadá. Standards and guidelines for microbiological safety of food. Interpretative summary. Evaluation Division, Bureau of Microbial Hazards, Health Protection Branch. Polyscience Publications. 1999. Quebec, Canadá.
22. International Commission on Microbiological Specifications for Foods (ICMSF). *Microorganisms in Foods 2. Sampling for microbiological analysis: Principles and specific applications*. 2nd Ed. 1986. Blackwell Scientific Publications. Pp 197-202.
23. Little C, Roberts D, Youngs E, de Louvois J. Microbiological quality of retail imported unprepared whole lettuces: a PHLS Food Working Group study. *J Food Prot* 1999; 62 (4): 325-328.
24. Microbiological limits for food with additional guideline criteria. Australia New Zealand Food Standards Code. 2001. Pp 21.
25. Blumenthal UJ, Mara DD, Peasley A, y col. Guidelines for the microbiological quality of treated waste water used en agricultural: recommendations for revising WHO guidelines. *Bull World Health Organ* 2000; 78 (9): 1104-1116.
26. Center for Food Safety and Applied Nutrition. FDA Survey of imported fresh produce. FY 1999 Field Assignment. U.S. Food and Drug Administration. 2001. [Disponible en: <http://vm.cfsan.fda.gov/~dms/prodsur6.html>]
27. Gobierno de la República de Venezuela. Reglamento N°4 de la Ley Orgánica del Ambiente, sobre Clasificación de las Aguas. Decreto N° 2445. 1977. [Disponible en: <http://todoenleyes.com/Reglamentos/R4LOACSA.asp>]
28. Arias-Echandi ML, Antillón GF. Contaminación microbiológica de los alimentos en Costa Rica. Una revisión de 10 años. *Rev Biomed* 2000; 11: 113-122.
29. Merino LA, Ronconi MC, Fernández G y col. Corrientes, Argentina: calidad Microbiológica de la lechuga en huertas y puestos de venta. *La Alimentación Latinoamericana* 2004; 252:69-72.
30. Pingulkar K, Kamat A, Bongirwar D. Microbiological quality of fresh leafy vegetables, salad components and ready-to-eat

- salads: an evidence of inhibition of *Listeria monocytogenes* in tomatoes. *Int J Food Sci Nutr* 2001; 52 (1):15-23.
31. Silva LMG, Fernandes LF, Stern CS, Queiroz MLP. Bacteriological assessment of raw vegetables (lettuce and watercress) in Rio de Janeiro, Brazil. Abstract 3928. 99th General Meeting 1999. American Society for Microbiology. Chicago, Illinois. [Disponible en: <http://www.asmsusa.org/memonly/abstracts/AbstractView.asp?AbstractID=3928>]
 32. Monge R, Chinchilla M, Reyes L. Estacionalidad de parásitos y bacterias intestinales en hortalizas que se consumen crudas en Costa Rica. *Rev Biol Trop* 1996; 44(2): 369-375.
 33. Thunberg RL, Tran TT, Bennet RW, Matthews RN, Nelay N. Microbial evaluation of selected fresh produce obtained at retail markets. *J Food Prot* 2002; 65(4): 677- 682.
 34. Gubbay L, Galanternik L, Rodriguez Palacios H, Vilanova S. Caracterización de la calidad microbiológica de ensaladas verdes en establecimientos gastronómicos. *La Alimentación Latinoamericana* 2001; 239: 50-52.
 35. Soriano JM, Rico H, Molto JC, Mañes J. Incidence of microbial flora in lettuce, meat and Spanish potato omelette from restaurants. *Food Microbiol* 2000; 86(3): 159-163.
 36. Monge E, Arias Echandi ML, Utzinger D. Presence of cytotoxic *Aeromonas* and *Plesiomonas shigelloides* in fresh vegetables. *Rev Biomed* 1998; 9: 176-180.
 37. Monge E, Arias Echandi ML. Presence of *Listeria monocytogenes* in fresh salad vegetables. *Rev Biomed* 1999; 10 (1): 29-31.
 38. Monge E, Arias Echandi ML. Survival of the bacterium *Listeria monocytogenes* (Listeriaceae) after addition of lemon juice or sodium hypochlorite. *Rev Biol Trop* 1997; 45(3): 1247-1249.
 39. Szabo EA, Scurrah KJ, Burrows JM. Survey a psychrotrophic bacterial pathogens in minimally processed lettuce. *Lett Appl Microbiol* 2000; 39(6): 456- 460.
 40. Robertson LJ, Gjerde B. Occurrence of parasites on fruits and vegetables in Norway. *J Food Prot* 2001; 64(11): 1793-1798.
 41. Ortega YR, Roxas CR, Gilman RH, Miller NJ, Cabrera L, Taquiri C, Sterling CR. Isolation of *Cryptosporidium parvum* and *Cyclospora cayentanensis* from vegetables collected in markets of an endemic region in Peru. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 57 (6):638-636.
 42. Kurdizel AS, Wilkinson N, Langton S, Cook N. Survival of poliovirus on soft fruit and salad vegetables. *J Food Prot* 2001; 64 (5):706-709.
 43. Guo X, Chen J, Beuchat LR, Brackett RE. PCR detection of *Salmonella enterica* serotype Montevideo in and on raw tomatoes using primers from hIIA. *Appl Environ Microbiol* 2000; 66(12): 5248-5252.
 44. Shearer AEH, Strapp CM, Joerger RD. Evaluation of a Polymerase Chain Reaction-based system for detection of *Salmonella* Enteritidis, *Escherichia coli* O157:H7, *Listeria monocytogenes* on fresh fruits and vegetables. *J Food Prot* 2001; 64 (6): 788-795.
 45. Lindqvist R. Detection of *Shigella* spp in food with a nested PCR method – sensitivity and performance compared with a conventional culture method. *J Appl Microbiol* 1999; 86 (6): 971-978.
 46. Kaneko K, Hayashidani H. Bacterial contamination of ready-to-eat fresh products in retail shop and food factories. *J Food Prot* 1999; 62(6): 644-649.
 47. Public Health Laboratory Service. (PHLS) New study of ready-to-eat organic vegetables finds sound microbiological quality. *News Bulletins*. 2001. [Disponible en <http://www.phls.co.uk/news/bulletins/010615.htm>]
 48. Public Health Laboratory Service. (PHLS) *Salmonella* Typhimurium DT104 in England and Wales in August 2000 - update. *News Bulletins*. 2000. [Disponible en <http://www.phls.co.uk/news/bulletins/000913.htm>]
 49. Solomon EB, Yaron S, Matthews KR. Transmission of *Escherichia coli* O157:H7 from contaminated manure and irrigation water to lettuce plant tissue and its subsequent internalization. *Appl Environ Microbiol* 2002; 68(1):397-400.
 50. Beuchat LR, Ryu JH. Produce handling and processing practices. *Emerg Infect Dis* 1997; 3 (4): 459-465.
 51. Soler Crespo P, Cano Portero R, Hernández Pezzi G, de Mateo Ontañón S, Usera González MA. Enter-Net: red europea de vigilancia de enfermedades entéricas, *Salmonella* y *E. coli* O157. *Bol Epidemiol Semanal* 1998; 6(25):241-243.
 52. Hilborn ED, Mermin JH, Mshar PA, Hadler JL, Voetsch A, Wojtkunski C, et al. A multistate outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections associated with consumption of Mesclun lettuce. *Arch Intern Med* 1999; 159:1758-1764.
 53. Ackers ML, Mahon BE, Leahy E, y col. An outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections associated with leaf lettuce consumption. *J Infect Dis* 1998; 177:1588-1593.
 54. Frost JA, McEvoy MB, Bentley CA, Anderson Y, Rowe B. An outbreak of *Shigella sonnei* infection associated with consumption of Iceberg lettuce. *Emerg Infect Dis* 1995; 1(1): 26-28.
 55. Kapperud G, Rørvik LM, Hasseltvedt V, Høiby EA, Iversen BG, Staveland K, Johnsen G, et al. Outbreak of *Shigella sonnei* infection traced to imported Iceberg lettuce. *J Clin Microbiol* 1995; 33(3): 609-614.
 56. Nuorti JP, Mikkola J, Hallanvuo S, Siitonen A, Lyytikäinen O, Wilkman C, Ruutu P. An outbreak of *Yersinia pseudotuberculosis* serotype O3 infections associated with consumption of Iceberg lettuce in Finland. Abstract 1381. 39th ICAAC 1999. American Society for Microbiology. San Francisco, California. [Disponible en: <http://www.asmsusa.org/memonly/abstracts/AbstractView.asp?AbstractID=1381>]
 57. Kirk M, Waddell R, Dalton C, Creaser A, Rose N. A prolonged outbreak of *Campylobacter* infection at a training facility. *Comm Dis Intell* 1997; 21 (5): 57-61.
 58. Roseblum LS, Mirkin IR, Allen DT, Safford S, Hadler SC. A multifocal outbreak of hepatitis A traced to commercially distributed lettuce. *Am J Public Health* 1990; 80 (9): 1075-1079.
 59. De Waal CS. Food safety inspections: a call for rational reorganization. *Food & Drug L J* 1999; 54: 453-458.
 60. Forsythe SJ. Food safety assurance in the EU. [Disponible en [http:// science.ntu.ac.uk/external/](http://science.ntu.ac.uk/external/)]
 61. Lammerding AM, Paoli GM. Quantitative risk assessment: an emerging tool for emerging foodborne pathogens. *Emerg Infect Dis* 1997; 3(4): 483-487.
 62. Breiman RF. Impact of technology on the emergence of infectious diseases. *Epidemiol Rev* 1996; 18(1): 4-9.
 63. Käferstein F, Abdussalam M. Food safety in the 21st century. *Bull World Health Organ* 1999; 77 (4):347-351.
 64. Beuchat LR. Survival of Enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 in bovine feces applied to lettuce and the effectiveness of chlorinated water as a disinfectant. *J Food Prot* 1999; 62 (8): 845-849.
 65. Center for Food Safety and Applied Nutrition. Potential for infiltration, survival and growth of human pathogens within

- fruits and vegetables. U.S. Food and Drug Administration. 1999. [Disponible en: <http://vm.cfsan.fda.gov/~comm/juicback.html>]
66. Tauxe RV. New approaches to surveillance and control of emerging foodborne infectious diseases. *Emerg Infect Dis* 1998; 4(3): 455-456.
 67. Soriano JM, Rico H, Moltó JC, Mañes J. Assessment of the microbiological quality and wash treatments of lettuce served in university restaurants. *Int J Food Microbiol* 2000; 58: 123-128.
 68. Takeuchi K, Frank JF. Penetration of *Escherichia coli* O157:H7 into lettuce tissues as affected by inoculum size and temperature and the effect of chlorine treatment on cell viability. *J Food Prot* 2000; 63(4): 434-440.
 69. Worobo R. Food safety and you: coliform bacteria as indicators of food sanitary quality. *Venture* 1999; 2(1). [Disponible en http://www.nysaes.cornell.edu/fst/fvc/Venture/venture5_safety.html]
 70. Pirovani ME, Güemes DR, Di Pentima JH, Tessi MA. Survival of *Salmonella hadar* after washing disinfection of minimally processed spinach. *Lett Appl Microbiol* 2000; 31 (2): 143-148.
 71. Takeuchi K, Frank JF. Direct microscopic observation of lettuce leaf decontamination with a prototype fruit and vegetables washing solution and 1% NaCl-NaHCO₃. *J Food Prot* 2000; 64(8): 1235-1239.
 72. Garcia Gimeno RM, Sanchez Pozo MD, Amaro Lopez MA, Zurera Cosano G. Behaviour of *Aeromonas hydrophila* in vegetable salads stored under modified atmosphere at 4 and 15°C. *Food Microbiol* 1996; 42:369-374.
 73. Koseki S, Yoshida K, Isobe S, Itoh K. Decontamination of lettuce using acidic electrolyzed water. *J Food Prot* 2001; 64(5): 652-658.
 74. Thayer DW, Rajkowski KT. Developments in irradiation of fresh fruits and vegetables. *Foodtechnology* 1999; 53 (11): 62-65.
 75. Bernard DT. El sistema de análisis de riesgos e identificación y control de puntos críticos. En: Doyle MP, Beuchat LR, Montville TJ (Eds.). *Microbiología de los alimentos. Fundamentos y fronteras*. 1997 Ed. Acribia. Zaragoza. España. Pp. 773-785
 76. Hernandez Lezama LF. Problemas relativos a la calidad e inocuidad de los alimentos y su repercusión en el comercio. *Alimentación Nutrición y Agricultura*. FAO/OMS. [Disponible en <http://www.fao.org/docrep/X4390t/x4390t06.htm#TopOfPage>]
 77. Keene WE. Lessons from investigations of foodborne disease outbreaks. *JAMA* 1999; 281 (9):1845-1847.