

Artículos originales

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

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

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

1 - Polimorfismo del Gen de la Oxido Nítrico Sintasa Inducible en la Enfermedad Celíaca



Blanca Rueda, Columnista Experta

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Estudiante predoctoral, Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra, Armilla, España

Otro trabajo de su autoría: Rueda B, López Nevot MA, Ruiz MP, Ortega E, Maldonado J, López M, Martín J. CA microsatellite polymorphism of the nuclear factor kappa B1 gene in celiac disease. *European Journal of Immunogenetics* 31:129-132; 2004.

Página de la autora: www.siicsalud.com/dato/dat044/05831007a.htm

(*) Artículo breve escrito por el autor para *Trabajos Distinguidos edición en papel*.

El artículo amplio escrito por el autor para *SIIC En Internet*: se edita en: www.siicsalud.com/des/des044/05831007.htm

Abstract

Nitric oxide (NO) plays a main role in the regulation of diverse physiological and pathophysiological mechanisms in cardiovascular, nervous and immunological systems. The production of NO in the human body is catalyzed by a family of enzymes called nitric oxide synthases (NOSs). Two enzymes, eNOS and nNOS isoforms are designated as constitutive NOS because they are constitutively activated in endothelial and neuronal tissues. The third isoform, iNOS can be induced by immunostimulatory cytokines or infection in a number of cells. The aim of this study was to investigate the possible association between the inducible nitric oxide synthase (iNOS) gene promoter polymorphism, CCTTn microsatellite, with celiac disease susceptibility. We carried out a familial study in which 53 Spanish families were genotyped by a polymerase chain reaction (PCR) based method combined with fluorescent technology. A transmission disequilibrium test was performed to investigate the transmission pattern of the different CCTTn alleles from parents to affected offspring. The test did not reach any statistically significant difference since none of the CCTTn repeats was shown to be significantly transmitted to the affected sibs. Our data suggest that the CCTTn pentanucleotide microsatellite in the NOS2 gene promoter does not play a major role in the celiac disease development.

Resumen

El óxido nítrico (NO) desempeña un papel relevante en la regulación de diversos mecanismos fisiológicos y patológicos en los sistemas nervioso, cardiovascular e inmune. La producción de NO está catalizada por una familia de enzimas llamadas óxido nítrico sintasas (NOS); la óxido nítrico sintasa epitelial (eNOS) y la óxido nítrico sintasa neuronal (nNOS) son producidas de forma constitutiva en los tejidos epitelial y neuronal, respectivamente. En condiciones de estrés derivadas de procesos infecciosos o autoinmunes, se induce la producción de NO en mayores concentraciones por la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS o NOS2). El objetivo de este estudio fue investigar la posible asociación del polimorfismo del microsatélite CCTTn del promotor del gen NOS2 con la susceptibilidad a padecer enfermedad celíaca. Para ello se realizó un estudio familiar en el cual se genotipificaron 53 familias celíacas con un método basado en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) combinado con tecnología fluorescente. Se realizó una prueba de desequilibrio de transmisión y se observó que ninguno de los alelos del microsatélite era transmitido significativamente a los hijos afectados de enfermedad celíaca. Nuestros datos sugieren que el microsatélite pentanucleótido CCTTn ubicado en el promotor del gen de la óxido nítrico sintasa (NOS2) no tiene un papel relevante en la enfermedad celíaca.

Introducción

El óxido nítrico (NO) juega un papel relevante en la regulación de diversos mecanismos fisiológicos y patológicos en los sistemas nervioso, cardiovascular e inmune.¹ La producción de óxido nítrico se lleva a cabo de forma constitutiva por las sintasas endoteliales (eNOS o NOS1) o neuronales (nNOS o NOS3).¹ En condiciones de estrés derivadas de procesos infecciosos o autoinmunes se induce la producción de NO en mayores concentraciones por la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS o NOS2). La expresión de esta enzima se observó en diversos tipos celulares, como células del endotelio, hepatocitos, monocitos y macrófagos, tras su estimulación por diferentes citoquinas proinflamatorias.²

El NO es un importante mediador en la respuesta inmune innata al actuar como agente citotóxico ante infecciones por

virus y otros patógenos. Por otro lado, también se describió un papel inmunorregulador del NO por su participación en el mantenimiento del equilibrio Th1/Th2, así como en la apoptosis.² Las enfermedades autoinmunes en las que se describió que la producción de NO por la iNOS se relaciona con la patología de la enfermedad son muy diversas, como es el caso de la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple y la diabetes tipo 1.³ En este trabajo se planteó como objetivo estudiar el papel de la iNOS en otra enfermedad autoinmune, la enfermedad celíaca (EC).

La EC consiste en una inflamación crónica de la mucosa intestinal producida por la ingesta de gluten en la dieta diaria, que afecta a individuos genéticamente predispuestos. La susceptibilidad a la enfermedad celíaca tiene un fuerte componente genético, en el cual desempeñan un papel relevante los genes de los antígenos leucocitarios humanos (HLA). En este sentido, los alelos DQA1*05 y DQB1*02 que codifican para la molécula DQ2, están presentes en un 90% de los pacientes celíacos.⁴ A pesar de la fuerte asociación

Participaron en la investigación: Miguel Angel López Nevot, Servicio de Inmunología, Hospital Virgen de las Nieves, Granada; Javier Martín, Cristina Pérez, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, España.

entre la EC y HLA-DQ2, se sugiere que la contribución total de los genes HLA al riesgo de padecer EC no es mayor de un 40%. Por tanto, se cree que otros genes ubicados fuera de la región HLA podrían estar involucrados en la susceptibilidad a dicha enfermedad.^{4,5}

Las manifestaciones clínicas de la EC son variadas, aunque todos los pacientes celíacos presentan una mucosa intestinal dañada, caracterizada por atrofia de vellosidades e inflamación. Se observó que en los pacientes celíacos hay un aumento de la producción de NO a nivel intestinal en comparación con controles sanos.^{6,7} Además, se demostró la expresión activa de la iNOS en el intestino de niños con EC.⁸⁻¹⁰ Una posible explicación para esta producción diferencial de NO entre individuos celíacos y controles sanos podría ser la presencia de polimorfismos en la región reguladora del gen NOS2; en este sentido, recientemente se describió que la región promotora del gen iNOS es sumamente polimórfica.¹¹ Otro dato interesante es que el gen NOS2 se encuentra en la región cromosómica 17q11.2-12, que se asoció con predisposición a EC en estudios de rastreo sistemático del genoma.¹²

Sobre la base de todos estos datos se planteó como objetivo de nuestro estudio analizar la posible participación de un microsatélite CCTTn sumamente polimórfico situado en la región promotora del gen NOS2 en la susceptibilidad a EC.

Material y métodos

Pacientes

En el estudio se incluyeron 53 familias españolas con un hijo afectado de EC y tanto ellos como sus progenitores fueron genotipificados para el microsatélite CCTTn. Los pacientes se diagnosticaron según los criterios de la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica (EPSGAN) para la EC.¹³

Tipificación del microsatélite CCTTn

Se utilizó un método basado en PCR descrito previamente.¹⁴ Los oligonucleótidos usados fueron: 5' ACCCCTGGAAGCCTACAAC 3' como directo y 5' GCCACTGCAACCCTAGCCTGTCTCA 3' como inverso. El oligonucleótido directo se marcó fluorescentemente en 5' con FAM. Alícuotas de 0.5 µl de PCR se añadieron a 3 µl de formamida y 0.5 µl de marcador interno estándar. Las muestras se analizaron en geles de desnaturalización (6% acrilamida/7 M urea) y se midió su longitud con el software Genescan TM 672 (Applied Biosystem, Nienwekerk/IJssel, Países Bajos).

Análisis estadístico

Por medio del *TDT-phase program* previamente descrito¹⁵ se realizó una prueba de desequilibrio de transmisión y se calculó la frecuencia de alelos parentales transmitidos y no transmitidos a los hijos afectados de EC. La prueba considera solamente los pares heterocigóticos y se basa en la transmisión preferencial de un alelo u otro a la descendencia.

Resultados y discusión

En el momento de nuestro estudio únicamente se habían descrito tres polimorfismos en la región promotora del gen NOS2, una mutación puntual (SNP) -954 G/C, que no es polimórfica en poblaciones caucásicas,¹⁶ y dos microsatélites; una secuencia tetranucleotídica TAAAn¹⁷ y una repetición CCTTn sumamente polimórfica con catorce alelos descritos.¹⁸ De entre estos dos microsatélites se seleccionó como marcador genético para este estudio el microsatélite CCTTn, debido a su alto grado de polimorfismo (se han descrito 14 alelos diferentes con una heterocigosidad de 0.80) y por su posible potencial para influir en la transcripción del gen NOS2.¹⁴ El microsatélite TAAAn se descartó, ya que numerosos estudios mostraron que su grado de polimorfismo y heterocigosidad es muy bajo en poblaciones caucásicas.¹⁹

En la figura 1 se muestra el patrón de transmisión de los alelos del microsatélite CCTTn. Se identificaron 11 alelos diferentes (7 a 17 repeticiones) comprendidas en un rango de 171 a 226 pb, de acuerdo con el patrón previamente descrito

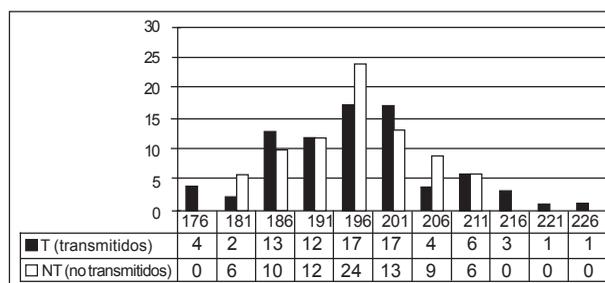


Figura 1. Distribución del patrón de transmisión de los alelos del microsatélite CCTTn.

para este polimorfismo.^{14,19} Los alelos más frecuentemente transmitidos fueron el 186 y el 201, mientras que el 196 fue preferentemente no transmitido a los hijos enfermos; sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el patrón de transmisión para ninguno de los alelos. Asimismo, la transmisión global de los alelos CCTTn a los hijos enfermos no mostró una desviación estadísticamente significativa.

Se ha descrito una posible influencia de ciertos alelos del microsatélite CCTTn en la regulación de la transcripción del gen NOS2.¹⁴ Sin embargo, la extrapolación de estos resultados obtenidos de experimentos *in vitro* debe hacerse con cautela, ya que diversos factores dentro del microambiente de la enfermedad o del individuo pueden afectar la producción de NO y su actividad biológica. Además, todavía son necesarios estudios moleculares para definir la importancia funcional del polimorfismo de NOS2, considerando que puede haber otros polimorfismos en desequilibrio de ligamiento con éste que quizás estén influyendo en la actividad del promotor.

Además de en la EC, en nuestro departamento se estudió la participación del polimorfismo en la región promotora del gen NOS2 en otras enfermedades autoinmunes: en concreto, en artritis reumatoidea (AR) y lupus eritematoso sistémico (LES). En ambos casos se analizó el papel del microsatélite CCTTn mediante estudios de casos y controles. De acuerdo con los resultados obtenidos en EC, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la distribución de este microsatélite en pacientes afectados de LES y en individuos sanos.²⁰ Asimismo, con respecto a la AR tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los alelos del microsatélite CCTTn entre pacientes y controles sanos, por lo tanto se descartó la participación de este microsatélite en la predisposición a AR.¹⁹ Sin embargo, agrupando los alelos del microsatélite en repeticiones cortas (8-11) o largas (12-17) se observó que ciertos alelos parecían estar asociados con protección ante AR, concretamente aquellos con repeticiones cortas, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.¹⁹ Muy recientemente, en un estudio del papel del microsatélite CCTTn con respecto a la predisposición a padecer AR en una población española distinta, se confirmó la influencia de las repeticiones cortas en la susceptibilidad a esta enfermedad.²¹

Otros investigadores estudiaron el polimorfismo de CCTTn y su asociación con diferentes enfermedades autoinmunes en las que se vio implicada la producción de NO por la iNOS. Así, ciertos alelos CCTTn se asociaron con un papel protector en pacientes diabéticos con complicaciones como retinopatía y nefropatía,^{14,22} aunque recientemente en un estudio familiar de artritis reumatoidea y diabetes tipo 1 no se encontró asociación entre estas enfermedades y los alelos CCTTn.^{19,23} En nuestro trabajo con respecto a la EC no encontramos ninguna evidencia que sugiera que los alelos CCTTn están asociados con una predisposición a sufrir EC. Según nuestros datos, los altos niveles de NO observados en el intestino de los pacientes celíacos no parecen tener su origen en el aumento de la expresión de la iNOS, quizá se deban a la acción de otros mediadores proinflamatorios secretados en el microambiente inflamatorio generado por la respuesta inmunitaria frente al gluten.²⁴⁻²⁶

En resumen, nuestro estudio representa el primer trabajo que analiza la distribución del microsatélite pentanucleotídico CCTTTn ubicado en el promotor del gen NOS2 en EC, y nuestros datos sugieren que este polimorfismo no está asociado a una mayor predisposición a padecer la enfermedad.

La predisposición genética a padecer EC es compleja y heterogénea y engloba posiblemente un gran número de genes polimórficos. Todavía conocemos poco sobre el papel de los genes no HLA en la susceptibilidad a EC, por lo tanto, es de gran relevancia seguir analizando otros genes y sus polimorfismos, ubicados fuera de la región HLA. Otros posibles genes candidatos muy interesantes serían los genes de citoquinas que regulan positivamente la expresión de iNOS a nivel transcripcional.

Los autores no manifiestan «conflictos de interés».

Recepción: 13/1/2005 - Aprobación: 25/11/2005

Bibliografía

- Aktan F. iNOS-mediated nitric oxide production and its regulation. *Life Sci.* 2004;75:639-53.
- Nathan C. Inducible nitric oxide synthase: what difference does it make? *J Clin Invest* 1997;100:2417-23.
- Kolb H, Kolb-Bachofen V. Nitric oxide in autoimmune disease: cytotoxic or regulatory mediator? *Immunol Today.* 1998;19:556-61.
- Sollid LM. Molecular basis of celiac disease. *Annu Rev Immunol* 2000;18:53-81.
- King AL, Ciclitira PJ. Celiac disease: strongly heritable, oligogenic, but genetically complex. *Mol Genet Metab* 2000;71:70-5.
- Everts B, Stotzer P, Olsson M, y col. Increased luminal nitric oxide concentrations in the small intestine of patients with coeliac disease. *Eur J Clin Invest* 1999;29:692-6.
- Herulf M, Blomquist L, Ljung T, y col. Increased rectal nitric oxide in celiac disease after local challenge with gluten. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:169-73.
- Beckett CG, Dell'Olio D, Ellis HJ, y col. The detection and localization of inducible nitric oxide synthase production in the small intestine of patients with coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:641-7.
- Holmgren Peterson K, Falth-Magnusson K, Magnusson KE, y col. Children with celiac disease express inducible nitric oxide synthase in the small intestine during gluten challenge. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:939-43.
- Niveloni S, Weksler-Zangen S, Pedreira S, y col. Time course of nitric oxide synthase generation after gluten exposure in the rectal mucosa of gluten-sensitive patients. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:1150-6.
- Burgner D, Rockett K, Ackerman H, y col. Haplotypic relationship between SNP and microsatellite markers at the NOS2A locus in two populations. *Genes Immun* 2003;4:506-14.
- Popat S, Bevan S, Braegger CP, y col. Genome screening of coeliac disease. *J Med Genet* 2002;39:328-31.
- Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 1990;65:909-11.
- Warpeha KM, Xu W, Liu L, y col. Genotyping and functional analysis of a polymorphic (CCTTT)_n repeat of NOS2A in diabetic retinopathy. *FASEB J* 1999;13:1825-32.
- Dudbridge F, Koeleman BPC, Todd JA, y col. Unbiased application of the transmission/disequilibrium test to multilocus haplotypes. *Am.J.Hum.Genet* 2000;66:2009-12.
- Kun JF, Mordmuller B, Lell B, y col. Polymorphism in promoter region of inducible nitric oxide synthase gene and protection against malaria. *Lancet* 1998;351:265-6.
- Bellami R, Hill A. A biallelic tetra nucleotide repeat in the promoter of the human inducible nitric-oxide synthase gene. *Clin Genet* 1997;52:192-3.
- Xu W, Liu L, Emson PC, y col. Evolution of a homopurine-homopyrimidine pentanucleotide repeat sequence upstream of the human inducible nitric oxide synthase gene. *Gene* 1997;204:165-70.
- Pascual M, López-Nevot MA, Cáliz R, y col. Genetic determinants of rheumatoid arthritis: the inducible nitric oxide synthase (NOS2) gene promoter polymorphism. *Genes Immun* 2002;3:299-1.
- Lopez-Nevot MA, Ramal L, Jimenez-Alonso J, y col. The inducible nitric oxide synthase promoter polymorphism does not confer susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42:113-6.
- Gonzalez-Gay MA, Llorca J, Sanchez E, y col. Inducible but not endothelial nitric oxide synthase polymorphism is associated with susceptibility to rheumatoid arthritis in northwest Spain. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:1182-5.
- Johannesen J, Tarnow L, Parving HH, y col. CCTTT-repeat polymorphism in the human NOS2-promoter confers low risk of diabetes nephropathy in type 1 diabetes patients. *Diabetes Care* 2000;23:560-2.
- Johannesen J, Pociot F, Kristiansen OP, y col. DIEGG and DSGD. No evidence for linkage in the promoter region of the inducible nitric oxide synthase gene (NOS2) in a Danish type 1 diabetes population. *Genes Immun* 2000;1:362-6.
- Nilsen E, Jahnsen FL, Lundin KEZ, y col. Gluten induces an intestinal cytokine response strongly dominated by interferon gamma in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1998;115:551-63.
- Lahat N, Shapiro S, Karban A, y col. Cytokine profile in coeliac disease. *Sacn J Immunol* 1999;49:441-6.
- Tuckova L, Flegelova Z, Tlaskalova-Hogenova H, y col. Activation of macrophages by food antigens: enhancing effect of gluten on nitric oxide and cytokine production. *J Leukoc Biol* 2000;67:312-8.



2 - Capsula Endoscópica: Estado Actual. Revisión



Yael Kopelman, Columnista Experta

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Depute head. Department of Gastroenterology, Hille Yaffe Medical Center, Hadera, Israel

Otro trabajo de su autoría: Fireman Z, Neiman E, Abu Much S, Kopelman Y. Trends in incidences of colorectal cancer in Jewish and Arab populations in central Israel. *Digestion* 72(4):223-227, 2005.

Página de la autora: www.siicsalud.com/dato/dat049/06713005a.htm

(*) Artículo breve escrito por el autor para *Trabajos Distinguidos* edición en papel.



El artículo amplio escrito por el autor para *SIIC En Internet* se edita en: www.siicsalud.com/des/des049/06713005.htm

Abstract

Capsule endoscopy (CE) was presented to the medical world six years ago as a diagnostic video imaging modality for the small bowel. CE has gained an important role as an integral part of the evaluation of small bowel pathologies such as: obscure GI bleeding, Crohn's disease, celiac disease, small intestinal mucosal injuries due to chronic NSAID use, polyps and various tumors. CE serves as an efficient diagnostic tool also for the pediatric population. CE is useful in monitoring small bowel transplanted patients for the early detection of post transplant complications and for the assessment of graft integrity. The Esophageal Capsule Endoscopy was found to be convenient, sensitive, effective and safe method to evaluate patients for esophageal disease. CE still has some technical and visual limitations. It does not provide tissue diagnosis nor therapeutic options. Cost and reimbursement limitations still exist. The capsule may be retained in the GI tract, and may require endoscopic or surgical removal. Pathologies that may cause retention include benign strictures or adhesions, Crohn's strictures, and lesions as carcinoid tumor, or adenomas. CE is contraindicated in pregnancy, in patients with known or suspected small bowel stricture, previous major abdominal surgery or dysphagia. The future ideal capsule should expand its diagnostic capabilities to the entire gastrointestinal tract, carrying various detectors and sensors and may be even therapeutic potential.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/dato/dat049/06713005i.htm

Introducción

Fue alrededor de 6 años atrás cuando la cápsula endoscópica (CE) fue presentada por primera vez ante la comunidad médica como la respuesta a los misterios del largo túnel del intestino delgado.¹ La era previa no permitía la visión directa de todo ese tramo del tracto digestivo, de modo que el conocimiento sobre la integridad de la viscera o de sus enfermedades se lograba en forma incompleta o indirecta. Desde su aplicación inicial, la CE ha recorrido un largo camino, probando su importancia como dispositivo para obtener imágenes en varias enfermedades y otras situaciones médicas. Desde entonces se publicaron algunos cientos de artículos que describen sus diferentes aplicaciones. Ya se ha acumulado una nutrida experiencia sobre las indicaciones, eficacia, beneficios y limitaciones del dispositivo. La CE misma fue perfeccionada y recientemente se extendió su empleo a la exploración por imágenes de todo el sistema gastrointestinal.

La cápsula

La cápsula progresa mediante el peristaltismo y captura imágenes del tracto gastrointestinal (GI). Los datos son transmitidos y almacenados en un grabador, y finalmente se

Resumen

La cápsula endoscópica (CE) fue presentada a la comunidad médica hace 6 años como procedimiento videoasistido de diagnóstico por imágenes para el intestino delgado. Ha adquirido un papel importante para la evaluación de entidades patológicas de ese tramo del aparato digestivo, tales como hemorragia de diagnóstico desconocido, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, lesiones de la mucosa intestinal debidas al uso prolongado de antiinflamatorios no esteroides, pólipos y tumores varios. La CE es útil para el monitoreo de los pacientes a quienes les fuera trasplantado el intestino delgado, a fin de detectar tempranamente posibles complicaciones, así como para evaluar la integridad del injerto. La CE esofágica resultó ser un método conveniente, efectivo y seguro para estudiar pacientes con esofagopatías. La CE tiene aún algunas limitaciones técnicas y visuales. No provee diagnóstico histológico ni permite ejercer maniobras terapéuticas. Existen todavía limitaciones debidas al costo elevado y a la falta de reconocimiento de reintegros. La cápsula podría quedar retenida en el tracto gastrointestinal, y en tal caso requeriría remoción quirúrgica o endoscópica. Las enfermedades que pueden producir esa retención incluyen estrecheces benignas o adherencias, estenosis por Crohn y lesiones tales como carcinoides o adenomas. Está contraindicada en el embarazo, en pacientes con estenosis del intestino delgado presumibles o conocidas, y antecedentes de cirugía mayor abdominal o disfagia. La futura cápsula ideal podría extender sus capacidades diagnósticas a todo el tracto gastrointestinal, si llevara varios detectores y sensores, y hasta podría adquirir potencialidades terapéuticas.

procesan en una estación de trabajo (Rapid®). La Pillcam™ Given Capsule (Given Imaging Ltd. Yogyneam, Israel) mide 11 mm x 26 mm, pesa 3.7 g y contiene cuatro diodos emisores de luz, una lente, un chip de cámara a color, dos baterías, un transmisor de radiofrecuencia y una antena. La cámara emplea un chip semiconductor complementario de óxido metálico, que requiere menos energía que el dispositivo de chips acoplados cargados que se emplean habitualmente en los videoendoscopios. Transmite imágenes continuas a 2 cuadros por segundo, lo cual permite adquirir más de 50 000 imágenes durante las 6-8 horas que dura el procedimiento, mientras ella transcurre por el tracto GI.

Las imágenes de video se transmiten desde la cápsula mediante el empleo de radiotelemedría de banda UHF a una serie de sensores fijados con cinta al abdomen del paciente, y se almacenan en un grabador portátil de estado sólido que se aplica alrededor de la cintura. La Pillcam™ Given Capsule tiene incorporado un dispositivo de localización que permite al médico ubicar pequeñas lesiones con precisión, así como calcular los tiempos de vaciado gástrico y de tránsito intestinal por el intestino delgado.

Descripción del procedimiento

Es un procedimiento diagnóstico ambulatorio no invasivo e indoloro. El paciente ayuna desde la noche previa y por la

Participó en la investigación: Zvi Fireman, Bruce Rapaport Faculty of Medicine Technion, Israel.

mañana deglute la cápsula MZA con una pequeña cantidad de agua. Personal de enfermería entrenado puede instruir al paciente y llevar a cabo el procedimiento. Se recomienda el empleo rutinario de una solución purgante o drogas procinéticas antes de deglutir la cápsula. La duración total es de aproximadamente 8 horas. Se realiza en forma ambulatoria, de modo que a partir de su finalización se puede continuar desempeñando las actividades cotidianas.

Indicaciones

Sangrado gastrointestinal manifiesto de etiología incierta

La CE localiza más fuentes de sangrado que otros métodos.²⁻³ Un metaanálisis integrado por 14 estudios evaluó el rendimiento de la CE en pacientes con sangrado gastrointestinal manifiesto de etiología incierta en comparación con el de otras modalidades diagnósticas y obtuvo como resultado su superioridad en relación con la enteroscopia por empuje y la radiografía con contraste baritado del intestino delgado para identificar enfermedad del yeyunoíleon y poner de manifiesto lesiones vasculares e inflamatorias.⁴ El procedimiento propuesto debe suceder a endoscopias gastrointestinales alta y baja negativas, breve tiempo después de que se haya iniciado la hemorragia.⁵⁻⁶ El momento óptimo se encuentra dentro de los pocos días del sangrado, posiblemente 2 semanas.⁷

Sangrado gastrointestinal oculto de etiología incierta

El sitio de sangrado no puede ser identificado en aproximadamente 10% de las anemias ferropénicas mediante los estudios diagnósticos tradicionales. La CE permitió nuevos hallazgos en la mayoría de los pacientes con este cuadro. El rendimiento diagnóstico de la CE para detectar la causa de este tipo de anemia es de 61%-72%.⁸⁻⁹ Excepto en casos de enfermedad celíaca, debe ser empleada después de que la esófago-gastroduodenoscopia y la colonoscopia hayan resultado negativas. Sus hallazgos pueden determinar el manejo que el paciente requiere de acuerdo con el tipo de lesión y el sitio en que se ubica, ya sea mediante enteroscopia por empuje, angiografía o cirugía. Si, por el contrario, el examen con CE fuera normal, el paciente ha de ser tratado con hierro y sometido a observación.

Enfermedad de Crohn

El intestino delgado es el órgano más afectado por esta enfermedad. La rentabilidad diagnóstica de la CE es de 70%-71%.¹¹⁻¹² Demostró ser un método efectivo para diagnosticar pacientes con enfermedad de Crohn (EC) presuntiva no detectada mediante procedimientos convencionales y superior a las radiografías de intestino delgado, ileoscopia,¹³ enteroclisia¹⁴⁻¹⁵ o enteroscopia por empuje¹⁵ para estimar la presencia y extensión de la EC del intestino delgado. La enterografía por tomografía computarizada es complementaria de la CE, ya que pone de manifiesto hallazgos extraintestinales¹³ y puede detectar estrecheces de la luz que contraindiquen el empleo de la CE.¹⁶ El mayor rendimiento en la investigación de pacientes con EC cuando se sospechen lesiones mucosas del intestino delgado conducirá a un cambio en el manejo de estos enfermos.¹⁵⁻¹⁶

Enfermedad celíaca

La CE tiene alto rendimiento en la enfermedad celíaca complicada al identificar anomalías de la mucosa y excluir adenocarcinoma.¹⁷ Si bien la apariencia endoscópica puede ser útil, la ausencia de manifestaciones en las imágenes no excluye que se trate de enfermedad celíaca, ya que es la endoscopia con biopsia duodenal el principal elemento en que se sustenta el diagnóstico. Por ello es necesaria la obtención de muestras al azar, aun de mucosa con aspecto normal.¹⁸

Pólipos

La CE es un recurso de precisión para detectar pólipos del intestino delgado en pacientes con síndrome de poliposis GI hereditaria. Representa una valiosa alternativa a las radiografías con contraste baritado para la vigilancia de

pacientes con síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ).¹⁹ Mediante la CE se detectan habitualmente pólipos clínicamente significativos en SPJ y ello conduce a un cambio en el manejo de 50% de los casos afectados por esta lesión. La CE debe ser empleada en la poliposis adenomatosa familiar de pacientes portadores de pólipos duodenales cuando estas formaciones del intestino delgado tienen importancia clínica.²⁰⁻²¹ La CE podría ser empleada como recurso de primera línea para la vigilancia de casos de SPJ.²¹

Antiinflamatorios no esteroideos

Las lesiones mucosas del intestino delgado son habituales entre quienes reciben antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en forma prolongada. La CE puede detectar un espectro amplio de esas alteraciones, desde máculas rojas y pequeñas erosiones hasta erosiones mayores y úlceras.²² La enfermedad diafragmática del intestino delgado es otra parte del espectro de lesiones asociadas a AINE que puede manifestarse como sangrado GI u obstrucción. Se identifica muy ocasionalmente mediante endoscopia estándar o estudios contrastados del intestino delgado. Esas lesiones submucosas tienen las características patológicas de los hamartomas neuromuscular y vascular. Su diagnóstico, que antes se podía establecer sólo en el momento de la cirugía, es ahora posible mediante la CE.²³⁻²⁴ La estrechez del intestino delgado inducida por los AINE es una de las causas principales de retención de la cápsula.²⁵

Tumores

A pesar de ser infrecuentes, los tumores del intestino delgado constituyen un desafío diagnóstico. La CE es útil para su detección y mejora el diagnóstico. Existen comunicaciones individuales que describen los hallazgos mediante CE de las siguientes entidades patológicas: hemangioma, tumor del estroma, hemangiosarcoma, carcinoide, melanoma, adenocarcinoma y metástasis de tumor renal.²⁶⁻²⁹

Pacientes pediátricos

La CE también sirve como recurso diagnóstico eficiente en pacientes pediátricos. Permite un abordaje preciso y no invasivo para estudiar lesiones de intestino delgado de diagnóstico incierto, tales como pólipos, EC o malformaciones vasculares, tanto en niños mayores de 10 años como en adolescentes. Permitted el diagnóstico correcto o excluyó que la fuente de sangrado se encontrara en el intestino delgado, en la mayoría de los pacientes investigados.³⁰ En niños pequeños incapaces de ingerir la cápsula, es posible ubicarla en el duodeno distal mediante un endoscopio.³¹

Postrasplante

La CE presta utilidad para monitorear pacientes con intestino delgado trasplantado con el objetivo de detectar complicaciones y evaluar la integridad del injerto.³² También se puede investigar satisfactoriamente en el posoperatorio si una enfermedad que pudiera presentarse obedece al huésped o al injerto, lo cual permite la adecuación del tratamiento inmunosupresor.

Esófago

La nueva cápsula esofágica PillCam Eso ofrece una alternativa endoscópica para examen visual del esófago. Demostró ser un método conveniente, efectivo y sensible para evaluar pacientes con esofagopatías.³⁴ Es bien tolerada y permite emplearla fácilmente en el consultorio para pesquisa y evaluación. La PillCam Eso y la esófago-gastroduodenoscopia concordaron en 96.9% de los casos para diagnosticar várices esofágicas y en 90.6% para gastropatía debida a hipertensión portal.³⁵

CE y enteroscopia por empuje y retracción

Tanto la enteroscopia por empuje y retracción (EER) (*push and pull enteroscopy*) mediante la nueva técnica del doble balón como la CE, permiten un examen completo del intestino delgado. En muchos casos de hemorragia presuntamente proveniente de esta región, el valor diagnóstico de ambos procedimientos es similar.³⁶ Debido a su carácter invasivo, las indicaciones de la EER probablemente deberían ser selectivas,

y ambas técnicas, complementarias. Para el manejo efectivo de los pacientes con enfermedades intestinales variadas, la CE podría comportarse como filtro para la EER: aquella debería elegirse para el diagnóstico inicial y la última para tratamiento o diagnóstico histológico después de que el sitio de hemorragia hubiera sido detectado por la cápsula.³⁷⁻³⁸ Los valores predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) de la CE para formular una correcta indicación para la EER son excelentes (superiores a 94%). La CE puede también permitir la elección de la vía de introducción del enteroscopia (oral o anal), de acuerdo con la ubicación de la lesión, estimada en relación con el tiempo de tránsito de la cápsula. La EER por vía anal está indicada si el tiempo de tránsito entre la ingestión y el momento de arribar a la lesión es igual o mayor del 75% del tiempo total que insume desde que se ingiere hasta que llega al ciego.³⁹ La EER es útil para remover cápsulas retenidas sin necesidad de recurrir a la laparotomía.⁴⁰

Limitaciones del procedimiento

A pesar de que el tiempo de vida de la batería que alimenta la cápsula es de 8 horas, aquella puede agotarse antes de que pueda ser visualizado todo el trayecto del intestino delgado, en particular cuando el tránsito está retrasado. Una región crítica de interés puede permanecer sin ser examinada, tal como sería el tramo final del íleon en la enfermedad de Crohn. Al ser incontrolable la dirección y la velocidad, algunas lesiones pueden pasarse por alto. La calidad de las imágenes es a veces inferior a la de la videoendoscopia flexible, ya que las lesiones no pueden ser lavadas ni reexaminadas. La cámara puede oscurecerse por residuos tales como bilis, alimentos, contraste baritado o materia fecal. La incapacidad para obtener biopsias limita la correlación histopatológica y la precisión diagnóstica. Tampoco permite todavía realizar prácticas terapéuticas.

El costo del estudio con cápsula sigue siendo limitante, ya que por lo general no es reintegrado por los sistemas de salud pública, otras coberturas médicas y aseguradoras.

Complicaciones y seguridad

La cápsula puede quedar retenida en el tracto GI, y en tal caso requerir la remoción endoscópica o quirúrgica. Entre las enfermedades que pueden causar esta retención se encuentran estrecheces benignas o adherencias, enfermedad de Crohn y lesiones tales como tumores carcinoides o adenomas.⁴¹ Ocasionalmente ocurre en casos de divertículos de Zenker o de Meckel.⁴²⁻⁴³ En la actualidad se encuentra disponible una cápsula biodegradable, que puede emplearse como prueba preliminar con el objeto de excluir estrechamiento significativo de la luz,⁴⁴ aunque la estenosis puede igualmente sospecharse por tomografía computarizada, radiografía del intestino delgado o los antecedentes del paciente.⁴⁵ La incidencia global de retención es baja (0.1%-5%),^{5,6,41,46,47} la mayoría de los casos es debida a estrecheces asociadas con enfermedad de Crohn. La cápsula puede ser retenida en el estómago por la existencia de gastroparesia o retraso en el vaciado, problemas superables mediante el empleo de agentes procinéticos. Entre las complicaciones raras se incluye la broncoaspiración.⁴⁸⁻⁴⁹ Un caso comunicado de fractura de la videocápsula hallada en el íleon distal estenosado varios meses después del procedimiento⁵⁰ pone acento sobre la necesidad de examinar con radiografías a todo paciente en quien la excreción del dispositivo es dudosa. Al haberse aumentado la experiencia, han disminuido los problemas técnicos tales como la interrupción de las grabaciones, la corta duración de las baterías o fallas en la descarga de la información. En alrededor de 6% de los casos se presentan problemas clínicos que pueden perjudicar o impedir el diagnóstico, entre ellos la imposibilidad o dificultad para deglutir la cápsula, o bien la realización de un examen incompleto del intestino delgado.⁴⁷

Contraindicaciones

La CE está contraindicada durante el embarazo, en pacientes con sospecha o confirmación de estrecheces del

intestino delgado, antecedentes de cirugía abdominal mayor o disfagia. También se la debe evitar en personas con marcapasos implantados, aunque investigaciones recientes no demostraron interferencias entre el marcapaso y la cápsula.^{51,52} Se informó que la colocación endoscópica de la CE en pacientes con disfagia, anomalía anatómica gastroesofágica o gastroparesia, es segura y efectiva.⁵³ Por lo tanto, no se consideran contraindicaciones absolutas para diagnóstico mediante CE.

Futuro de la CE

El estado actual de la CE permite su utilización en variadas enfermedades del intestino delgado. Sin embargo, actualmente se encuentran abiertos nuevos horizontes para desarrollos adicionales de la cápsula con el objetivo de lograr un mejor instrumento para la investigación de todo el tracto gastrointestinal. Se requieren futuras innovaciones tecnológicas para que el procedimiento sea más preciso: definir el sitio en que se ubica la lesión y tal vez lograr el control externo de la cápsula. Muchas de las complicaciones se evitarán cuando se cuente con una cápsula degradable no tóxica, lo cual resolvería el problema de la retención en las zonas estrechas del intestino. La cápsula futura ideal debería extender sus capacidades diagnósticas, llevando varios detectores y sensores (de temperatura, acidez, presión, actividad eléctrica, ultrasonido, etc.). Algunas especulaciones futuras asignan a la CE atribuciones terapéuticas si se consiguiera que funcionara como instrumento no invasivo para la administración selectiva de drogas en segmentos del tracto gastrointestinal.⁵⁴

Sinopsis

Si bien en pocos años la CE recorrió un largo camino al cabo del cual ofreció un recurso preciso de diagnóstico por imágenes para la exploración del tracto digestivo, aun no ha alcanzado su cénit.

Los autores no manifiestan «conflictos de interés».

Recepción: 28/3/2006 - Aprobación: 3/8/2006



3- Valor de la Prueba de Hidrógeno Espirado en Enfermedades Muy Prevalentes en Aparato Digestivo



Ramón Baños Madrid, Columnista Experto

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Facultativo Especialista en Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, Murcia, España

Otro trabajo de su autoría: Moran Sánchez S, Baños Madrid R, Gallardo Sánchez F, Nicolás De Prado I, Serrano Jiménez A. Amebic colitis in an immunocompetent host. *Anales de Medicina Interna* 21(5):238-40; 2004.

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat047/06223006a.htm

(*) Artículo breve escrito por el autor para *Trabajos Distinguidos edición en papel*.



El artículo amplio escrito por el autor para *SIIC En Internet* se edita en: www.siicsalud.com/des/des047/06223006.htm

Resumen

Muchos pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) o síndrome de intestino irritable (SII) sin evidencia de malabsorción de lactosa evitan tomar productos lácteos. El objetivo de este trabajo es evaluar la frecuencia de malabsorción de lactosa en pacientes con enfermedades muy prevalentes de aparato digestivo. Se estudia la frecuencia de malabsorción de lactosa en 50 pacientes con SII, 42 pacientes con EII y 25 controles sanos, se realiza prueba de hidrógeno espirado para evaluar dicha malabsorción. Se observó malabsorción de lactosa en 12/50 (24%) pacientes con SII, en 7/42 (16.6%) pacientes con EII y 5/25 (20%) sujetos control. No se aprecia una frecuencia significativamente mayor de malabsorción en pacientes con SII o EII que en controles sanos, por lo que no debe generalizarse la supresión de los lácteos en la dieta de estos enfermos.

Muchas personas, después de tomar lácteos, sienten molestias digestivas. Esta intolerancia es consecuencia de la incapacidad de digerir cantidades significativas de lactosa, motivada por la carencia en mayor o menor grado de la enzima lactasa.

En este trabajo se evalúa la frecuencia de malabsorción de la lactosa en dos patologías digestivas muy frecuentes, como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII)¹ y el síndrome de intestino irritable (SII).

Se aplicó la prueba de hidrógeno (H₂) espirado para detectar malabsorción de lactosa a 42 pacientes con EII sin brote y a 50 pacientes con diagnóstico de SII, comparando posteriormente la frecuencia de malabsorción de lactosa con un grupo de 25 individuos sanos a los que se les realizó la prueba de aliento en las mismas condiciones.

Utilizamos un monitor portátil de H₂ espirado (figura 1), aplicando un protocolo preestablecido para la realización de la prueba de aliento (tabla 1).

Los resultados de los grupos se expresan en porcentajes y media aritmética con desviación estándar. Se realizó contraste de medias aplicando la prueba de la *t* de Student. Se consideró que la diferencia era significativa para valores de *p* < 0.05.

Resultados de la evaluación con prueba de H₂ espirado

Se observaron deficiencias de absorción de lactosa en 7/42 (16.6%) pacientes con EII, la frecuencia encontrada se sitúa en el rango de la referida en nuestro medio (10%-25%), para la misma carga de lactosa (25 g).

Tabla 1. Protocolo para la realización de la prueba de malabsorción de lactosa.

1. Instrucciones generales para prueba con H₂ (ayunas de 8 horas, no haber tomado antibióticos ni fibra dos semanas antes, no fumar la noche anterior ni durante la prueba)
2. Recogida de muestra basal
3. El paciente debe ingerir 25 g de lactosa
4. Recoger muestras cada 30 minutos durante tres horas, empezando una hora después de tomar la lactosa
5. Resultado positivo si H₂ ≥ 20 ppm + basal

En el grupo de pacientes con diagnóstico de SII se observó malabsorción de lactosa en 12/50 (24%) pacientes. La diferencia con respecto a la malabsorción de lactosa entre el grupo control (5/20 [20%]) y los grupos con EII y SII resultó estadísticamente no significativa.

Evaluación de malabsorción de lactosa en pacientes con EII y SII

El diagnóstico definitivo de malabsorción de lactosa requiere la demostración de una actividad baja de lactasa en una muestra de intestino delgado. Debido a la dificultad de obtener estas muestras, se utilizan métodos indirectos validados como la prueba de H₂ espirado, que es sencillo de realizar y no desagradable para el paciente. Aunque no todas las personas con esta deficiencia tienen síntomas, aquellas que lo sufren son consideradas con intolerancia a la lactosa.^{2,3}

La lactosa requiere la acción enzimática de la lactasa para dividirse en glucosa y galactosa. La lactosa no digerida que llega al colon es fermentada por las bacterias entéricas, produciendo H₂ y ácidos grasos de cadena corta que pueden causar dolor o distensión abdominal y, en ocasiones, diarrea. El hidrógeno que se genera en el interior del intestino difunde por el sistema circulatorio y de allí a los alvéolos, después puede ser detectado en el aire espirado. Levitt (1969) demostró la correlación entre la producción de hidrógeno en el interior del intestino y la eliminación de hidrógeno en el aire espirado. Así, la medición precisa del hidrógeno en partes por millón en el aire espirado revela la descomposición anormal o malabsorción de los carbohidratos.^{1,4}

Dado que el déficit de lactasa no suele ser completo, es mejor hablar de hipolactasia; así, una prueba de H₂ espirado positiva con una determinada dosis de lactosa puede pasar a ser negativa con una cantidad inferior de lactosa. La hipolactasia del adulto se asocia a dos genotipos (C/C-13910 y G/G-22018) localizados próximos al *locus* LCT, el gen que codifica la lactasa.⁵

Determinados estudios con claros defectos metodológicos extendieron la creencia de que la leche constituía un factor importante en la exacerbación clínica en pacientes con EII, una vez establecida.^{6,7} Lo cierto es que esa idea permanece vigente en la actualidad en muchos pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. En un estudio reciente, los productos lácteos son el alimento que con mayor frecuencia evitan estos pacientes.⁸

La prevalencia de malabsorción de lactosa determinada mediante prueba de H₂ espirado en pacientes con colitis ulcerosa (CU) es similar a la de controles ajustados por grupos étnicos.⁹⁻¹² En pacientes con enfermedad de Crohn (EC) con afección exclusivamente del colon, la tasa de malabsorción de lactosa con prueba de H₂ espirado no difiere de la misma tasa en la población general. En la EC que afecta el intestino delgado la prevalencia de malabsorción de lactosa supera la esperada para el grupo control, la prevalencia es mayor cuando afecta duodeno y yeyuno que cuando están afectados tramos distales.^{11,13,14} Sujetos sin déficit genético de lactasa pueden padecer deficiencias transitorias en relación con infecciones o inflamaciones agudas que reduzcan las enzimas de la superficie de la mucosa intestinal; esto es lo que ocurre en pacientes con EC con tramos proximales afectados.^{15,16}

Tanto en pacientes con CU como con EC sin actividad clínica los niveles de lactasa duodenal y la tasa de malabsorción de lactosa determinada mediante la prueba de aliento son similares a los de la población sana.^{1,17-20}

En la CU, así como en la EC, la malabsorción de lactosa en el caso de estar presente no puede considerarse de ninguna manera como un factor que desencadene un brote y menos aun un factor causal de ambas entidades.

Todo lo anterior nos debe motivar para que en pacientes con CU o EC intentemos invertir la tendencia actual que hace pensar a muchos pacientes que los lácteos son perjudiciales para estas enfermedades. Se debe tener en cuenta que muchos pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal presentan graves problemas de osteoporosis –aunque en la pérdida de densidad ósea intervienen otros factores, probablemente tengan mayor importancia el uso de corticoides, la inflamación crónica y la desnutrición que una dieta pobre en lácteos–, por lo tanto parece lógico no suprimir innecesariamente la principal fuente de calcio como son los lácteos.^{21,22}



Figura 1. Monitor portátil de H₂ espirado.

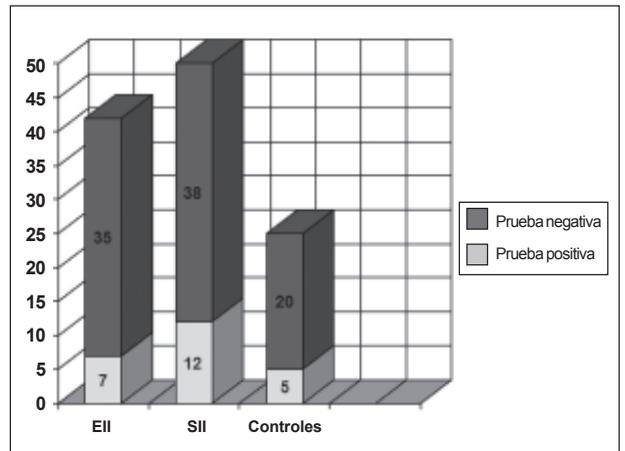


Figura 2. Resultado de la prueba de aliento de H₂ espirado en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y síndrome de intestino irritable.

Sólo en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en brote, en especial EC con afección de intestino delgado, y que refieren sintomatología, sobre todo diarrea asociada a la toma de leche, parece razonable suprimir ésta, intentando mantener otros lácteos –como yogur o queso– si son bien tolerados. Una vez pasado el brote lo razonable es tratar de reintroducir los lácteos.

En pacientes con CU o EC sin actividad clínica la norma es la toma de lácteos como parte de la dieta. Si algún paciente no tolera la leche debe recomendarse que trate de sustituirla con otros lácteos. Si el paciente refiere no tolerar productos lácteos de ningún tipo parece razonable realizar una prueba de H₂ espirado, con el fin de demostrar la malabsorción de lactosa, además de sintomatología asociada a su toma (intolerancia a la lactosa).

Otra entidad de gran importancia clínica por su frecuencia y repercusión en los pacientes es el SII. La intolerancia a la lactosa en adultos cursa al igual que el SII con sintomatología inespecífica, pero en este caso tiene que existir el antecedente de tomar productos con lactosa.²³

En nuestro estudio, la proporción de pacientes con malabsorción de lactosa y SII no difiere de la población sana; este hecho es importante como indicador de lo erróneo que es recomendar como norma general suprimir alimentos de la dieta de pacientes con SII, a no ser que se encuentre una clara relación entre el consumo de un determinado alimento y la aparición de síntomas.

En ausencia de datos que sugieran intolerancia a la lactosa, no es recomendable excluir la leche de la dieta a ningún paciente; incluso en casos de intolerancia a la leche es habitual la tolerancia de otros productos lácteos como el yogur, que son portadores de lactasa.²⁴⁻²⁷

El autor no manifiesta «conflictos de interés».

Recepción: 4/10/2005 - Aprobación: 26/4/2006



Papelnet SIIC

Resúmenes de artículos originales recientemente aprobados que, por razones de espacio, no pudieron publicarse en la presente edición.

Las versiones completas de Papelnet SIIC pueden consultarse libremente, hasta el 31 de mayo de 2007 en las páginas de www.siic.info que se indican al pie de cada resumen.

Los logotipos que acompañan los títulos son publicados por solicitud expresa de los autores y de las instituciones participantes en los estudios.

a - Resonancia Magnética para el Diagnóstico de las Lesiones Hepáticas. Medios de Contraste



Jorg Gellissen, Columnista Experto de SIIC

Institución: Department of Radiology, University of Luebeck, Luebeck, Alemania

La presencia y caracterización de las lesiones hepáticas focales es de importancia fundamental en las imágenes abdominales obtenidas por resonancia magnética (RM). Es posible encontrar gran cantidad de lesiones benignas y malignas con diversa apariencia en la RM. Dado que en un mismo paciente pueden hallarse lesiones benignas y malignas concomitantemente, es de importancia decisiva no sólo la detección sino la caracterización de una lesión. Esto es especialmente imperativo cuando se planea realizar un procedimiento quirúrgico o una terapia multimodal. Los agentes de contraste no específicos, administrados por vía intravenosa, se utilizan en las imágenes abdominales obtenidas por RM desde hace más de quince años. Esta categoría de medios de contraste (típicamente, quelatos de gadolinio) tiene propiedades similares a aquellos agentes de contraste del espacio extracelular utilizados en las tomografías computarizadas con refuerzo de contraste yodado. En la última década se realizaron varios esfuerzos para elaborar agentes de contraste que combinen una excelente resolución de contraste de las imágenes por RM con una mejoría en la especificidad tisular. Estos medios de contraste se dividieron en dos categorías de acuerdo con su población celular blanco: las sustancias dirigidas al sistema reticuloendotelial del hígado y los compuestos dirigidos a los hepatocitos. En el siguiente artículo analizamos las diferentes clases de medios de contraste con respecto a su biodistribución, propiedades farmacocinéticas, características típicas de las imágenes y consecuencias clínicas.

Artículo completo: www.siic.info/trabajosdistinguidos/gastroenterologia/101/100.htm
Extensión aproximada: 12 páginas

b - Evaluación de Nuevos Agentes para el Cáncer de Páncreas



T. R. Jeffry Evans, Columnista Experto de SIIC

Institución: Centre for Oncology and Applied Pharmacology, Cancer Research UK Beatson Laboratories, Glasgow, Reino Unido

El carcinoma del páncreas exocrino es la cuarta causa más frecuente de muerte por cáncer en el Reino Unido. La mayor parte de los casos se presentan como una enfermedad inoperable con un promedio de supervivencia de solamente unos pocos meses en pacientes con enfermedad metastásica. En la actualidad la gemcitabina es el tratamiento de elección en los pacientes con enfermedad avanzada. En esta revisión se remarca la necesidad de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas que mejoren la supervivencia en esta patología y se discute la combinación de aquellos regímenes quimioterapéuticos evaluados previamente. El camino más promisorio para los estadios avanzados de la enfermedad parece ser el diseño de nuevos agentes terapéuticos que se obtengan de la profundización del conocimiento de la biología del cáncer pancreático.

Artículo completo: www.siic.info/trabajosdistinguidos/gastroenterologia/101/101.htm
Extensión aproximada: 9 páginas

c - Incidencia, Mortalidad y Factores de Riesgo para el Cáncer Hepático



Josepa Ribes Puig, Columnista Experta de SIIC

Institución: Server d'Epidemiologia i Registre del Càncer, Institut Català d'Oncologia. IDIBELL, Barcelona, España

El cáncer hepático (CH) es una de las neoplasias más frecuentes en el mundo y la primera que puede evitarse mediante vacunación contra un virus, el de la hepatitis B, y la detección sistemática del virus de la hepatitis C en la sangre y sus derivados. A nivel mundial, en 2002 se diagnosticaron 626 162 casos nuevos de CH. Las áreas geográficas de mayor prevalencia de CH corresponden al sudeste asiático y a algunos países del centro-oeste de África; las de baja prevalencia, al norte de Europa, Australia, Nueva Zelanda y la población caucásica de América. La incidencia de CH en las áreas de alta prevalencia es 2 a 3 veces mayor que en las de baja prevalencia. Esta variabilidad geográfica sugiere que determinados factores ambientales juegan un papel importante en la etiología de este tumor. El riesgo atribuible de CH en pacientes con infección por los virus de la hepatitis B y C es del 80%. El consumo de alcohol, la ingesta de aflatoxinas y los anticonceptivos orales pueden explicar parte de la variación residual en la incidencia del CH. Otros factores emergentes asociados al CH, como la obesidad y la diabetes, también pueden desempeñar un papel importante en los países desarrollados.

Artículo completo: www.siic.info/trabajosdistinguidos/gastroenterologia/101/102.htm
Extensión aproximada: 11 páginas

d - Actualización sobre el Diagnóstico de Tumores Carcinoides del Tracto Gastrointestinal

Dimitrios Dimitroulopoulos, Columnista Experto de SIIC

Institución: Department of Gastroenterology, «Agios Savvas» Cancer Hospital, Atenas, Grecia

Los tumores carcinoides, argentafinomas, son miembros de una familia particular de tumores conocida como familia de tumores neuroendocrinos o del sistema APUD (*amine precursor uptake and decarboxilation*: captación y descarboxilación de precursores de aminas). Los tumores carcinoides se originan en los órganos y sistemas derivados del endodermo primitivo, pero más frecuentemente en el tracto gastrointestinal, donde representan aproximadamente la mitad de todos los tumores endocrinos gastrointestinales. Más del 95% de todos los carcinoides gastrointestinales se localizan en tres sitios: el apéndice, el recto y el intestino delgado. Independientemente de su localización, los carcinoides pueden sintetizar varios péptidos. Estos tumores pueden presentarse en diferentes estadios patológicos con síntomas o síndromes hormonales o sin ellos, y pueden presentarse en forma esporádica o como parte de síndromes hereditarios. Su evolución clínica suele ser indolente pero también puede ser agresiva y resistente al tratamiento. Esta revisión describe el progreso realizado en el esclarecimiento de su diagnóstico clínico y de laboratorio e incluye avances recientes en genética, biología molecular, histopatología, marcadores bioquímicos, diagnóstico por imágenes radiológico y centellográfico y endoscopia de los tumores carcinoides gastrointestinales.

Artículo completo: www.siic.info/trabajosdistinguidos/gastroenterologia/101/103.htm
Extensión aproximada: 11 páginas