

CRECIMIENTO BACTERIANO EXCESIVO, FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA Y ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA

Columnista Experto de SIIC
Dr. Alan J Wigg, MBBS, FRACP



National Health and Medical Research Council of Australia Postgraduate Scholarship Holder. Hepatólogo, Unidad de Gastroenterología y Hepatología, Departamento de Bioquímica Médica, Flinders Medical Centre, Adelaide. Departamento de Gastroenterología, The Queen Elizabeth Hospital, Adelaide, South Australia, Australia

Otro trabajo publicado: Wigg AJ, Mounkley AD, Coghlan D, Stahl J, Somers S: «Acute liver failure in a patient with sickle cell/beta+ thalassaemia», *Internal Medicine Journal* 31(7):438- 440, Sep-Oct 2001

Adelaide, Australia (**especial para SIIC**)

El crecimiento bacteriano excesivo en el intestino delgado podría contribuir al desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica, probablemente mediante la estimulación de la producción de factor de necrosis tumoral alfa.

RESUMEN

En 2001, mis colegas del Queen Elizabeth Hospital, en Adelaide, y yo publicamos un artículo en la revista *Guten* relación con el papel del crecimiento bacteriano excesivo en el intestino delgado de pacientes con esteatohepatitis no alcohólica.¹ El trabajo describe mayor prevalencia de crecimiento bacteriano excesivo en el intestino delgado y concentración elevada de factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) en personas que padecen esteatohepatitis no alcohólica. El estudio motivó gran interés y debate en la comunidad internacional de gastroenterólogos y hepatólogos. En este artículo describo los antecedentes de la investigación y sus principales resultados. Asimismo resumo el debate que siguió a su publicación y, a mi entender, las principales consecuencias del ensayo.

Palabras clave: crecimiento bacteriano excesivo en intestino delgado, esteatohepatitis no alcohólica, TNF α , enfermedad celíaca.

Abreviaturas:

EHNA, esteatohepatitis no alcohólica
CBEID, crecimiento bacteriano excesivo en intestino delgado
EC, enfermedad celíaca

ABSTRACT

In 2001, I and my colleagues at the Queen Elizabeth Hospital in Adelaide, published a paper in *Gut* investigating the role of small intestinal bacterial overgrowth in non- alcoholic steatohepatitis.¹ The paper described an increased prevalence of small intestinal bacterial overgrowth and high serum TNF- α values in patients with non-alcoholic steatohepatitis. The paper generated significant interest and debate in the international gastroenterology and hepatology community. In this article I describe the background to this paper and its main findings. I also summarise the debate that followed publication and what I believe are the significant implications of the work.

Keywords: small intestinal bacterial overgrowth, non-alcoholic steatohepatitis, TNF- α , celiac disease.

Abbreviations:

NASH, non-alcoholic steatohepatitis
SIBO, small intestinal bacterial overgrowth
CD, celiac disease

NUESTRA HIPOTESIS

Mientras trabajaba en el Departamento de Gastroenterología y Hepatología del Queen Elizabeth Hospital

en Adelaida, Australia, comencé una investigación clínica para determinar la prevalencia de crecimiento bacteriano excesivo en intestino delgado (CBEID) en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) con el objetivo de establecer el papel patogénico del CBEID en esta situación. Fue mi colega, el doctor Adrian Cummins, quien me entusiasmó en este terreno, ya que él ha investigado durante mucho tiempo la participación del CBEID en EHNA.

A partir de la lectura de la bibliografía disponible al respecto surgieron razones suficientes para sospechar que el CBEID podría ser un factor contribuyente en la etiología de la EHNA. En primer lugar, en ratas con CBEID se han encontrado lesiones hepáticas similares a las que se observan en la EHNA. En el mismo modelo se comprobó que las endotoxinas sistémicas podrían ser causa de EHNA, a través del factor de necrosis tumoral alfa ($TNF\alpha$). A su vez, hay observaciones interesantes en el hombre, tales como la asociación entre la cirugía de derivación yeyuno-ileal y el desarrollo de EHNA y la mejoría de la EHNA después del tratamiento con antibióticos o al eliminar la derivación intestinal. Estos y otros hallazgos similares nos hicieron suponer que el CBEID podría ser un factor importante en la patogenia de la EHNA. Según nuestra hipótesis, el CBEID generaría aumento de la permeabilidad intestinal y de la absorción de endotoxinas las cuales, a su vez, estimularían la producción de $TNF\alpha$ en las células Kupffer del hígado, fenómeno que culminaría con el desarrollo de EHNA. Nos sorprendió que no se hubiese formulado la teoría anteriormente y que tampoco se realizaran experiencias en seres humanos para evaluar la prevalencia de CBEID, la mayor permeabilidad intestinal o la elevación de los niveles de $TNF\alpha$ en estos enfermos. Por lo tanto, comenzamos un estudio de casos y controles para probar nuestra hipótesis, que abarcó a 22 pacientes con EHNA (casos) y 23 controles comparables en edad y sexo.

PRINCIPALES HALLAZGOS

Una de las principales observaciones del estudio fue la detección de prevalencia significativamente mayor de CBEID en pacientes con EHNA que en el grupo control (50% *versus* 22%, $p = 0.048$). En el diagnóstico de CBEID utilizamos xilosa-D marcada con C^{14} y prueba de la lactulosa en aire espirado. El otro resultado interesante fue que comprobamos concentraciones significativamente mayores de $TNF\alpha$ en los pacientes con EHNA (14.2 *versus* 7.5 pg/ml, $p = 0.001$). En cambio, no pudimos demostrar aumento sustancial de la permeabilidad intestinal o niveles incrementados de endotoxinas en los casos respecto de los controles, como tampoco en los casos con CBEID en relación con los casos sin CBEID.

DEBATE QUE SIGUIÓ A NUESTRO TRABAJO

El artículo promovió enorme interés y debate a nivel internacional. Se publicó con un comentario y hubo múltiples cartas al editor. El experto australiano Geoff Farrell avaló la novedad del artículo y el significado de los hallazgos pero también puso de manifiesto algunas de sus limitaciones.² Una de las principales críticas tuvo que ver con el control inadecuado entre enfermos y controles en relación con la presencia de diabetes. De hecho, al haber más pacientes con diabetes en el grupo con EHNA (23% *versus* 4%) cabe la posibilidad de que la asociación conocida entre diabetes y CBEID pudiera ser responsable de los resultados. Si bien la mayoría (77%) de nuestros pacientes con EHNA no tenía diabetes y el 40% de los sujetos con EHNA y diabetes no tenía CBEID, serían útiles estudios futuros que comparen la prevalencia de CBEID en diabéticos con EHNA y en diabéticos sin EHNA.

En otra carta al editor, Poullis y colaboradores de Inglaterra criticaron la falta de control adecuado según la prevalencia de obesidad y alcoholismo.³ Los autores presentaron algunos de sus datos, que demuestran correlación positiva entre la obesidad y el nivel de $TNF\alpha$, y señalaron que el índice de masa corporal (IMC) significativamente más alto en pacientes con EHNA (30 *versus* 24, $p = 0.002$) pudo haber sido un factor de confusión en la mayor concentración de $TNF\alpha$ en nuestra población de enfermos con EHNA. Por este motivo estudiamos la relación entre el IMC y la concentración de $TNF\alpha$ pero no encontramos dicha correlación positiva en ninguno de los grupos.

Poullis y colaboradores también presentaron datos interesantes en relación con la correlación negativa entre el consumo de alcohol y el nivel de $TNF\alpha$. Sugirieron que el mayor consumo de alcohol en el grupo control podría explicar la diferencia en el nivel de $TNF\alpha$ entre ambos grupos. Sin embargo, cuando evaluamos nuestra población no pudimos encontrar una asociación entre el consumo de alcohol y la concentración de $TNF\alpha$. Poullis y su grupo sugirieron que otras interleuquinas (particularmente la IL-6, asociada positivamente con el IMC y el consumo de alcohol en sus estudios) debían ser investigadas.

Grieco y colaboradores, de Italia, también enviaron una carta muy interesante revelando su preocupación en relación con la falta de consideración de enfermedad celíaca (EC) en los pacientes que estudiamos.⁴ Presentaron su propia serie de enfermos con EHNA en quienes, mediante estudio anatomopatológico, se encontró una prevalencia de EC del 13%. Asimismo, describieron la mejoría en los síntomas de EHNA en todos los sujetos con EC sometidos a dieta libre de gluten.

Aunque no lo incluimos en el artículo, en todos nuestros enfermos se buscaron anticuerpos (IgA e IgM) antigliadina porque, al igual que Grieco, estuvimos interesados en esta posible asociación. Tres de nuestros 22 pacientes con EHNA tuvieron anticuerpos antigliadina. En uno de ellos se confirmó

posteriormente EC por biopsia de duodeno, y en los dos casos restantes se requieren estudios adicionales. No obstante, estamos seguros de que la EC fue un factor de confusión en nuestro estudio, ya que ninguno de los posibles enfermos con EC tuvo una prueba positiva en aire espirado y el nivel promedio de TNF α no difirió significativamente entre este subgrupo y el resto de los enfermos con EHNA.

En otra carta al editor, Riordan y colaboradores, de Australia, revelaron su incertidumbre en relación con la confiabilidad de la prueba en aire espirado para establecer el diagnóstico de CBEID.⁵ El elevado número de resultados positivos en nuestro grupo control (5 de 23) fue interpretado por el grupo de Riordan como una baja especificidad de la prueba. Sin embargo, tres de los 5 normales que tuvieron resultados positivos estaban tratados con drogas antiácidas y es posible, entonces, que la aclorhidria (un conocido factor predisponente de CBEID) originada por la terapia fuese responsable de la positividad de la prueba. En cambio, los pacientes utilizaron mucho menos frecuentemente antiácidos (1 de 11 sujetos con EHNA y prueba positiva) por lo que la elevada prevalencia de CBEID en este grupo no puede ser atribuida al uso de drogas antiácidas. En respuesta a esta crítica también expusimos trabajos que confirmaron la utilidad de la prueba y su mejor especificidad en comparación con la tradicional prueba de la D-xilosa marcada con C¹⁴ en aire espirado.

SIGNIFICADO Y CONSECUENCIAS DE NUESTRA INVESTIGACION

¿En qué forma puede el CBEID ser causa de EHNA? A pesar de la importancia de nuestras observaciones es difícil establecer definitivamente esta conclusión. Aún cuando la hipótesis es atrayente y cuando la prevalencia de CBEID es mayor en los pacientes con EHNA, no pudimos confirmar aumento de la permeabilidad intestinal ni de los niveles de endotoxina en los enfermos con EHNA o con EHNA y prueba positiva en aire espirado. Ciertamente, estos hallazgos avalarían fuertemente el papel protagónico del CBEID en el desarrollo de EHNA. Sin embargo, cabe destacar que hay buenos argumentos para explicar la falta de evidencia de mayor permeabilidad intestinal y mayor nivel de endotoxinas. Un aumento significativo de la permeabilidad intestinal (por encima de la sensibilidad de nuestra prueba de permeabilidad) no parece prerequisite para la traslocación bacteriana. El nivel de endotoxina puede estar elevado en la circulación portal. En forma alternativa, otros productos bacterianos -no endotoxinas- podrían ser importantes en la patogenia de la EHNA. Por ejemplo, la participación de ciertas especies de *Bacteroides* que no contienen endotoxina podría ser la conexión faltante. Dada la posibilidad de tratamiento del CBEID y el notable incremento de la EHNA en nuestra comunidad, son necesarios los estudios de seguimiento en forma urgente. La confirmación de la asociación entre CBEID y EHNA, tal vez mediante toma endoscópica de secreciones intestinales que permitan cuantificar el crecimiento bacteriano *in vitro*, sería extremadamente útil. Asimismo, el dosaje en sangre de polímeros de peptidoglucanos y polisacáridos (componentes integrales esenciales de la pared celular de la mayor parte de las bacterias) es otra forma posible de investigar la presunta asociación.

Por primera vez en el hombre, la observación de mayores concentraciones de TNF α en pacientes con EHNA avala la teoría de que ciertas alteraciones en la red de citoquinas podrían participar en la patogenia de la EHNA. Esta posibilidad es actualmente más importante aún dado el reciente descubrimiento de la base molecular subyacente en la resistencia a la insulina.⁶ El trastorno, que tiene un papel crucial en el desarrollo de EHNA, parece ser consecuencia de la activación crónica del IKK-beta. Más aún, se sabe que el TNF α es un importante activador de esta quinasa. Estos hallazgos ayudaron a confirmar la importancia del TNF α , cualquiera sea la causa de su elevación, en la patogenia de la EHNA.

La EHNA probablemente afecte, al menos, al 20% de la población general y evoluciona a cirrosis en el 10% al 20% de los enfermos. A su vez, es la principal causa de cirrosis criptogénica.⁷ A pesar de estas cifras alarmantes, la investigación de esta enfermedad hepática aún está en sus comienzos y hay mucho que aprender en relación con la historia natural de la patología, su patogenia y su tratamiento. El momento actual es ideal para los investigadores interesados en la EHNA; pequeños grupos con recursos limitados, como en nuestro caso, pueden brindar contribuciones interesantes.

BIBLIOGRAFIA

1. Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, McCarthy PJ, Grose RH, Cummins AG. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability endotoxaemia, and tumour necrosis factor α in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2001;48:206-11.
2. Farrell GC. Is bacterial ash the flash that ignites NASH? *Gut* 2001;48:148-49.
3. Poullis A, Mendall MA. Alcohol, Obesity and TNF-alpha. *Gut* 2002;49:313.
4. Grieco A, Miele L, Pignataro G, Pompilli M, Gasbarrini G. Is coeliac disease a confounding factor in NASH? *Gut* 2001;49:596.
5. Riordan SM, Duncombe VM, Thomas MC, Nagree A, Bolin TD, McIver CJ, Williams R. Small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability and non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2002;50:136-37.
6. Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J, Hansen L, Li Z-W, Karin M, Shoelson SE. Reversal of obesity and diet induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of IKKbeta.

- Science 2001;293:1673-77.
7. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;122:1649-57.

MORTALIDAD POR CANCER DE COLON: ¿SIN CAMBIO?

Columnista Experto de SIIC
Dr. Félix Jiménez



Gastroenterólogo, Jefe de Trabajos Prácticos Medicina III (Gastroenterología), Unidad Docente Asistencial, Santa Fe, Facultad de Medicina de la UNR. Médico de Planta Permanente por concurso, Hospital «Dr. José María Cullen», Santa Fe, Argentina

en colaboración con

Carlos Ahumada (Bioquímico, Laboratorio Central, Hospital «Dr. José María Cullen», Santa Fe)

Otro trabajo publicado: Jiménez F, Demaría JL, Ahumada C: «Cáncer de esófago y estómago: del tubo digestivo, ¿los más frecuentes...?»

www.siicsalud.com/dato/dato017/00522000.htm

Santa Fe, Argentina (**especial para SIIC**)

Las diferencias en las tasas de mortalidad por cáncer de colon en Santa Fé, luego de transcurrida una década no fueron estadísticamente significativas, tanto en el sexo como en la edad, y permanecen como las más altas de la Argentina. Se sugiere una metodología para intentar reducir estos alarmantes índices.

RESUMEN

Argentina y Uruguay son países con altos índices de mortalidad por cáncer de colon. En la provincia de Santa Fe (Argentina), esta patología ocupa el tercer lugar como causa de muerte por enfermedades neoplásicas. El objetivo del presente trabajo fue analizar las tasas de mortalidad debidas al cáncer de colon en nuestra provincia en el transcurso de 10 años. De ese modo se determinaron tasas de mortalidad de 17.2% y 19.1% para los periodos 1985- 1987 y 1995-1997, respectivamente. La conclusión es que las diferencias en las tasas de mortalidad luego de transcurrida una década no resultaron estadísticamente significativas.

Palabras clave: cáncer colon, incidencia, epidemiología.

SUMMARY

Argentina and Uruguay are countries with high mortality rates for colorectal cancer. In the Province of Santa Fe (Argentina), colorectal cancer ranks as third when considering cancer as the cause of death. The aim in this study was to compare the mortality rates for colorectal cancer in the Province for a 10 year period. The mortality rates for 1985-1987 and 1995-1997 were 17.2% and 19.1% respectively. There was no significant difference with the mortality rates during that decade our study encompasses.

Key words: colorectal cancer, incidence, epidemiology.

INTRODUCCION

El cáncer de colon presenta alta incidencia en los países occidentales como Estados Unidos, Australia, Nueva Zelanda, el continente europeo y otras áreas con estilos de vida y hábitos dietarios comparables.¹ Con amplias diferencias regionales, se muestra moderadamente más elevado entre los residentes urbanos, situación declinante ante la homogeneización creciente de los patrones dietarios.² Entre los factores relacionados con su patogenia se pueden enumerar: ácidos biliares;³ alto consumo de grasas, carnes rojas, blancas y de pescado;^{4,5} pobre ingesta de fibras (trigo entero, pan de centeno);⁶⁻⁹ fecapentanos (de las bacterias colónicas);¹⁰ carne y pescados asados al carbón o fritos (aminas heterocíclicas); cerveza común y ale;^{11,12} deficiente ingesta de vitaminas A, C y E, vegetales crucíferos, selenio y calcio;¹³ edad superior a 40 años;¹³ poliposis hereditaria (poliposis familiar, síndrome de Gardner, síndrome de Turcot); carcinoma colorrectal hereditario no asociado a poliposis (CCHNAP) en sus tipos a y b o síndrome de Lynch I y II, respectivamente;¹⁴ adenomas colorrectales (sincrónicos o metacrónicos);¹⁵ síndrome de Torre-Muir;¹⁶ síndrome de Peutz-Jeghers;¹⁷ poliposis juvenil;¹⁸ colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.¹⁹ Argentina y Uruguay están entre los países con más alto índice de mortalidad por cáncer de colon en América Latina. Llamativamente, no se disponen de cifras confiables de su incidencia en nuestro país. Sin discriminar sexo, en la provincia de Santa Fe (Argentina) ocupa el tercer lugar como causa de muerte por enfermedades neoplásicas, después de (a) cáncer de pulmón - vías respiratorias, y (b) útero, mama y genitales femeninos. La tasa de mortalidad para la población estimada de los años 1995, 1996 y 1997 es de 19/100.000 habitantes.²⁰ Por su incidencia en nuestro medio, su accesibilidad diagnóstica y el conocimiento de las patologías que lo predisponen así como la población de riesgo, el diagnóstico en periodos tempranos resulta más que un desafío. En nuestro país, lamentablemente, no se llevan a cabo campañas sistemáticas de detección de la patología colónica. Las que se realizan tienen, en su mayoría, características zonales y, si bien son importantes en el número de

personas involucradas, no responden a una política sanitaria global.

Nuestra inquietud fue observar las eventuales modificaciones sufridas por las cifras de esta patología en el transcurso de diez años en nuestra provincia, atendiendo a los medios tecnológicos, humanos y económicos implementados para su diagnóstico.

PACIENTES Y METODOS

Se recolectó información sobre: (a) las defunciones por cáncer de colon de los años 1985, 1986, 1987, 1995, 1996 y 1997, obtenidas de los archivos de la Dirección de Estadística del Ministerio de Salud y Medio Ambiente de la Provincia de Santa Fe; y (b) la población estimada para esos años, proporcionada por el Instituto Provincial de Estadísticas y Censo (IPEC), respetando la distribución en los 19 departamentos que la componen, discriminados por sexo y edad.

Calculamos las tasas de mortalidad crudas y específicas a nivel provincial, en los períodos comprendidos entre los años 1985-1987 y 1995-1997, expresándolas en número de muertos por cada 100.000 habitantes.

En el análisis de los promedios de defunciones por departamento y por período, utilizamos la prueba Chi cuadrado (χ^2) para la comparación de proporciones, con un nivel de significación del 5%, aplicando la corrección de Yates y el test exacto de Fisher según correspondiera. Posteriormente utilizamos los estadísticos *z* o *t* de Student (en dependencia con el tamaño de la muestra) a fin de comparar la edad promedio de muerte por sexo, por departamento y entre ambos períodos.²¹ Los cálculos para el análisis estadístico fueron realizados con el paquete de software SPSS 10.0 para Windows.

RESULTADOS

Como resultado, verificamos en la provincia de Santa Fe tasas (crudas) de mortalidad de 17.2 y 19.1 para los períodos 1985-1987 y 1995-1997, respectivamente. En el primero de los períodos (1985-1987) las cifras respectivas para varones y mujeres fueron de 18.9 y 15.5. Y entre 1995 y 1997, les correspondieron 20.9 y 17.5, en el mismo orden.

DISCUSION

No desconocemos los cuestionamientos que reciben los certificados de defunción en cuanto a la precisión de la información que contienen. Pero existe mayoritario consenso en aceptarlos como herramienta estadística, y resultan la base fundamental y tal vez única para la evaluación del evento que nos propusimos.²²⁻²⁵ Sin discriminar sexo, la tasa de mortalidad por cáncer de colon en la provincia de Santa Fe fue de 17.2 para el período 1985-1987 y 19.1 para 1995-1997. Si bien se advierte un aumento en los índices, la diferencia no resulta estadísticamente significativa ($\chi^2 = 0.11$; $p = 0.74$). Considerado el sexo, la tasa de mortalidad durante 1985-1987 fue de 18.9 y 15.5 para varones y mujeres, respectivamente, y de 20.9 y 17.5 para el período 1995-1997. Pese a no observarse diferencias significativas en la mortalidad analizados varones y mujeres tanto para el primer período ($\chi^2 = 0.47$; $p = 0.49$) como para el segundo ($\chi^2 = 0.42$; $p = 0.52$), se puede apreciar un aumento progresivo, con el que concuerdan las tasas de 20.4 para varones y 16.3 para mujeres halladas por Matos E y colaboradores²⁶ en el período 1989-1992.

La comparación de la tasa de mortalidad en varones de nuestra provincia (20.9) con las de provincias lindantes, por ejemplo Entre Ríos (13.3), Córdoba (15.5), Buenos Aires (16.3) y Corrientes (7.0), revela que la de Santa Fe es superior, incluso a la tasa global del país (14.8). Al examinar las tasas de mortalidad en mujeres, se advierte que observan similar comportamiento.²⁶ Analizado el promedio de las defunciones y su relación con la población estimada en cada departamento para ambos períodos, no observamos modificaciones importantes ($p > 0.05$), como tampoco diferencias significativas cuando se discrimina por sexo.

En cuanto a la edad promedio de muerte por cáncer de colon en la provincia, observamos que en el primer período para los varones fue de 70 años y para las mujeres de 73. Teniendo en cuenta el tamaño de la muestra y la variancia, esta diferencia resulta significativa ($z = 7.73$; $p < 0.05$); pero ello dejó de evidenciarse en el segundo período ($z = 0.97$; $p = 0.32$).

En la provincia, la edad promedio de muerte en varones no tuvo modificación sustancial entre ambos períodos. Aumentó en 11 departamentos, pero fue significativa solamente en el departamento Belgrano ($t = 7.15$; $p = 0.02$), donde varía notablemente el rango. En cinco departamentos disminuyó. Se mantuvo en el departamento Gral. Obligado y no hubo datos suficientes en los departamentos 9 de Julio y San Javier.

La edad promedio de muerte por cáncer de colon en mujeres, a nivel provincial, fue la misma para

ambos períodos. Sin ser significativo, aumentó en nueve departamentos. Se mantuvo igual en el departamento San Jerónimo. No hubo datos en el departamento 9 de Julio y disminuyó en ocho departamentos.

CONCLUSION

Transcurridos diez años en nuestra provincia, las tasas de muerte por cáncer de colon se mantuvieron sin variantes significativas, tanto en el sexo como en la edad, y permanecen como de las más altas del país. Teniendo como única referencia los datos por defunciones, es imposible evaluar modificaciones en el comportamiento topográfico e histopatológico.

Lo observado genera interrogantes en cuanto a la efectividad de las campañas realizadas para su detección, así como de los recursos técnicos, humanos y económicos implementados para tal fin; es paradójico que así suceda cuando nuevas herramientas de comunicación (CD ROM interactivos, recursos on line, videotapes) están disponibles para ser utilizadas en la transferencia de mensajes específicos para prevención y tratamiento.

Parece importante el estudio prospectivo del paciente neoplásico hasta su definición, en el que se contemplaría estadio, localización, progenie celular, terapéutica, calidad de vida, sobrevida y causa final. Para ello es fundamental:

- Profundizar el conocimiento epidemiológico.
- Elaborar un Programa Nacional de Salud en concordancia con la «Guía de recomendaciones para la prevención y detección temprana del cáncer colorrectal», surgida de reciente consenso y difundida en el Congreso Argentino de Gastroenterología 2000.
- Centralizar la información sistematizada de los pacientes afectados, con apoyo de equipos interdisciplinarios (psicólogos, asistentes sociales, bioestadísticos, clínicos, oncólogos, etc), para desarrollar asistencia e investigación.

Este parece un camino adecuado para lograr que en el trienio 2005-2007 la reducción de los alarmantes índices de mortalidad por cáncer de colon en la Argentina se transforme en realidad.

Nota de los autores

Después de la publicación del informe en *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* 31(2):65-9, May 2001, fuimos convocados en diferentes medios: L.T.10 *Radio Universidad Nacional del Litoral*; Diario *El Litoral* (nota del 18-12-2000: «Preocupa la incidencia del cáncer de colon en Santa Fe»); Internet: *Recol* (www.recol.com.ar). De manera coincidente, se puso en marcha (si bien aún con muy poca difusión y precisión) el Programa Provincial de Lucha Contra el Cáncer, implementado en nuestra provincia por el Ministerio de Salud y Medio Ambiente.

BIBLIOGRAFIA

1. Whelen, S.L., Parkin, D. M., and Masayer, E. Patterns of Cancer Incidence in Five Continents. IARC Sci. Publ. N0 102, Lyon International Agency for Research on Cancer, 1990.
2. Doll, R. Urban and rural factor in the aetiology of cancer. *Int. J. Cancer* 47:803, 1991.
3. Reddy, B. S., Hedges, A.R., Laakso, K., and Wynder, E.I., Metabolic epidemiology of large bowel cancer, fecal bulk and constituents of high-risk North American and low- risk Finnish population. *Cancer*42:2832,1978.
4. Zaridze, D. G., Environmental aetiology of large bowel cancer. *J. Natl. Cancer Insts.* 70:389,1983.
5. Shike, M., Winawer, S.J., Greenwald, P.H., Bloch, A., Hill, M.J. Primary prevention og colorectal cancer. *Bull. WHO*68:377,1990.
6. Armstrong, B., and Doll, R., Enviroemental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special refence to dietary practices. *Int. J. Cancer* 15:617, 1975.
7. Rozen, P., Hellerstein, S., and Horwitz, C., The low incidence og colorectal cancer in a " high-risk" population. Its correlation with dietary habits. *Cancer* 48:2692,1981.
8. Trock, B., Lanza, E., and Greenwald, P. Dietary fiber, vegetables, and colon cancer, critical review and meta-analyses of the epidemiologic evidence. *J. Natl. Cancer Inst.* 82:650,1990.
9. Freudenheim, J.L., Grahm, S., Horvath, P. J., Rosk associated with souce of fiber and fiber components in cancer of the colon and rectum. *Cancer Res.* 50:3295,1990.
10. Gupta, Y., Baptista, J., Bruce, W. R., Che. C.T. Structures of fecapentaenes, thr mutagrns of bacterial origin isolated from human feces. *Biochemistry* 22:241,1983.
11. Pollack, E. S., Nomura, A., Heilbrun, L. K. Prospective study of alcohol consumption and cancer. *N. Engl. J. Med.* 310:617, 1984.
12. Kikendall, J. W., Bowen, P.E., Burgess, M. B. Cigarettes and alcohol as independent risk factors for colonic adenomas. *Gastroenterology* 97:660,1989.
13. Ransohoff, D. F., and Lang, C.A. Screening for colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 325:37, 1991.

14. Lynch, H.T., Lanspa, S.J., and Bowman, B.M. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: Lynch syndrome I and II. *Gastroenterol. Clin North. Am.* 17:679,1988.
15. Mecklin, J.P., Sipponen, P., and Jarvinen, J.H. Histopathology of colorectal carcinoma and adenomas in cancer family syndrome. *Dis. Colon Rectum* 29:849,1986.
16. Anderson, D.E. A inherited form of large bowel cancer. Muir's syndrome. *Cancer* 45:103,1980.
17. Cochet, B., Carvel, J. Desbaillets, L. Peutz-Jeghers syndrome associated with gastrointestinal carcinoma. *Gut* 20:169,1979.
18. Stemper, T.J. Kent, T.H., and Summers, R.W. Juvenile polyposis and gastrointestinal carcinoma. A study of a kindred. *Ann. Intern. Med.* 83:639, 1975.
19. Farmer, R.G., Hawk, W.A., and Turnbull, R.B. Carcinoma associated with mucosal ulcerative colitis and with transmural colitis and enteritis (Crohn's disease). *Cancer* 28:289,1971.
20. Jiménez, F.; Demaría, J.L.; Ahumada, C.A.; "Cáncer de esófago y estómago: Una evaluación de tres años." *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*: vol. 29 , N° 5, 1999.
21. Altman, Douglas. G. *Practical Statistics for Medical Research*. P 232-235. Chapman&Hall. London. 1991.
22. Alarming Disparity Found Between Hospital Diagnoses and Autopsies. *Lab Medica. International*. Vol 16 N°:3 p1-5. 1999.
23. Pollock, A.M. and Vickers, N. Reducing Death Certificate Information Registration through Electronic Matching of Cancer Registry Data and Routine Hospital Data. *British. J. Cancer.* 82 (3):712-717. 2000.
24. Cina, S. J. Accuracy of Death Certification in Two Tertiary Care Military Hospitals. *Mil. Med. Dec*; 164(12):897-897. 1999.
25. Weinstock, M.A. and Reynes, J.F. Validation of Cause-of-Death Certification for Outpatient Cancer. *Am. J. Epidemiol.* 15; 148(12): 1184-1186. 1998.
26. Matos, E. Loria, D. Vilensky, M. García, C. *Atlas de mortalidad por cáncer. Argentina 1989-1992*. Comité Argentino de Coordinación Programa Latinoamérica contra el Cáncer. 1997.

ABORDAJES COMBINADOS PARA EVITAR LA RECURRENCIA DE SANGRADO POR VARICES ESOFAGICAS

Columnista Experto de SIIC
Dr. Gin-Ho Lo, MD



Chief, Division of Gastroenterology Kaohsiung Veterans General Hospital, Taiwan, China

Otro trabajo publicado: Lo GH, Chen WC, Hsu PI, Chen TA, Wang EM, Lai KH: «Banding ligation versus nadolol and isosorbide mononitrate for the prevention of esophageal variceal rebleeding», *Gastroenterology* 123 (3):728-734, 2002

Kaohsiung, Taiwan (**especial para SIIC**)

El tratamiento combinado parece ser una de las mejores estrategias para evitar una nueva hemorragia por vórices esofágicas en pacientes sin contraindicaciones específicas.

RESUMEN En pacientes con hemorragia digestiva por vórices esofágicas frecuentemente ocurre resangrado. Se han desarrollado múltiples procedimientos profilácticos. Dada la invasividad, las técnicas quirúrgicas o la derivación portosistémica intrahepática con stent por vía transyugular (TIPS) se reservan para aquellos enfermos en quienes fracasa el tratamiento médico o endoscópico. La escleroterapia por inyección endoscópica, por su mayor frecuencia de complicaciones y menor eficacia en reducir el índice de resangrado, ha sido reemplazada gradualmente por la ligadura en banda. El tratamiento médico con beta bloqueantes y mononitrato de isosorbide tiene la ventaja de asociarse con baja incidencia de complicaciones y con disminución importante de la presión portal. La terapia combinada con ligadura en banda y beta bloqueantes podría, en teoría, reducir la ocurrencia de resangrado por diferentes mecanismos. Nuestro estudio mostró que el tratamiento combinado con ligadura en banda, nadolol y sucralfato se acompaña de un índice de resangrado por vórices esofágicas de sólo 12% luego de un seguimiento de 21 meses en promedio.

Esta cifra fue definitivamente inferior a la que se logró mediante ligadura o tratamiento médico en forma exclusiva. Nuestros resultados sugieren que el abordaje combinado sería la alternativa de elección para prevenir una nueva hemorragia por vórices esofágicas en pacientes sin contraindicaciones específicas.

ABSTRACT

Rebleeding is frequently encountered in patients who have episodes of esophageal variceal hemorrhage. A lot of measures have been developed to prevent variceal rebleeding. Because of invasiveness, surgical procedures or transjugular intrahepatic porto-systemic stent shunt are reserved for patients who are treatment failure with medical or endoscopic therapies. Endoscopic injection sclerotherapy is gradually replaced by banding ligation because of a higher frequency of complications and lower effectiveness in reducing variceal rebleeding rate. Medical therapy with beta blocker and isosorbide mononitrate has the advantage of a low incidence of complications and substantial reduction of portal pressure. Combination therapy with banding ligation and beta blocker could theoretically enhance the occurrence of rebleeding via different mechanisms. Our study showed that combination therapy with banding ligation and nadolol and sucralfate had a variceal rebleeding rate of only 12% after a median follow-up of 21 months. This figure was definitely lower than which achieved by ligation or medical therapy alone. Our data recommended that combined approach may be the treatment of choice for prevention of variceal rebleeding in patients without specific contraindications.

INTRODUCCION

La hemorragia digestiva por vórices esofágicas es una complicación grave de la hipertensión portal. Se asocia con elevado índice de morbilidad y mortalidad.¹ Sin la adopción de medidas de prevención, hay resangrado en aproximadamente dos tercios de los enfermos después que el episodio agudo se logra controlar mediante medidas conservadoras.¹ Es obvia la necesidad de buscar nuevas modalidades profilácticas eficaces y seguras. Antes del advenimiento de la escleroterapia por inyección endoscópica (EIE), la cirugía era el único método eficaz para prevenir el resangrado por vórices.

Entre las diversas técnicas quirúrgicas, las dos más comúnmente empleadas eran la derivación esplenorenal distal y los procedimientos de desvascularización; con ellas, el índice de resangrado por vórices puede reducirse entre un 10% y un 20%.² Sin embargo, la morbilidad y mortalidad asociadas son preocupantes. En las últimas tres décadas, la cirugía fue gradualmente reemplazada por terapias endoscópicas y, en la actualidad, sólo está indicada en pacientes con episodios repetidos de sangrado a pesar de tratamientos endoscópicos sucesivos.

TERAPIAS ENDOSCÓPICAS

Durante dos décadas, la EIE se utilizó ampliamente en todo el mundo para detener la hemorragia aguda por várices y para prevenir la recidiva.³ Las ventajas incluyen la facilidad de realización y la posibilidad de obliterar várices mediante sesiones repetidas de tratamiento. El efecto se logra mediante la inyección de esclerosantes que inducen necrosis tisular y fibrosis, fenómenos que en definitiva obliteran la v

En 1989, Stiegmann y Goff introdujeron la ligadura endoscópica de la v

Por lo tanto, la LEV se recomienda como el tratamiento endoscópico de elección en el manejo de várices esofágicas sangrantes.¹¹ La principal desventaja de la LEV es la elevada frecuencia de recurrencia de várices.¹² Afortunadamente, las nuevas várices pueden tratarse con una nueva ligadura. En forma opuesta a las diversas variaciones técnicas de la EIE, la LEV parece ser técnicamente bastante homogénea. Inicialmente se empleaba una única ligadura acompañada con un overtube. Posteriormente se introdujo la ligadura con múltiples bandas para evitar el uso del overtube. No se han encontrado diferencias significativas en la eficacia de estas ligaduras. Sin embargo, el trauma asociado con el uso del overtube puede evitarse con el uso de múltiples ligaduras. En forma similar a la EIE, aún no se estableció el intervalo óptimo entre las sesiones de LEV. La mayoría de los endoscopistas están a favor de un intervalo de 1 a 2 semanas¹³ pero nosotros consideramos que 3 a 4 semanas es un lapso más apropiado. Esta preferencia tiene que ver con el hecho de que dentro de las 2 semanas de la ligadura aún se observan úlceras no cicatrizadas. Por su parte, un intervalo más largo no se asocia con mayor índice de resangrado. En la actualidad, nuestro índice de recurrencia es habitualmente inferior al de otros grupos.^{9,14} Se requiere una investigación que analice la eficacia y las complicaciones asociados con sesiones de tratamiento a diferentes intervalos. Con el propósito de aumentar el efecto de la LEV, se han llevado a cabo algunos estudios para evaluar el potencial impacto positivo de su combinación con EIE.¹⁵ Sin embargo, la mayor parte de los trabajos que combinaron EIE y LEV no demostraron superioridad en comparación con la LEV en forma exclusiva. No obstante, nuestra investigación mostró que la EIE con una dosis baja de esclerosantes seguida de LEV repetidas podía reducir la incidencia de resangrado.¹⁶

TRATAMIENTO MEDICO

La terapia médica para la hipertensión portal fue innovada por Lebrec en 1981.¹⁷ Este abordaje tiene las ventajas de asociarse con menor riesgo y de ser menos costoso que los tratamientos endoscópicos. Un metaanálisis de 13 estudios de comparación de EIE vs. beta bloqueantes mostró que si bien los pacientes tratados con dichos fármacos tenían mayor índice de resangrado, los enfermos que recibieron a EIE tenían complicaciones con mayor frecuencia.¹⁸ Por este motivo se sugirió que los beta bloqueantes (y no la EIE) deberían constiuir el tratamiento de primera línea en la prevención de la recidiva de sangrado. Más aún, se vio que el agregado de mononitrato de isosorbide (MNI) aumenta el efecto de los beta bloqueantes en relación con el descenso de la presión portal.¹⁹ Un estudio controlado mostró que la combinación de nadolol y MNI es superior a la EIE en la profilaxis del resangrado.²⁰

TRATAMIENTO COMBINADO

La combinación de terapia endoscópica y tratamiento médico para la hipertensión portal abre interesantes expectativas. Diversas razones respaldan el agregado de terapia farmacológica a la endoscopia. En primer lugar, el riesgo de resangrado se mantiene bastante elevado luego de la terapia endoscópica, especialmente antes de que se logre la obliteración de la v

incremento en la incidencia de sangrado gástrico^{9,22-23} luego del tratamiento endoscópico. En tercer lugar, se ha visto que la presión portal está elevada en aproximadamente el 70% de los enfermos en los que se logra la oclusión de la vena porta por EIE o LEV.²⁴⁻²⁵ Puede suponerse que todos estos efectos adversos podrían aliviarse con el tratamiento farmacológico. Se llevaron a cabo numerosas investigaciones para comparar la eficacia de la combinación de EIE y propranolol vs. cada una de las alternativas en forma aislada,²⁶ pero la mayoría no pudo confirmar un beneficio adicional con el abordaje combinado. Las distintas alternativas tuvieron similar índice de resangrado por várices y frecuencia semejante de complicaciones. Es probable que cada uno de estos estudios incluyera una muestra insuficiente de enfermos como para demostrar algún beneficio en relación con el tratamiento combinado. Un metaanálisis sugirió que la terapia combinada de EIE y propranolol era significativamente más eficaz que la EIE, en forma exclusiva, en la prevención del resangrado, aunque ambas modalidades se asociaron con una sobrevida similar.²⁷ Los datos deben interpretarse con cautela debido a la heterogeneidad cualitativa.¹³ En virtud de la superioridad de la LEV respecto de la EIE, y del nadolol sobre el propranolol, intentamos combinar la LEV con nadolol y sucralfato y comparar la combinación con LEV sola en la prevención del resangrado por várices.²⁸ La superioridad del nadolol tiene que ver con su mayor vida media y su metabolismo renal. El agregado de sucralfato intenta reducir la hemorragia inducida por la LEV. Sería mejor incluir un grupo de pacientes con LEV y nadolol para probar la necesidad de agregar sucralfato. Sin embargo, debido al número insuficiente de enfermos no realizamos aleatorización en tres grupos. Luego de un seguimiento de 21 meses en promedio, nuestro trabajo mostró que la combinación de nadolol, sucralfato y LEV es superior a la LEV en forma exclusiva en términos de reducción de la incidencia de resangrado por várices (12% vs. 29%) y de recurrencia de várices (26% vs. 50%). Asumimos que el beneficio observado era atribuible al nadolol más que al sucralfato, ya que la incidencia de sangrado ulceroso durante el curso de la LEV fue considerablemente baja.

Luego de la publicación del trabajo mencionado, expertos especializados en hipertensión portal emitieron diversas opiniones. Garcia-Tsao sugirió que los pacientes con antecedente de sangrado por várices podrían recibir beta bloqueantes o LEV para evitar la recidiva mientras que la terapia combinada de LEV más nadolol podría reservarse para enfermos en quienes fracasa el tratamiento médico o endoscópico en forma exclusiva.²⁹ Boyer sugirió que los beta bloqueantes podrían asociarse con la LEV, como modalidad de elección en la prevención de la recurrencia de hemorragia por várices.³⁰ Los beta bloqueantes deberían emplearse durante el curso de la LEV así como también después de la oclusión varicosa con la finalidad de evitar la recidiva.

Hasta el momento, dos trabajos compararon nadolol y MNI con LEV.^{31,32} Los resultados fueron contradictorios en relación con la eficacia preventiva aunque semejantes en términos de sobrevida. Se requiere mayor investigación para establecer más precisamente si el tratamiento farmacológico es comparable a la LEV en la prevención del sangrado por várices.

Por ende, concluimos que los profesionales pueden optar entre varios métodos en la profilaxis del resangrado. El nadolol (combinado con MNI), la LEV o la combinación de nadolol más LEV (con o sin sucralfato) son las alternativas. En pacientes que no toleran las molestias o las complicaciones inducidas por las terapias endoscópicas, el nadolol más MNI parece una buena alternativa. En caso de resangrado puede intentarse la LEV. En enfermos que no toleran los beta bloqueantes o que tienen contraindicaciones para su uso (asma, hipotensión o bradicardia) la LEV es la estrategia preferida. Con la finalidad de erradicar las várices esofágicas, también pueden emplearse sesiones repetidas de LEV seguidas de EIE. En individuos sin contraindicaciones específicas, el abordaje combinado con LEV y nadolol (o sucralfato) puede ser el tratamiento de elección porque su eficacia en reducir el resangrado es comparable a la TIPS o a la cirugía de derivación y se asocia con menos complicaciones.³³ Los pacientes en quienes fracasa el tratamiento endoscópico o médico pueden requerir procedimientos quirúrgicos de derivación, TIPS o, incluso, trasplante hepático.

BIBLIOGRAFIA

1. Graham DY, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1981; 80:800-809.
2. Henderson JM. Role of distal splenorenal shunt for long-term management of variceal bleeding. *World J Surg* 1994; 18:205-10.
3. Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP. Role of endoscopic variceal sclerotherapy in the long-term management of variceal bleeding: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1989; 96:1087-1092.
4. Schuman BM, Beckman JW, Tedesco FJ, Griffin JW Jr, Assad RT. Complications of endoscopic injection sclerotherapy: a review. *Am J Gastroenterol* 1987; 82:823-30.
5. Stiegmann GV, Goff JS, Sun JH, Davis D, Silas D. Technique and early clinical results of endoscopic variceal ligation (EVL). *Surg Endosc* 1989; 3:73-8.
6. Stiegmann GV, Goff JS, Michaletz-Onody PA, et al. Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices. *N Engl J Med* 1992; 326:1527-32.
7. Laine L, El-Newihi HM, Migikovsky B, Sloane R, Garcia F. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for the treatment of bleeding esophageal varices. *Ann Intern Med* 1993; 119:1-7.
8. Gimson AES, Ramage JK, Panos MZ, et al. Randomised trial of variceal banding ligation versus

- injection sclerotherapy for bleeding esophageal varices. *Lancet* 1993; 342:391-4.
9. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, et al. A prospective, randomized trial of sclerotherapy versus ligation in the management of bleeding esophageal varices. *Hepatology* 1995; 22: 466-71.
 10. Hou MC, Lin HC, Kuo BIT, Chen CH, Lee FY, Lee SD. Comparison of endoscopic variceal injection sclerotherapy and ligation for the treatment of esophageal variceal hemorrhage: A prospective randomized trial. *Hepatology* 1995; 21:1517-22.
 11. Laine L. Ligation: endoscopic treatment of choice for patients with bleeding esophageal varices? *Hepatology* (Editorial) 1995; 22:663-665.
 12. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Huang RL, Wang SJ, Chiang HT. Prevalence of paraesophageal varices and gastric varices in patients achieving variceal obliteration by banding ligation and by injection sclerotherapy. *Gastrointest Endosc* 1999;49:428- 36.
 13. de Franchis R, Primignani M. Endoscopic treatments for portal hypertension. *Sem Liver Dis* 1999; 19:439-55.
 14. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Lin CK, Huang JS, Hsu PI, Chiang HT. Emergency banding ligation versus sclerotherapy for the control of active bleeding from esophageal varices. *Hepatology* 1997; 25:1101-1104.
 15. Singh P, Pooran N, Indaram A, Bank S. Combined ligation and sclerotherapy versus ligation alone for secondary prophylaxis of esophageal variceal bleeding: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:623-9.
 16. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Lin CK, Huang JS, Hsu PI, et al. The additive effect of sclerotherapy to patients receiving repeated endoscopic variceal ligation: A prospective, randomized trial. *Hepatology* 1998; 28:391-5.
 17. Lebrec D, Poynard T, Hillon P, Benhamou J-P. Propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a controlled study. *N Engl Med* 1981; 305:1371-4.
 18. Bernard B, Lebrec D, Mathurin P, Opolon P, Poynard T. Propranolol and sclerotherapy in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *J Hepatol* 1997; 26:312-324.
 19. Gournay J, Masliah C, Martin T, Perrin D, Galmiche JP. Isosorbide mononitrate and propranolol compared with propranolol alone for the prevention of variceal rebleeding. *Hepatology* 2000;31:1239-1245.
 20. Villanueva C, Balanzo J, Novella MT, Soriano G, Sainz S, Torras X, et al. Nadolol plus isosorbide mononitrate compared with sclerotherapy for the prevention of variceal rebleeding. *N Engl J Med* 1996; 334:1624-1629.
 21. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Hsu PI, Chen TA, Wang EM, et al. The Effects of Endoscopic Variceal Ligation and Propranolol on Portal Hypertensive Gastropathy: A Prospective, Controlled Trial. *Gastrointest Endosc* 2001;53:579-584.
 22. Hosking SW, Johnson AG. Gastric varices: A proposed classification to management. *Br J Surg* 1988;75:195-6.
 23. Lo GH, Lai KH, Lee SD, Tsai YT, Lo KJ. Does propranolol maintain post- sclerotherapy variceal obliteration ? A prospective randomized study. *J Gastroenterol Hepatol* 1993;8:358-62.
 24. Korula J, Ralls P. The effect of chronic endoscopic sclerotherapy on portal pressure in cirrhotics. *Gastroenterology* 1991;101:800-5.
 25. Lo GH, Liang HL, Lai KH, Chang CF, Hwu JH, Chen SM, Lin CK, Chiang HT. The impact of endoscopic variceal ligation on the pressure of the portal venous system. *J Hepatol* 1996; 24: 74-80.
 26. Sanyal AJ, Shiffman ML. Pharmacologic treatment of portal hypertension. In: Lewis JH, Dubois A. Current clinical topics in gastrointestinal pharmacology. Blackwell Science 1999, Massachusetts. P242-275.
 27. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: A meta- analytic review. *Hepatology* 1998;28:1206-1214.
 28. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Chen MH, Huang HC, Hsu PI, Lin CK. Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding: A prospective, randomized trial. *Hepatology* 2000;32:461-465.
 29. Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 726-748.
 30. Boyer TD. Pharmacologic treatment of portal hypertension: past, present, and future. *Hepatology* 2001;34:834-839.
 31. Villanueva C, Minyana J, Ortiz J, Gallego A, Soriano G, Torras X, Sainz S, Boadas J, Cusso S, Guarner C, Balanzo J. Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal rebleeding. *N Engl J Med* 2001; 345:647-655.
 32. Lo GH, Chen WC, Chen MH, Hsu PI, Lin CK, Tsai WL, Lai KH. A Prospective, Randomized trial of endoscopic variceal ligation versus nadolol and isosorbide mononitrate for the prevention of esophageal variceal rebleeding. *Gastroenterology* 2002;123:728-734.
 33. Sharara AI, Rockey DC. Gastroesophageal variceal hemorrhage. *N Engl J Med* 2001; 345: 669-681.

RIESGO DE LINFOMA NO HODGKIN ASOCIADO CON LA ENFERMEDAD CELÍACA



Dr. Carlo Catassi

Investigador del Center for Celiac Research, University of Maryland.
Profesor del Departamento de Pediatría, Università di Ancona.
Ultimo trabajo publicado: *Risk of non-Hodgkin lymphoma in celiac disease*,
JAMA 287(11):1413-1419, 2002.

Baltimore, EE.UU. (**especial para SIIC**)

El **doctor Carlo Catassi** respondió a las preguntas del Columnista Experto de **SIIC**, **doctor William Dickey**, sobre su trabajo acerca del riesgo de linfoma asociado con la enfermedad celíaca. El **doctor Dickey** es Consultor en Gastroenterología del Altnagelvin Hospital, en Londonderry, Irlanda del Norte, y autor del trabajo *"Identificación de la enfermedad celíaca en la atención primaria, <<http://www.siicsalud.com/dato/dat013/99d09026.htm>>*.

Las investigaciones conducidas por el **doctor Catassi** demostraron que la enfermedad celíaca se asocia con un riesgo aumentando de padecer linfoma no-Hodgkin, especialmente afectando a linfocitos T, y en el tracto intestinal.

Según explicó a **SIIC**, estas conclusiones fueron obtenidas en un estudio de casos y controles realizado entre 1996 y 1999 en varios centros de investigación italianos. Los casos fueron más de 650 pacientes mayores de 20 años con linfoma no-Hodgkin en cualquier localización primaria y de cualquier tipo histológico. Los controles, más de 5 000 hombres y mujeres sanos.

Todos los participantes fueron sometidos a pruebas de detección de anticuerpos antiendomiso de tipo A, a partir de las cuales se diagnosticó la enfermedad celíaca.

El **doctor Catassi** observó que el 0.92% de los pacientes con linfoma padecía además enfermedad celíaca, en comparación con el 0.42% de los controles. Entre los primeros, además, predominaron los tumores a células T, y los localizados en el intestino.

El experto, quien ha publicado trabajos en las revistas *Journal of the American Medical Association* y *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, destaca que esta asociación, si bien es significativa, no tiene la importancia suficiente como para justificar el rastreo masivo de la enfermedad celíaca en los pacientes con linfoma.

SIIC: Su definición de enfermedad celíaca no tratada se basó en un resultado positivo en la prueba de detección de anticuerpos antiendomiso (EmA). Se ha sugerido que hasta el 20% de los pacientes con enfermedad celíaca no presenta estos anticuerpos. ¿La exclusión de los pacientes EmA negativos podría haber afectado sus resultados?

Dr. Carlo Catassi: Soy consciente de la posibilidad de que haya pacientes con enfermedad celíaca que no presentan anticuerpos antiendomiso, aún si la frecuencia de esta situación no está muy clara todavía (en mi experiencia, es mucho menor del 20%).

Sin embargo, no creo que esta posibilidad pueda haber afectado nuestros resultados, ya que los casos y los controles fueron incluidos de manera simétrica de acuerdo con este potencial factor de selección. En otras palabras, la estimación del riesgo de padecer linfoma no-Hodgkin no está sesgada, ya que el porcentaje de pacientes celíacos EmA negativos es el mismo en la población general (grupo control) como en los pacientes con linfoma no-Hodgkin inicialmente (grupo de casos). La bibliografía disponible, por cierto, no indica que exista una respuesta anormal en los anticuerpos antiendomiso en los pacientes con diagnóstico reciente de linfoma no-Hodgkin.

SIIC: ¿Cuántos de los pacientes con linfomas intestinales pequeños exhibían atrofia vellosa, o exceso de linfocitos intraepiteliales indicadores de enteropatía relacionada con el gluten, aún en ausencia de anticuerpos antiendomiso?

C.C.: Esta es una pregunta muy interesante. Lamentablemente no puedo responderla, ya que el protocolo de nuestro estudio no requería el control de las biopsias intestinales de los pacientes con resultados negativos para los anticuerpos antiendomiso, a menos que el diagnóstico de enfermedad celíaca se hubiese realizado antes de la aparición del linfoma no-Hodgkin.

SIIC: El linfoma a menudo tiene un pronóstico desfavorable. Usted ha sugerido que la detección de la enfermedad celíaca y su tratamiento podrían ser beneficiosos para estos pacientes, a pesar

de que el hecho de seguir una dieta libre de gluten es difícil. ¿Qué pacientes verían una mejora más importante en su calidad de vida con esta medida?

C.C.: Yo considero que la calidad de vida podría mejorarse en los pacientes con linfoma no-Hodgkin en cualquier localización primaria y de cualquier tipo histológico, tratando la enfermedad celíaca asociada. La absorción de drogas que requieren un transporte a través de la mucosa del intestino delgado puede mejorarse en los pacientes con linfoma no-Hodgkin y enfermedad celíaca activa, mediante una dieta libre de gluten.

Desde la perspectiva de la salud pública, sin embargo, nuestro estudio sugiere que el rastreo en todos los pacientes con linfoma no-Hodgkin en el momento del diagnóstico probablemente no tenga una buena relación entre el costo y la eficacia, ya que el riesgo de que haya enfermedad celíaca asociada es bastante bajo.

Por otro lado, sería definitivamente recomendable realizar el rastreo de la enfermedad celíaca en los pacientes con linfoma a células T o linfoma intestinal (incluyendo el de células B), ya que este subgrupo de pacientes con linfoma no-Hodgkin muestra un riesgo elevado de padecer enfermedad celíaca asociada.

SIIC: ¿Cree que debemos mencionar el riesgo de este tipo de enfermedad maligna a los pacientes celíacos recientemente diagnosticados, algunos de los cuales se niegan a seguir una dieta libre de gluten, en especial si sus síntomas son leves?

C.C.: Dado que el riesgo de linfoma es al parecer bastante bajo, creo que es éticamente apropiado mencionarlo sin asustar al paciente remarcando excesivamente este evento poco probable. Yo acostumbro a discutir la necesidad de la dieta libre de gluten, informando al paciente que este tipo de alimentación en general mejora el bienestar psicofísico en los afectados por la enfermedad celíaca (aún en la llamada forma silenciosa), y que puede, en cierta medida, prevenir la mayoría de las complicaciones a largo plazo, especialmente la osteoporosis, la anemia y la infertilidad.

SIIC: ¿Planean realizar nuevas investigaciones sobre este tema?

C.C.: No. Por otra parte, mis colegas y yo estamos participando en un estudio europeo cuyo objetivo es verificar nuestros resultados, en una muestra más numerosa de pacientes. Este estudio, que es realizado con fondos aportados por la Unión Europea, ha completado recientemente la etapa de reclutamiento de pacientes y controles.

Los resultados de la investigación del doctor Catassi muestran que existe una relación entre el linfoma no Hodgkin y la enfermedad celíaca, si bien por el momento no se justifica el rastreo de los pacientes con ambos cuadros.