

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



Jorg Gellissen, Columnista Experto

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Consultant Physician MR Imaging, Department of Radiology, University of Luebeck, Luebeck, Alemania

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat048/06522000a.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/dato/dat048/06522000.htm

Abstract

Presence and characterization of focal liver lesions is of fundamental importance in abdominal MR imaging. An abundance of benign and malignant lesions with various appearances can be found in MR imaging. Since both malignant and benign lesions may occur concomitantly in the same patient, it is of decisive importance not only to detect but to characterize a lesion. This is particularly mandatory if a surgical procedure or multimodal therapy concepts are planned. Intravenously administered, non-specific contrast agents have been used in abdominal MR imaging for more than fifteen years. This category of contrast agents - typically Gadolinium (Gd)-chelated compounds - has properties similar to those of extracellular space (ECS) contrast agents used in iodine-enhanced CT. Various efforts have been made over the last decade to develop contrast agents that combine the excellent contrast resolution of MRI with an improved tissue specificity. These contrast media have been divided into two categories according to their target cell population: substances tailored to the reticuloendothelial system (RES) of the liver and compounds targeted to hepatocytes. In the following article, we will discuss the different classes of contrast agents regarding their biodistribution, pharmacokinetic properties, typical imaging features, and clinical impact.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/dato/dat048/06522000i.htm

Introducción

Las imágenes por resonancia magnética (IRM) se utilizan cada vez con mayor frecuencia en pacientes en quienes se sospechan neoplasias hepáticas primarias o secundarias. El tamaño, el número y el compromiso estructural del hígado en las metástasis hepáticas se consideran factores pronósticos principales para la supervivencia. La estadificación precisa del tumor hepático es de fundamental importancia debido a que se puede lograr supervivencia a largo plazo ya que los conceptos de terapéuticas multimodales mejoran de manera continua.

En pacientes con cirrosis, se considera a las IRM como el método de elección para la evaluación del hígado. Aunque se describieron características típicas de las IRM del carcinoma

Resumen

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 (EEC) 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 mejora 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.

hepatocelular (CHC), las pertenecientes a las imágenes de tumores benignos –como los nódulos displásicos– se solapan con las de tumores malignos. En consecuencia, es importante descartar la presencia del CHC para determinar la elegibilidad de los candidatos a trasplante del órgano.¹

Con el progreso permanente de los programas de computación y del equipamiento necesario para la adquisición de imágenes, y la implementación de imágenes paralelas y de las mediadas por la respiración, se pueden lograr barridos tomográficos con cortes múltiples y con gran resolución espacial y temporal durante las imágenes secuenciales obtenidas con contención de la respiración.

Las secuencias en pulsos ponderadas en T2 aportan información sobre el contenido líquido (reflejado por una elevada intensidad de señal) y el contenido de hierro (reflejado por una baja intensidad de señal) y se las utiliza para mejorar la sensibilidad y especificidad, en especial luego de la administración de partículas de hierro oxidadas del sistema

Participó en la investigación: Thomas Helmberger, Head of Department of Radiology, University of Luebeck, Alemania.

Tabla 1. Agentes de contraste para las imágenes de RM abdominales y hepáticas.

Acronimo	Genérico	Nombre comercial ®	Compañía	Disponibilidad
No específicos (EEC)				
Gd-DTPA	Gadopentotato dimeglumina	Magnevist	Schering, Berlex	Mundial
Gd-DOTA	Gadoterato meglumina	Dotarem	Guerbet S.A.	Europa occidental - Australia
Gd-DTPA-BMA	Gadodiamida	Omniscan	GE Healthcare	Europa occidental - EE.UU., Australia
Gd-HP-DO3A	Gadoteridol	ProHance	Bracco	Europa occidental - Australia, Japón
Gd-DO3A-butrol	Gadobutrol	Gadovist	Schering	Alemania, Suiza, Australia, EE.UU. (fase III), Japón (fase III)
Gd-DTPA-bis-metoxietilamida	Gadoversetamida	OptiMARK	Mallinckrodt Medical	EE.UU., Australia
Específicos para los hepatocitos				
Mn-DPDP	Mangafodipir trisódico	Teslascan	GE Healthcare	Europa occidental, EE.UU.
Gd-BOPTA	Gadobenato dimeglumina	MultiHance	Bracco	Europa occidental, Australia, Japón
Gd-EOB-DTPA	Gadoxetato	Eovist / Primovist	Schering, Berlex	Europa occidental, EE.UU, Japón (pendiente)
Específicos del SRE				
AMI-25	Ferumóxidos	Endorem/Feridex I.V:	Advanced Magnetics, Guerbet S.A., Berlex, Temis Lostaló	Europa occidental, EE.UU., Japón, Argentina, Brasil, Corea del Sur, Israel, China
SH U 555	Ferucarbotran	Resovist	Schering	Europa occidental, Japón EE.UU. (fase III)

reticuloendotelial TOPIC. Sin embargo, no es aconsejable confiar solamente en las imágenes ponderadas en T2, ya que algunas metástasis hepáticas que son quísticas (como las del cáncer de ovario) o hipervasculares (como las de los tumores de las células de los islotes pancreáticos) tienen un contenido líquido alto y, en consecuencia, presentan una elevada intensidad de señal en estas imágenes ponderadas.

El excelente contraste intrínseco que produce el tejido en las IRM no realizadas puede aumentarse aun más mediante el empleo de medios de contraste tisulares específicos y no específicos.

Según el medio de contraste (MC), se aplican protocolos optimizados para detectar las propiedades fisicoquímicas y la biodistribución de los agentes. Las imágenes ponderadas en T1 dinámicas y de fases múltiples se utilizan como protocolo para la detección y caracterización de la sospecha de lesiones hepáticas focales con una resolución espacial que resulta comparable a la tomografía computarizada (TC) moderna con detectores múltiples.

Con énfasis sobre las metástasis y el CHC se pueden diferenciar distintos grupos de MC de acuerdo con sus efectos de contraste, biodistribución y propiedades fisicoquímicas.^{2,3}

Medios de contraste para las imágenes del hígado

- MC no específico, extracelular, distribuido dentro del espacio extracelular (EEC).

- MC específicos de tejido (o compartimientos), que evalúan y analizan los hepatocitos, el sistema reticuloendotelial (principalmente las células de Kupffer del hígado, los ganglios linfáticos y el bazo) y el conjunto (*pool*) sanguíneo (en investigación).

MC no específicos, extracelulares

Preparaciones

La unión del gadolinio a los complejos hidrófilos de quelatos evita que el gadolinio forme partículas coloidales que serían fagocitadas por el sistema reticuloendotelial y detiene la toxicidad del gadolinio libre. Aparte del Gd-DTPA (gadopentotato de dimeglumina), un compuesto iónico que se halla disponible desde hace más de diez años, se encuentran en el mercado diversas preparaciones más nuevas como Gd-DOTA (gadoterato meglumina), Gd-DTPA-DMA (gadodiamida), Gd-HP-DO3A (gadoteridol), Gd-DO3 A-butrol (gadobutrol) y Gd-DTPA-bis-metoxietilamida (gadoversetamida) (tabla 1). Los cuatro últimos no son compuestos iónicos. Sin embargo, en comparación con los MC basados en rayos X, no existen diferencias significativas entre los MC iónicos y no iónicos para las IRM en cuanto a la seguridad y tolerabilidad (tasa global de

efectos colaterales < 2% con inclusión de todos los efectos indeseables). A pesar de la aprobación y disponibilidad limitadas de algunos de estos MC, se los emplea frecuentemente debido a su practicidad.

Biodistribución

Luego de la inyección por vía intravenosa, el MC se distribuye rápidamente dentro del espacio intersticial. Las imágenes dinámicas rápidas ponderadas en T1 bidimensionales y tridimensionales (multifásicas) permiten la visualización de estructuras vasculares y parenquimatosas, delineando diferencias en la vascularización, las diferentes fases en la perfusión de los órganos, y de la tasa de distribución del MC entre el espacio intersticial normal y el tejido patológico.

Características de las imágenes

Las imágenes de fases múltiples aportan patrones de realce que ayudan a la detección y caracterización de lesiones hepáticas focales:

a) La fase dominante de la arteria hepática es el conjunto de datos más importante cuando se emplea un quelante del gadolinio extracelular y no específico. Es crucial capturar el primer pasaje o el realce del lecho capilar de los tejidos durante esta fase. La demostración de gadolinio en las arterias hepáticas y en las venas porta, y su ausencia en las venas hepáticas son puntos o marcas fidedignos. Esto resulta de importancia debido a que muchas de las lesiones focales, en especial las metástasis y el CHC, son perfundidas principalmente por las arterias hepáticas. En el hígado, la obtención de imágenes tempranas en la etapa de "arterias hepáticas solas" disminuye la capacidad de reconocer los patrones distintivos de las metástasis y del CHC. En las imágenes ponderadas en T1 durante la fase dominante de la arteria hepática se pueden observar patrones típicos de realce en diversos tipos de lesiones: los quistes no presentan realce, los hemangiomas muestran con frecuencia realce periférico de tipo nodular en forma de anillo discontinuo, los adenomas no hemorrágicos y la hiperplasia nodular focal presentan un realce intenso y uniforme, en las metástasis se observa realce en anillo y los CHC muestran un realce difuso y heterogéneo. La capacidad de utilizar esta información para definir lesiones tan pequeñas como de 1 cm puede ser única para las IRM. Las metástasis hepáticas se clasifican como *hipovasculares* (como por ejemplo, las del cáncer de colon o del carcinoma de células transicionales), *hipervasculares* (tumores de las células de los islotes, cáncer de mama y carcinoma de células renales) o *cercanas a la isointensidad* (en referencia a la lesión cuyo realce es muy semejante al del parénquima hepático). En raras ocasiones las metástasis hepáticas pueden pertenecer a esta última categoría

en las imágenes ponderadas en T1 con MC o sin él y en las imágenes con ponderación en T2, por lo que pueden escapar a la detección.

b) Fase correspondiente a la vena porta, adquirida entre los 45 y 60 segundos posteriores al inicio de la inyección de gadolinio. En esta fase se obtiene el realce máximo del parénquima del hígado, por lo cual las lesiones hipovasculares como los quistes, las metástasis hipovasculares y el tejido cicatrizal se observan con mayor claridad como regiones con un menor refuerzo o realce.

c) La fase venosa hepática o intersticial puede adquirirse entre 90 segundos y 5 minutos luego de la administración del MC. Las características de realce tardío de las lesiones hepáticas focales pueden ayudar en la definición, como el lavado periférico o heterogéneo del contraste en las metástasis hepáticas o el refuerzo de las cicatrices centrales de la hiperplasia nodular focal, así como el llenado sucesivo de los hemangiomas. El realce central tardío aporta información más precisa sobre el grado de necrosis en comparación con las imágenes ponderadas en T2 y las ponderadas en T1 de multifase temprana. El uso simultáneo de técnicas que permiten la supresión del tejido graso es esencial para mejorar la demostración de estos hallazgos.

MC específicos para los hepatocitos

Existen dos tipos diferentes de MC que tienen como blanco los hepatocitos.

Preparaciones

El gadobenato dimeglumina (Gd-BOPTA) y el gadoxetato dimeglumina (GD-EOB-DTPA) son derivados químicos de Gd-DTPA en los cuales el grupo carboxilo está reemplazado por una rama lipofílica. Esto permite que los compuestos sean reconocibles en la membrana plasmática del hepatocito.

Un compuesto con características farmacocinéticas diferentes es el mangafodipir trisódico (Mn-DPDP).

Biodistribución de los derivados del gadolinio

Existen mecanismos de transporte específicos para la captación de este MC hacia el interior de los hepatocitos. Mediante transportadores de aniones orgánicos (TAO), los MC son trasladados hacia el espacio intracelular, donde son metabolizados y excretados en la bilis (del 2% al 10% para Gd-BOPTA; del 45% al 55%, en el caso de Gd-EOB-DTPA), o eliminados a través de la filtración glomerular. En consecuencia, estos MC podrían describirse como "trifásicos", con una fase de distribución intravascular, una hepatocitaria (de almacenamiento hepatocelular) y una de eliminación biliar o renal. Además, la inyección rápida permite la realización de estudios comparables a los efectuados con quelatos de Gd.

Biodistribución del manganeso

Se cree que el complejo Mn-DPDP es transportado hacia el hepatocito y degradado en el plasma. Se presume además que el manganeso libre es transportado, de manera selectiva, hacia el interior del hepatocito. Se puede observar captación en el páncreas, corazón y en otros órganos. El manganeso libre intracelular y plasmático se elimina tanto por vía biliar (50%) como renal, pancreática y por la mucosa gástrica. Este agente se administra en forma de infusión intravenosa lenta, de un minuto de duración.

Características de las imágenes

Por lo general, el mejor contraste entre el parénquima hepático y la lesión se observa durante la fase de almacenamiento en el hígado (aproximadamente entre 20 y 120 minutos posteriores a la inyección). Debido a la falta de hepatocitos, las metástasis presentan, de manera característica, ausencia de realce, mientras que se observa realce en los tumores hepatocelulares benignos o malignos. Esta característica depende del grado de diferenciación del tumor. Los nódulos regenerativos en la cirrosis pueden tener un realce variable, lo que puede obstaculizar la diferenciación entre lesiones benignas y potencialmente malignas. La distinción entre las lesiones que contienen hepatocitos y las que no los contienen podría tener una importancia limitada, debido a que la diferenciación entre lesiones benignas y malignas es crucial.

MC específicos del sistema reticuloendotelial

Preparaciones

Los disponibles en el mercado son el ferucarbotran y los ferumóxidos. En ambas preparaciones el núcleo de óxido de hierro cristalino (con un diámetro de entre 4 y 5 nm) está cubierto por dextrans (en el caso de los ferumóxidos) o de carbodextrán (para el ferucarbotran), con un tamaño resultante de entre 50 y 150 nm y de 40 a 80 nm, respectivamente.

Biodistribución

Luego de la administración (en el caso de los ferumóxidos, se infunden en un período de 30 minutos mientras que el ferucarbotran puede emplearse en bolo), las partículas son fagocitadas en 8 a 15 minutos por el sistema reticuloendotelial del hígado (80%), bazo (12%), ganglios linfáticos y médula ósea. Estas partículas se agrupan en los lisosomas del sistema reticuloendotelial. La elevada concentración resultante de partículas superparamagnéticas conduce a los diferentes efectos de sensibilidad responsables de la pérdida significativa de intensidad de señal en las imágenes ponderadas en T1 y T2. Luego de algunos días, en los cuales el efecto de realce puede seguir observándose, las partículas se degradan y el núcleo de hierro ingresa en la vía metabólica normal de este elemento.

Características de las imágenes

La principal característica de las imágenes de las partículas de óxido de hierro superparamagnético (SPIO, por su sigla en inglés) es el acortamiento considerable y marcado de los tiempos de relajación de T1 y T2, lo que provoca una pérdida sustancial de intensidad de señal en ambas ponderaciones. En imágenes por *gradiente de eco* ponderadas en T1, puede observarse un incremento temporario en las intensidades de las señales, de un grado comparable a los MC extracelulares no específicos de tipo gadolinio. La explicación de este efecto es la presencia de una baja concentración de partículas circulantes dentro de los vasos y de una fracción de SPIO más pequeñas, llamadas USPIO (*ultrasmall SPIO* = partículas SPIO ultrapequeñas).^{3,4}

En el hígado normal y en el tejido tumoral que contiene células de Kupffer (adenoma hepatocelular, hiperplasia nodular focal, carcinoma hepatocelular bien diferenciado) existe una pérdida más o menos fuerte de la intensidad de señal luego de la administración de SPIO. Por el contrario, la intensidad de señal de las lesiones que no contienen células de Kupffer no se altera. Sin embargo, se puede observar un realce positivo debido al efecto T1 durante la obtención de imágenes dinámicas en lesiones hipervascularizadas (por ejemplo, hemangiomas, metástasis hipervascularizadas).

Detección y caracterización del CHC y de las metástasis

A pesar de la publicación de diversos informes, todavía resulta contradictorio si las IRM realizadas con ferumóxido o con Gd-DTPA son óptimas para la detección de metástasis o de CHC, en especial en pacientes con cirrosis.

Carlos y col.⁵ documentaron que las IRM dinámicas logradas con la administración de gadolinio y con la presentación de un tiempo de lavado venoso es el predictor más significativo de malignidad en comparación con el valor de alfa-fetoproteína (*odds ratio* [OR]; 9.2 vs. 3.2, respectivamente), y del número de lesiones presentes (OR, 1.5). Este dato fue similar al informado por Ito y col.,⁶ quienes comunicaron que la presencia de un lavado central rápido luego del refuerzo temprano de la lesión con Gd-DTPA y que el realce coronal alrededor de la lesión son muy específicos y que constituyen hallazgos diagnósticos de los CHC hipervasculares.

Shimizu y col.⁷ evaluaron lesiones hepáticas pequeñas con IRM dinámicas y reforzadas con Gd en pacientes con cirrosis y detectaron que hasta el 72% de estas lesiones pequeñas con refuerzo inicial fueron consideradas como seudolesiones definitivas debido a la presencia de derivaciones (*shunting*) o de nódulos displásicos.

Con el empleo de ferumóxidos, la elevada intensidad de señal de las estructuras vasculares en relación con la intensidad de la señal del hígado puede provocar resultados

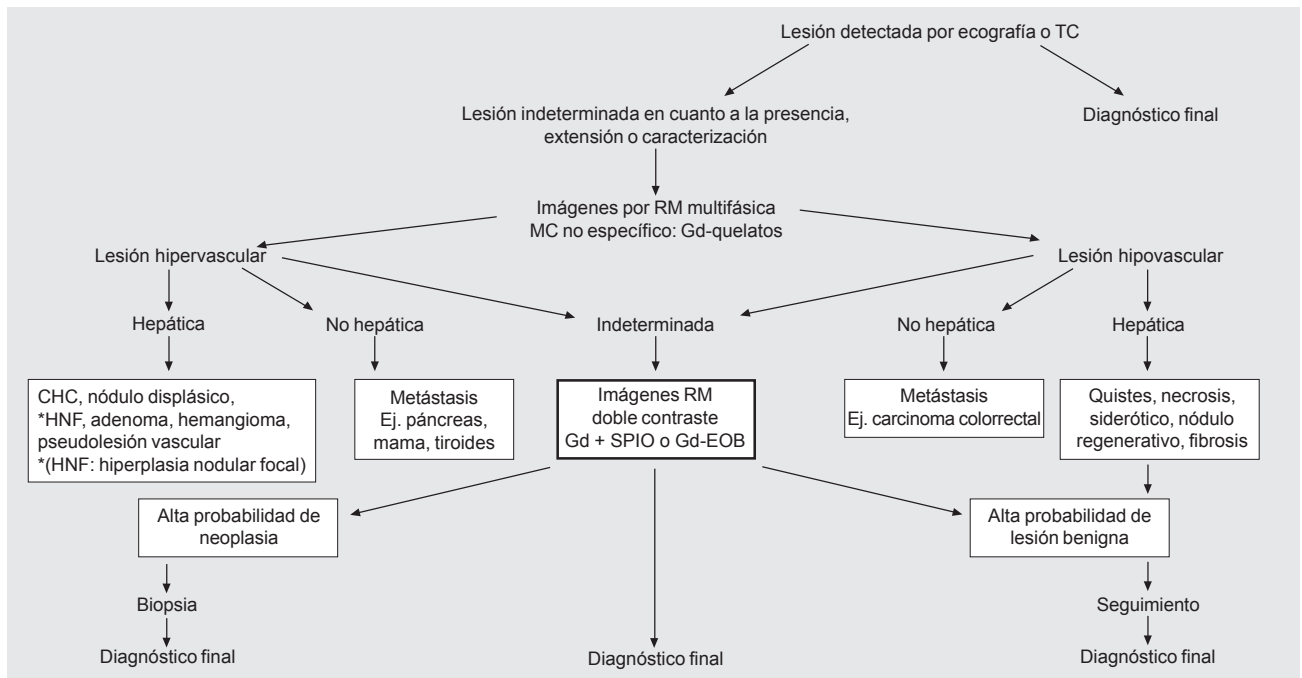


Figura 1. Algoritmos diagnósticos en las imágenes de RM con contraste de lesiones hepáticas sospechosas de cáncer.

falsamente positivos. Durante la evolución de los CHC a partir de los nódulos displásicos, la pérdida del número y de la función de las células de Kupffer dentro de la lesión se produce en forma gradual. Así, los CHC bien diferenciados pueden contener un número similar de estas células al presente en el parénquima hepático normal. En consecuencia, en estas lesiones se puede observar una captación similar de ferumóxidos. Por otro lado, la captación de estos últimos en el parénquima hepático no maligno puede verse alterada de manera considerable en la fibrosis difusa y confluyente.⁸

La comparación del rendimiento diagnóstico entre las IRM dinámicas reforzadas con Gd-DTPA y las realizadas con ferumóxidos para el CHC no detectó diferencias significativas en cuanto a la sensibilidad (94.1% contra 95.3%, respectivamente; $p > 0.05$), al compararse las imágenes obtenidas de 86 CHC comprobados mediante anatomía patológica y estudio de seguimiento.⁹ Además, la sensibilidad y especificidad para la detección de CHC con IRM realizadas con ferumóxidos y Gd fueron dependientes de la presencia de fibrosis (leve, moderada, grave) y del tamaño de la lesión (menor de 1.5 cm o mayor de este valor). Las IRM reforzadas con Gd fueron independientes en términos de la tasa de detección de CHC con diferentes estadios de fibrosis mientras que las imágenes reforzadas con ferumóxidos mostraron una dependencia con una tasa de detección menor de CHC en pacientes con cirrosis en un estadio más avanzado.

La precisión de las IRM reforzadas con gadolinio y de alta resolución espacial, dinámicas y tridimensionales para las metástasis hepáticas demostró ser semejante a las imágenes reforzadas con SPIO. Ambas técnicas superaron el desempeño de la tomografía computarizada dinámica con cortes finos y múltiples.¹⁰

Una técnica con doble contraste podría mejorar la sensibilidad de las IRM para la detección de CHC. De esta manera, el incremento en el contraste entre el hígado normal y el parénquima tumoral observado en las imágenes ponderadas en T2 luego de la administración de SPIO puede continuarse con IRM dinámicas y reforzadas con gadolinio, para provocar un aumento en la intensidad de la señal y en el contraste entre el hígado y la lesión de aquellas anomalías hipervasculares observadas en las imágenes ponderadas en T1. Sin embargo, la sensibilidad de las imágenes con doble contraste para la

detección del CHC menor de 1 cm es, hasta el momento, decepcionante.¹¹

Mientras que las imágenes dinámicas ponderadas en T1 obtenidas luego de la administración de ferucarbotran –en lugar de las imágenes más tardías que se logran con ferumóxidos– ayudan para la definición de las lesiones hepáticas focales, dichas imágenes provocan un incremento menor en la intensidad de la señal en comparación con las imágenes reforzadas con Gd-DTPA y por lo general no permiten la reconstrucción de los vasos a partir de la obtención de datos para imágenes tridimensionales.¹²

Las IRM dinámicas con empleo de quelatos de gadolinio demostraron ser satisfactorias para la adecuada definición de las imágenes. El empleo del Gd-DTPA, menos costoso, en un protocolo estándar tiene la ventaja de permitir que los estudios se completen rápidamente sin latencia para la fagocitosis de partículas. Además, los protocolos con ponderación en T1 dinámicos con cortes finos y con una relación señal-ruido y contraste elevados, permiten la visualización exacta del compromiso vascular, de la anatomía vascular y segmentaria y de la extensión u origen de los tumores extrahepáticos, así como la visualización de la diseminación hacia los ganglios linfáticos del abdomen superior, en un único estudio. Los ferumóxidos o el ferucarbotran podrían ser útiles para descartar focos adicionales de CHC pequeños o de metástasis cuando se planean procedimientos de resección hepática o de terapéuticas multimodales y cuando el tamaño de la lesión es de importancia fundamental.

Los quelatos del gadolinio específicos para los hepatocitos (Gd-BOPTA y Gd-EOB-DTPA) posibilitan la diferenciación entre lesiones hepáticas y no hepáticas, y una mayor tasa de detección de lesiones malignas de pequeño tamaño durante la fase de distribución intravascular y la fase de almacenamiento hepatocelular. Durante la fase de eliminación biliar, las imágenes tridimensionales con cortes finos y con ponderación en T1 aportan información funcional acerca de la excreción biliar y exceden el valor de la colangiografía realizada con imágenes ponderadas en T2 sensibles a los líquidos.¹³ Durante la fase de perfusión (entre 60 y 90 segundos luego de la inyección del material de contraste) se espera que las características de realce dinámico observadas luego de la inyección de Gd-EOB-DTPA sean similares a las halladas con

Gd-DTPA. En la etapa hepatobiliar (de 1.5 minutos a 4 horas luego de la inyección), las imágenes realizadas con Gd-EOB-DTPA producen una mejoría dependiente de la dosis en la tasa de detección de metástasis, CHC y hemangiomas en comparación con las imágenes no reforzadas y las realizadas con Gd-DTPA ($p < 0.05$).¹⁴

Para la detección de CHC pequeños, los estudios efectuados con imágenes reforzadas con Gd-BOPTA mostraron un mejor desempeño diagnóstico que las obtenidas con ferumóxidos, mientras que la administración de estos últimos provocó un aumento en la sensibilidad para la detección de metástasis hepáticas en comparación con las imágenes obtenidas con la administración de Gd-BOPTA.^{15,16} El valor diagnóstico de Mn-DPDP para la detección y definición de las imágenes hepáticas focales es polémico. Los estudios que informan acerca de la superioridad de este tipo de imágenes en comparación con la tomografía helicoidal y las IRM no contrastadas se contradicen con los trabajos que informaron equivalencia entre las imágenes obtenidas con Mn-DPDP y tomografía helicoidal.¹⁷ Estudios propios no hallaron cambios significativos del contraste entre el hígado y la lesión antes y después del empleo de Mn-DPDP para la definición de lesiones hepáticas focales.¹⁸

Sinopsis

Según la necesidad de detección, localización y caracterización de las lesiones hepáticas focales en pacientes con cirrosis o sin ella, se establecieron diferentes vías diagnósticas para el seguimiento de las imágenes hepáticas por medio de la resonancia magnética. En este sentido, el empleo de gadolinio continúa desempeñando el papel principal en las IRM contrastadas de primera elección para el hígado, y es muy probable que este tipo de imágenes aporte un resultado casi integral para la planificación de terapéuticas multimodales más complejas. La validación, localización y extensión de una imagen neoplásica sospechosa son fundamentales. Si la lesión es de origen hepático o no, tiene, habitualmente, una importancia limitada. Por este motivo, se elaboraron diferentes MC para abarcar esta cuestión y para el recuento preciso de las lesiones, sin perder la detección de CHC y metástasis pequeñas. La exclusión o la definición de imágenes malignas pequeñas en la cirrosis, donde las seudolesiones podrían semejar neoplasias es otra de las áreas sobre MC específicos en las IRM.

Nuestro abordaje institucional y las vías diagnósticas evolucionaron junto con el advenimiento de nuevos medios contrastados. Su biodistribución y sus propiedades fisicoquímicas se resumen en la figura 1.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

Recepción: 22/11/2005 - Aprobación: 7/7/2006

Bibliografía

1. Teefey SA, Hildeboldt CC, Dehdashti F et al. Detection of primary hepatic malignancy in liver transplant candidates: prospective comparison of CT, MR imaging, US, and PET. *Radiology* 226:533-542, 2003.
2. Helmlinger T, Semelka RC. New contrast agents for imaging of the liver. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 9:745-66, 2003.
3. Helmlinger TK. Contrast agents for body MRI. Syllabus 13th scientific meeting Int'l society for magnetic resonance in medicine. Mira Digital Publishing, 2005.
4. Gellissen J, Axmann C, Prescher A et al. Extra- and intracellular accumulation of ultrasmall superparamagnetic iron oxides (USPIO) in experimentally induced abscesses of the peripheral soft tissues and their effects on magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 17(4):557-567, 1999.
5. Carlos RC, Kim HM, Hussain HK et al. Developing a prediction rule to assess hepatic malignancy in patients with cirrhosis. *AJR* 180:893-900, 2002.

6. Ito K, Fujita T, Shimizu A et al. Multiarterial phase dynamic MRI of small early enhancing hepatic lesions in cirrhosis or chronic hepatitis. *AJR* 183:699-705, 2004.
7. Shimizu A, Ito K, Koike S et al. Cirrhosis or chronic hepatitis: Evaluation of small (< 2-cm) early-enhancing hepatic lesions with serial contrast-enhanced dynamic MR imaging. *Radiology* 226:550-555, 2003.
8. Mori K, Scheidler J, Helmlinger T et al. Detection of malignant hepatic lesions before orthotopic liver transplantation: accuracy of ferumoxides-enhanced MR imaging. *AJR* 179(4):1045-51, 2002.
9. Simon G, Link TM, Wörtler K et al. Detection of hepatocellular carcinoma: comparison of Gd-DTPA and ferumoxides-enhanced MR imaging. *Eur Radiol* 15:895-903, 2005.
10. Ward J, Robinson PJ, Guthrie JA et al. Liver metastases in candidates for hepatic resection: Comparison of helical CT and gadolinium- and SPIO-enhanced MR imaging. *Radiology* 26: [Epub ahead of print], 2005.
11. Bhartia B, Ward J, Guthrie JA et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic livers: double-contrast thin-section MR imaging with pathologic correlation of explanted tissue. *AJR* 180(3):577-84, 2003.
12. Reimer P, Balzer T. Ferucarbotran (Resovist): a new clinically approved RES-specific contrast agent for contrast enhanced MRI of the liver: properties, clinical development, and applications. *Eur Radiol* 13:1266-1276, 2002.
13. Stroszczynski C, Gaffke G, Gnauck M et al. Current status of MRI diagnostics with liver-specific contrast agents. Gd-EOB-DTPA and Gd-BOPTA. *Radiologie* 44:1185-1191, 2004.
14. Vogl TJ, Schwarz W, Blume S et al. Preoperative evaluation of malignant liver tumors: comparison of unenhanced and SPIO (Resovist)-enhanced MR imaging with biphasic CTAP and intraoperative US. *Eur Radiol* 13:262-272, 2003.
15. Kim YK, Lee JM, Kim CS. Gadobenate dimeglumine-enhanced liver MR imaging: value of dynamic and delayed imaging for the characterization and detection of focal liver lesions. *Eur Radiol* 14:5-13, 2004.
16. Del Frate C, Bazzocchi M, Mortele KJ et al. Detection of liver metastases: comparison of gadobenate dimeglumine-enhanced and ferumoxides-enhanced MR imaging examinations. *Radiology* 225(3):766-772, 2002.
17. Bartolozzi C, Donati F, Cioni D et al. Detection of colorectal liver metastases: a prospective multicenter trial comparing unenhanced MRI, MnDPDP-enhanced MRI, and spiral CT. *Eur Radiol* 14:14-20, 2004.
18. Helmlinger TK, Laubenberger J, Rummeny E et al. MRI characteristics in focal hepatic disease before and after administration of MnDPDP: discriminant analysis as a diagnostic tool. *Eur Radiol* 12(1):62-70, 2002.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007



Más información en www.siicsalud.com: especialidades en que se clasifica, dirección de correspondencia, otros datos del autor y full text.

2 - Evaluación de Nuevos Agentes para el Cáncer de Páncreas



T. R. Jeffrey Evans, Columnista Experto
Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Senior Clinical Lecturer and Honorary Consultant.
Centre for Oncology and Applied Pharmacology, Cancer Research UK Beatson
Laboratories, Glasgow, Reino Unido

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat044/05729034a.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/dato/dat044/05729034a.htm

Abstract

Carcinoma of the exocrine pancreas is the fourth commonest cause of cancer deaths in the UK. Most cases present with inoperable disease with a median survival of only a few months in patients with metastatic disease. Currently single-agent gemcitabine is the treatment of choice in patients with advanced disease. This review highlights the challenges in developing therapeutic strategies to improve survival in this disease and discusses the various combination chemotherapy regimens that have been evaluated. Exploiting our understanding of the biology of pancreatic cancer to design novel agents seems to hold the greatest promise in advanced disease.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/dato/dat044/05729034i.htm

Introducción

El carcinoma de páncreas exocrino es la quinta causa más frecuente de cáncer y la cuarta causa de muerte por cáncer en el Reino Unido.¹ Los métodos terapéuticos convencionales, como cirugía, radioterapia y quimioterapia, ofrecen una expectativa de curación limitada con una tasa de supervivencia a 5 años inferior al 1% y con una mediana de supervivencia de pocos meses en pacientes con enfermedad metastásica.² De esta manera, el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento sistémico efectivas es una necesidad crítica para detener la progresión de la enfermedad.

El cáncer de páncreas responde muy poco a casi todos los regímenes quimioterapéuticos que utilizan un agente único. Antes de la introducción de la gemcitabina, las mejores tasas de respuesta se habían observado con 5-fluorouracilo (5-FU) (21% a 26%),^{3,4} ifosfamida (26%),⁵ epirubicina (22%)⁶ y cisplatino (21%).⁷ Los resultados de los regímenes quimioterapéuticos combinados han sido decepcionantes, con respuestas objetivas de tan sólo el 10% cuando se utilizó una combinación de 5-FU con BCNU,⁸ 10% con 5-FU y mitomicina C,⁹ 14% con FAM (5-FU, doxorubicina y mitomicina C) o SMF (5-FU, estreptozotocina y mitomicina C) y del 17% con una combinación de una infusión continua de 5-FU, epirubicina y cisplatino.¹¹ Además, muchos de estos estudios fueron realizados antes de la introducción de métodos sólidos que permitieran evaluar las respuestas objetivas, tales como los criterios RECIST, y es posible que dichos estudios puedan haber resultado en mejores tasas de respuesta, obtenidas por lo general en ensayos no aleatorizados con pacientes seleccionados. Es más, antes de la introducción de la gemcitabina, el agente más estudiado era el 5-FU, considerado el fármaco de elección, aunque no se demostraron efectos importantes sobre los síntomas relacionados con la enfermedad ni sobre la supervivencia.¹² Sin embargo, dos estudios pequeños de la misma época que los anteriores habían demostrado una mejoría global de la supervivencia con la quimioterapia combinada en comparación con la falta de tratamiento, lo que estimuló a los investigadores a continuar estudiando nuevas estrategias terapéuticas.^{3,14}

Resumen

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 prometedor 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.

Criterios de valoración en el cáncer de páncreas

Los pasos tradicionales del desarrollo de las nuevas terapias oncológicas incluyen las tres fases de los estudios clínicos. En los estudios de fase I se determinan la dosis óptima y la posología del nuevo fármaco, sobre la base de pruebas de toxicidad, seguridad y análisis farmacocinéticos. Los objetivos de los estudios de fase II son establecer el nivel de eficacia de la droga en cuestión y compararla con las terapias de referencia analizadas en los ensayos de fase III.¹⁵ El criterio clásico de valoración de eficacia es la reducción objetiva del tamaño del tumor utilizando técnicas radiológicas basadas en imágenes anatómicas y no funcionales. Sin embargo, las valoraciones reproducibles y fiables del cáncer pancreático son generalmente difíciles de llevar a cabo en ausencia de metástasis a distancia. Los pacientes con metástasis mensurables –por ej. hepáticas– por lo general presentan mal estado general y pronóstico ominoso, de tal manera que quizá no sea ésta la población adecuada de pacientes sobre los cuales se pueda determinar la eficacia de un nuevo agente farmacológico. Es más, las bases estadísticas de muchos de los diseños de los ensayos clínicos de fase II se preparan en función de la detección de un umbral para la tasa de respuesta, generalmente del 20%, por encima del cual se garantice su continuación en los ensayos clínicos de fase III. Sin embargo, desde que comenzaron a utilizarse criterios de valoración de respuesta más resistentes y técnicas radiológicas más apropiadas, muy raramente se han observado tasas de respuesta objetiva del 20% con un único agente quimioterapéutico durante el tratamiento del cáncer pancreático avanzado, por lo que los fármacos que quizás exhiban un efecto paliativo en esta enfermedad pueden ser abandonados durante la fase II debido a que se consideran “inactivos” a través de los criterios de valoración clásicos.

El concepto del efecto paliativo inducido por la quimioterapia sobre la sintomatología relacionada con la enfermedad fue introducido cuando varios regímenes con 5-FU fueron estudiados en los cánceres gástrico y pancreático y se cuantificaron las mejorías en el estado general, aumento de peso o los síntomas asociados con el tumor.¹⁶ Posteriormente se desarrolló la mejoría

de la respuesta clínica como un método para evaluar el efecto paliativo de la quimioterapia, la cual fue definida como la valoración conjunta del dolor, estado general y aumento de peso;¹⁷ un paciente que responde clínicamente es aquel que mejora sustancialmente estos parámetros. Utilizando estos criterios se demostró la efectividad de la gemcitabina en el cáncer de páncreas avanzado.¹⁷

Gemcitabina: el agente de elección en la enfermedad avanzada

La gemcitabina (difluorodesoxicitidina, dFdC) es un análogo de nucleósido con un amplio espectro de actividad antitumoral, según lo observado en modelos preclínicos de tumores sólidos.^{18,19} La gemcitabina requiere la fosforilación intracelular, lo que resulta en la acumulación de trifosfato de difluorodesoxicitidina (dFdCTP).²⁰ El dFdCTP compite con el trifosfato de desoxicitidina (dCTP) por la incorporación al ADN, lo que a su vez inhibe la síntesis de éste.^{20,21} La gemcitabina también disminuye el conjunto de trifosfato de desoxinucleósidos, aparentemente por inhibir la reductasa ribonucleótida.²² El estudio inicial de fase II de la gemcitabina mostró que un número de pacientes, incluidos algunos en los que no se había cuantificado una reducción sustancial del tumor, presentaron estabilización o mejoría de su estado general así como disminución del dolor y del consumo diario de analgésicos.²³ El efecto de la gemcitabina sobre los síntomas relacionados con la enfermedad fue posteriormente evaluado de manera formal en un estudio de fase II llevado a cabo en 74 pacientes, de los cuales 63 completaron un período de estabilización del dolor y fueron tratados posteriormente con gemcitabina.¹⁷ La respuesta de mejoría clínica, definida como una disminución del 50% o más de la intensidad del dolor, disminución del 50% o más del consumo diario de analgésicos y mejoría por lo menos del 20% en el índice de Karnofsky, sostenida al menos durante 4 semanas consecutivas, fue observada en 27% de los pacientes, con una mediana de duración de la respuesta de mejoría clínica de 14 semanas.¹⁷ La importancia de esta respuesta del 27% en un estudio no aleatorizado de fase II es poco clara. Sin embargo, estas observaciones permitieron el diseño racional de un ensayo de fase III para determinar el papel de la gemcitabina en el tratamiento paliativo de la enfermedad avanzada.²⁴

En ese estudio aleatorizado de fase III,²⁴ 126 pacientes con síntomas de cáncer de páncreas avanzado completaron un período de inclusión para caracterizar y estabilizar el dolor y fueron asignados para recibir gemcitabina o 5-fluorouracilo en un bolo intravenoso semanal de 600 mg/m².

La medida de eficacia primaria, la respuesta de mejoría clínica, fue superior en los pacientes tratados con gemcitabina (23.8%) comparados con los pacientes tratados con 5-FU (4.8%, $p = 0.0022$).

Aunque la tasa de respuesta objetiva con gemcitabina fue de tan sólo 5.4%, este modesto valor fue suficiente para resultar en una mediana de supervivencia significativamente superior (5.64 vs. 4.41 meses; $p = 0.0025$), así como una supervivencia a 1 año del 18% en el grupo tratado con gemcitabina comparado con el 2% de los medicados con 5-FU. Sobre la base de este estudio decisivo, la gemcitabina es actualmente considerada el patrón de referencia para el cáncer pancreático avanzado, a pesar del hecho de que la dosis y la forma de administración del 5-FU utilizadas en dicho estudio no hayan sido las más adecuadas. De esta manera, todos los estudios de fase III que se realicen de ahora en más deben utilizar la gemcitabina como el grupo de tratamiento a comparar, y el criterio de valoración principal debe ser la mejoría en lo que queda de una mediana global de supervivencia desalentadora.

Estudios de combinación con gemcitabina

En un intento por lograr estrategias terapéuticas que mejoren la supervivencia general en el cáncer de páncreas avanzado se evaluaron muchos nuevos agentes, solos o en combinación con la gemcitabina. Se vio actividad de agente único con capecitabina, una fluoropirimidina oral, con una tasa de respuesta objetiva del 7%;²⁵ con el anticuerpo para el receptor del factor de crecimiento antiepitérmico IMC-C225²⁶ y con el virus oncolítico ONYX-015²⁷ (respuesta objetiva = 10%), este último en combinación con

gemcitabina. También se llevaron a cabo numerosos estudios de fase II con regímenes quimioterapéuticos combinados con dicha droga, de los cuales el más frecuentemente evaluado es la asociación de gemcitabina con una fluoropirimidina, obteniéndose así tasas de respuesta de 12% a 29% con la asociación de 5-FU;²⁸⁻³⁰ 21% a 26% con 5-FU y leucovorina;³¹⁻³³ 19% con capecitabina;^{34,35} 22% a 33% con UFT,^{36,37} y del 17% con UFT y leucovorina.³⁸ Las tasas de respuesta de estas asociaciones son variables, aunque prometedoras. Sin embargo, la mediana de supervivencia general de estos pacientes es de 5 a 11 meses. En un ensayo aleatorizado de fase III de gemcitabina asociada con 5-FU comparada con gemcitabina sola en pacientes con cáncer de páncreas inoperable, demostrado mediante biopsia ($n = 327$), las respuestas objetivas fueron poco frecuentes en ambos grupos de tratamiento.³⁹ Aunque hubo mejoría de la supervivencia libre de progresión con el tratamiento combinado (3.4 vs. 2.2 meses; $p = 0.09$), no hubo mejoría en el criterio de valoración principal de la mediana de supervivencia general (6.7 meses para gemcitabina más 5-FU; 5.4 meses para gemcitabina sola; $p = 0.09$) y es improbable que los estudios posteriores de esta asociación mejoren la modesta supervivencia de estos pacientes.³⁹

También se obtuvieron respuestas objetivas con otros regímenes quimioterapéuticos combinados con gemcitabina, como la asociación con oxaliplatino (11% a 34%),⁴⁰⁻⁴² irinotecán (24%),^{43,44} taxotere (12% a 27%),⁴⁵⁻⁴⁷ cisplatino (9% a 26%),^{48,49} epirubicina (20% a 25%),^{50,51} y se observaron tasas de respuesta similares cuando se asoció gemcitabina con raltitrexed (12%),⁵² tamoxifeno (11%)⁵³ o flutamida (15%).⁵⁴

Además, varios grupos de investigación informaron tasas de respuesta en estudios de fase II con regímenes que combinaron 3 o 4 drogas como G-FLIP (24% a 27%),^{55,56} gemcitabina con cisplatino y 5-FU (19% a 26%)^{57,58} y MCF (46%).⁵⁹ Sin embargo, la tasa de supervivencia de los pacientes incluidos en estos ensayos continuó siendo baja. Por otra parte, en una comparación aleatorizada de fase III ($n = 107$), la asociación de gemcitabina y cisplatino mostró tasas de respuesta objetiva superiores a la gemcitabina sola (26% vs. 9%; $p = 0.02$), así como una mejor mediana del tiempo de progresión (20 semanas vs. 8 semanas; $p = 0.048$), pero sin mostrar ninguna mejoría clínica ni sobre la supervivencia global.⁶⁰ En la actualidad se están llevando a cabo otros ensayos de fase III de regímenes combinados con gemcitabina.

Sin embargo, a pesar de las prometedoras tasas de respuesta observadas en los pacientes seleccionados en los estudios de fase II, ningún estudio de fase III demostró hasta el momento ventajas en relación con la supervivencia en comparación con gemcitabina asociada con otros fármacos. En dichas tasas de respuesta, cualquier superioridad observada que no mejore el beneficio clínico ni el índice de supervivencia global es de por sí cuestionable, dada la toxicidad adicional de estos fármacos dentro del contexto de una población de pacientes con tan mal pronóstico.

Si bien con tasas de dosis fijas de gemcitabina se observaron tasas de supervivencia prometedoras, comparadas con la infusión estándar de 30 minutos (8 meses vs. 5 meses, $p = 0.013$) y un incremento del doble de la concentración intracelular de trifosfato de gemcitabina en pacientes a los que se les había administrado dichas dosis fijas,⁶¹ es probable que profundizar nuestros conocimientos de la biología del cáncer de páncreas nos permitirá diseñar terapias que mejoren la supervivencia en esta enfermedad.

Explorando la biología del cáncer pancreático

El carcinoma pancreático ductal resulta de la acumulación de mutaciones adquiridas. Se ha desarrollado un modelo de progresión que describe la carcinogénesis pancreática ductal: el epitelio pancreático ductal progresa desde estadios normales hasta distintos grados aumentados de neoplasia intraepitelial y cáncer invasivo.⁶²

Las mutaciones activas de los genes ras son las aberraciones genéticas más conocidas en humanos⁶³ y más del 85% de los cánceres ductales pancreáticos presentan una mutación activa puntual en el gen *k-ras* en estadios muy tempranos de la aparición de la enfermedad.⁶⁴ También se inactivan varios genes supresores de tumores como el *p16* (95% de los casos),^{65,66} el *p53*, el *MADH4*,⁶⁷ y otras alteraciones genéticas menos frecuentes que continúan describiéndose en la actualidad.^{68,69}

Los mecanismos moleculares que vinculan los cambios genéticos con la naturaleza agresiva de la enfermedad todavía se desconocen. Muchos estudios muestran que los cánceres ductales pancreáticos expresan en más muchos factores de crecimiento y sus receptores, como la familia del factor de crecimiento epidérmico,⁷³ el factor de crecimiento endotelial vascular,^{71,72} el factor de crecimiento fibroblástico⁷³ y muchas otras citoquinas como el factor de crecimiento transformante beta,⁷⁴ el factor de necrosis tumoral alfa⁷⁵ y las interleuquinas IL-1,⁷⁶ IL-6⁷⁷ e IL-8.⁷⁸ La expresión de los factores promotores del crecimiento y la alteración de factores inhibidores del crecimiento pueden inducir angiogénesis, autosuficiencia de señales de crecimiento, elusión de la apoptosis y diseminación metastásica de las células tumorales.

Actualmente es factible la intervención terapéutica con agentes específicos dirigidos hacia estas alteraciones moleculares. Una de las primeras estrategias fue inhibir las vías activadas por el gen *ras* en el efector hacia el extremo 3' del gen que media la proliferación, la adhesión y la apoptosis celular. Se requiere la farnesilación de las proteínas *ras* para su asociación con las membranas, la cual, a su vez, es crítica para las funciones biológicas de la célula.⁷⁹ La supresión de este paso, por inhibición de la farnesiltransferasa,⁸⁰ puede ser suficiente para anular la señalización celular y transformar la función de los genes *ras* activados constitutivamente en células tumorales. Sin embargo, no se observaron mejorías en la mediana libre de progresión o en la supervivencia global a los 6 meses o a 1 año cuando se utilizó la asociación de gemcitabina y el inhibidor de la farnesiltransferasa (FTI) tipifarnib (zarneztra) en un ensayo clínico de fase III (n = 688).⁸¹ Pero es posible que los blancos determinantes de los FTI no sean proteínas *ras* y quizás incluyan otros polipéptidos además de las *ras*.⁸²⁻⁸⁴ Se identificaron más de 100 proteínas que tienen una secuencia "CAAX" que pueden ser potencialmente farnesiladas.⁸⁴ En la actualidad se identificaron al menos tres proteínas cuya inhibición puede estar implicada en las acciones citotóxicas de los FTI y esto incluye al rhoB,⁸⁵ las proteínas centroméricas CENP-E y CENP-F⁸⁶ y las proteínas asociadas con la fosfoinositido 3-OH quinasa de la vía AKT.⁸⁷ Por lo tanto, los blancos moleculares de los FTI, aunque poco claros, quizás incluyan algunas o todas las isoformas de las proteínas *ras*. Queda aún mucho por descubrir en cuanto a la farmacología molecular de los supuestos nuevos agentes para que éstos puedan ser evaluados adecuadamente en la práctica clínica.

Otro grupo de drogas con aplicación terapéutica potencial son los inhibidores de la metaloproteínasa de matriz (MMPI), los cuales fueron diseñados para inhibir las enzimas degradantes fundamentales para la invasión de la célula cancerosa pancreática y quizá para la angiogénesis tumoral. Sin embargo, los resultados de los estudios preliminares son desalentadores,⁸⁸⁻⁹⁰ sin que se encontraran pruebas que avalen la asociación de marimastat con gemcitabina en comparación con gemcitabina y placebo,⁸⁴ además de una supervivencia inferior observada con BAY12-9566 solo en comparación con la gemcitabina sola.⁹⁰ Nuevamente, ha habido cierto grado de preocupación en cuanto a que el mecanismo de acción del marimastat no haya estado a la altura del diseño del ensayo clínico,⁹¹ ya que casi el 65% de los pacientes tenían enfermedad metastásica⁵⁹ y, en algunos de ellos, los procesos metastásicos se habían desencadenado completamente.

En conclusión, la gemcitabina se mantiene como el patrón de referencia para el tratamiento de los pacientes con cáncer de páncreas (exocrino) avanzado. Los nuevos agentes citotóxicos u otras asociaciones con gemcitabina pueden aportar modestos resultados sobre el control del tumor y posiblemente sobre la supervivencia general. La profundización de nuestros conocimientos sobre la biología de esta enfermedad con el fin de diseñar nuevas estrategias terapéuticas constituye un enfoque prometedor, pero se requieren ensayos clínicos cuidadosamente diseñados para evaluar adecuadamente estos nuevos agentes.

El autor no manifiesta "conflictos de interés".

Recepción: 8/9/2004 - Aprobación: 1/8/2005

Bibliografía

- Williamson RCN. Pancreatic cancer: the greatest oncological challenge. *Br Med J* 296:445-446, 1988.
- Cancer of the Pancreas Task Force Group. Staging of cancer of the pancreas. *Cancer*; 47:1631-1637, 1981.
- Carter SK. The integration of chemotherapy into a combined modality approach for cancer treatment: VI. Pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Treat Rev* 3:193-214, 1975.
- Moertel CG. Chemotherapy for gastrointestinal cancer. *Clin Gastroenterol* 5:777-793, 1976.
- Bernard S, Noble S, Wilcosky T, et al. A phase II study of ifosfamide (IFOS) plus N-acetyl cysteine (NAC) in metastatic measurable pancreatic adenocarcinoma (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 5:328, 1986.
- Wils J, Bleiberg H, Blijham G, et al. Phase II study of epirubicin in advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Eur J Cancer Clin Oncol* 21:191-194, 1985.
- Wils J, Kok T, Wagener OJ, et al. Activity of cisplatin in adenocarcinoma of the pancreas. *Eur J Cancer* 29:203-204, 1993.
- Kovach JS, Moertel CG, Schuft AJ, et al. A controlled study of combined 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea and 5-fluorouracil therapy for advanced gastric and pancreatic cancer. *Cancer* 33:563-567, 1974.
- Buroker T, Kim PN, Gropp C, et al. 5-FU infusion with mitomycin C vs 5-FU infusion with methyl CCNU in the treatment of advanced upper gastrointestinal cancer. *Cancer* 44:1215-1221, 1979.
- Oster MW, Gray R, Panasci L, et al. Chemotherapy for advanced pancreatic cancer: A comparison of 5-fluorouracil, adriamycin and mitomycin C (FAM) with 5-fluorouracil, streptozotocin and mitomycin C (FSM). *Cancer* 57:29-33, 1986.
- Evans, TRJ, Lofts FJ, Mansi JL, et al. A phase II study of continuous-infusion 5-fluorouracil with cisplatin and epirubicin in inoperable pancreatic cancer. *Br J Cancer* 73:1260-1264, 1996.
- Hausen R, Quebbman E, Ritch P, et al. Continuous 5-fluorouracil infusion in carcinoma of the pancreas. *Am J Med Sci* 295:91-93, 1988.
- Mallinson GN, Rake MO, Cocking JB, et al. Chemotherapy in pancreatic cancer: results of a controlled, prospective, randomised, multicentre trial. *Br Med J* 281:1589-1591, 1980.
- Palmer KR, Kerr M, Knowles G, et al. Chemotherapy prolongs survival in inoperable pancreatic carcinoma. *Br J Surg* 81:882-885, 1994.
- Vasey PA and Evans J. Principles of chemotherapy and drug development. In: *Treatment of Cancer* (eds. Price P, Sikora K), Arnold Publishers, London, pp. 103-129, 2002.
- Cullinan SA, Moertel CG, Fleming TR, et al. A comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma. *JAMA* 253:2061-2067, 1985.
- Rothenberg ML, Moore MJ, Cripps MC, et al. A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-FU-refractory pancreas cancer. *Ann Oncol* 7:347-535, 1996.
- Grindey GB, Hertel LW, Plunkett W. Cytotoxicity and anti-tumour activity of 2'-difluorodeoxycytidine (Gemcitabine). *Cancer Invest* 8:313-318, 1990.
- Hertel W, Boder GB, Kroin JS, et al. Evaluation of the anti-tumour activity of gemcitabine (2'-difluorodeoxycytidine). *Cancer Res* 50:4417-4422, 1990.
- Heinemann V, Hertel L, Grindey GB, et al. Comparison of the cellular pharmacokinetics and toxicity of 2'-difluorodeoxycytidine and 1-b-D-arabinofuranosyl cytosine. *Cancer Res* 48:4024-4031, 1988.
- Huang P, Chubb S, Hertel W, et al. Action of 2'-difluorodeoxycytidine on DNA synthesis. *Cancer Res* 51:6110-6117, 1991.
- Ghandi V, Plunkett W. Modulatory activity of 2'-difluorodeoxycytidine on the phosphorylation and cytotoxicity of arabinosyl nucleosides. *Cancer Res* 50:3695-3680, 1990.
- Casper ES, Green MR, Kelsen DP, et al. Phase II trial of gemcitabine (2'-difluorodeoxycytidine) in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Invest New Drugs* 12:29-34, 1994.
- Burris HA, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: A randomised trial. *J Clin Oncol* 15:2403-2413, 1997.
- Cartwright TH, Cohn A, Varkey JA et al. Phase II study of oral capecitabine in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 20:160-164, 2002.
- Needle MN. Safety experience with IMC-C225, an anti-epidermal growth factor receptor antibody. *Semin Oncol* 29:55-60, 2002.
- Hecht JR, Bedford R, Abbruzzese JL, et al. A phase III trial of intratumoral endoscopic ultrasound injection of ONYX-015 with intravenous gemcitabine in unresectable pancreatic carcinoma. *Clin Cancer Res* 9:555-561, 2003.
- Kanat O, Eurense T, Kurt E, et al. Treatment of metastatic pancreatic cancer with a combination of gemcitabine and 5-fluorouracil: a single center phase II study. *Tumori* 90:192-195, 2004.
- Murad AM, Guimaeres RC, Aragao BC, et al. Phase II trial of the use of gemcitabine and 5-fluorouracil in the treatment of advanced pancreatic and biliary tract cancer. *Am J Clin Oncol* 26:151-154, 2003.
- Barone C, Cassano A, Corsi DC, et al. Weekly gemcitabine and 24-hour infusional 5-fluorouracil in advanced pancreatic cancer: a phase I-II study. *Oncology* 64:139-145, 2003.
- Correale P, Messinese S, Marsili S, et al. A novel bi weekly pancreatic cancer treatment schedule with gemcitabine, 5-fluorouracil and folicinic acid. *Br J Cancer* 89:239-242, 2003.
- Marantz A, Jovtis S, Almira E, et al. Phase II study of gemcitabine, 5-fluorouracil, and leucovorin in patients with pancreatic cancer. *Semin Oncol* 28:44-49, 2001.
- Louvet C, Andre T, Hammel P, et al. Phase II trial of bimonthly leucovorin, 5-fluorouracil and gemcitabine for advanced pancreatic adenocarcinoma (FOLFUGEM). *Ann Oncol* 12:675-679, 2001.

34. Stathopoulos GP, Syrigos K, Polyzos A, et al. Front-line treatment of inoperable or metastatic pancreatic cancer with gemcitabine and capecitabine: an intergroup, multicenter, phase II study. *Ann Oncol* 15:224-229, 2004.
35. Hess V, Salzberg M, Borner M, et al. Combining capecitabine and gemcitabine in patients with advanced pancreatic carcinoma: a phase III trial. *J Clin Oncol* 21:66-68, 2003.
36. Lee J, Park JO, Kim WS, et al. Phase II study of gemcitabine combination with uracil - tegafur in metastatic pancreatic cancer. *Oncology* 66:32-37, 2004.
37. Feliu J, Mel R, Borrega P, et al. Phase II study of a fixed dose-rate infusion of gemcitabine associated with uracil/tegafur in advanced carcinoma of the pancreas. *Ann Oncol* 13:1756-1762, 2003.
38. Kim TW, Kang HJ, Ahn JH, et al. Phase II study of gemcitabine, UFT and leucovorin in patients with advanced pancreatic cancer. *Acta Oncol* 41:689-694, 2002.
39. Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, et al. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* 20:3270-3275, 2002.
40. Alberts SR, Townley PM, Goldberg RM, et al. Gemcitabine and oxaliplatin for metastatic pancreatic adenocarcinoma: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *Ann Oncol* 14:580-585, 2003.
41. Alberts SR, Townley PM, Goldberg RM, et al. Gemcitabine and oxaliplatin for patients with advanced or metastatic pancreatic cancer: a North Central Cancer Treatment Group Phase I study. *Ann Oncol* 13:553-557, 2002.
42. Louvet C, Andre T, Lledo G, et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin in advanced pancreatic adenocarcinoma: final results of a GERCOR multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 20:1512-1518, 2002.
43. Stathopoulos GP, Rigatos SK, Dimopoulos MA, et al. Treatment of pancreatic cancer with a combination of irinotecan (CPT-11) and gemcitabine: a multicenter phase II study by the Greek Cooperative Group for Pancreatic Cancer. *Ann Oncol* 14:388-394, 2003.
44. Rocha Lima CM, Savarese D, Bruckner H, et al. Irinotecan plus gemcitabine induces both radiographic and CA19-9 tumor marker responses in patients with previously untreated advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 20:1182-1191, 2002.
45. Shepard LC, Levy DE, Berlin JD, et al. Phase II study of gemcitabine in combination with docetaxel in patients with advanced pancreatic carcinoma (E1298). A trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Oncology* 66:303-309, 2004.
46. Schneider BP, Ganjoo KN, Seitz OE, et al. Phase II study of gemcitabine plus docetaxel in advanced pancreatic cancer: a Hoosier Oncology Group study. *Oncology* 65:218-223, 2003.
47. Ryan DP, Kulke MH, Fuchs CS, et al. A phase II study of gemcitabine and docetaxel in patients with metastatic pancreatic carcinoma. *Cancer* 94:97-103, 2002.
48. Cascinu S, Labianca R, Catalano V, et al. Weekly gemcitabine and cisplatin chemotherapy: a well-tolerated but ineffective chemotherapeutic regimen in advanced pancreatic cancer patients. A report from the Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GESCAD). *Ann Oncol* 14:205-208, 2003.
49. Philip PA, Zalupski MM, Vaitkevics VK, et al. Phase II study of gemcitabine and cisplatin in the treatment of patients with advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 92:569-577, 2001.
50. Neri B, Cini G, Doni L, et al. Weekly gemcitabine plus epirubicin as effective chemotherapy for advanced pancreatic cancer: a multicenter phase II study. *Br J Cancer* 87:497-501, 2002.
51. Ianniello GP, Orditura M, Rossi A, et al. Gemcitabine plus epirubicin in advanced pancreatic cancer: a phase II multicenter trial. *Oncol Reports* 8:1111-1115, 2001.
52. Kralidis E, Aebi S, Friess H, et al. Activity of raltitrexed and gemcitabine in advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol* 14:574-579, 2003.
53. Tomao S, Romiti A, Massidda B, et al. A phase II study of gemcitabine and tamoxifen in advanced pancreatic cancer. *Anticancer Res* 22:2361-2364, 2002.
54. Corrie P, Mayer A, Shaw J, et al. Phase II study to evaluate combining gemcitabine with flutamide in advanced pancreatic cancer patients. *Br J Cancer* 87:716-719, 2002.
55. Rachamalla R, Malamud S, Grossbard ML, et al. Phase I dose-finding study of biweekly irinotecan in combination with fixed doses of 5-fluorouracil/leucovorin, gemcitabine and cisplatin (G-FLIP) in patients with advanced pancreatic cancer or other solid tumors. *Anti-Cancer Drugs* 15:211-217, 2004.
56. Kozuch P, Grossbard ML, Barzdins A, et al. Irinotecan combined with gemcitabine, 5-fluorouracil, leucovorin, and cisplatin (G-FLIP) is an effective and non cross-resistant treatment for chemotherapy refractory metastatic pancreatic cancer. *Oncologist* 6:488-495, 2001.
57. Novarino A, Chiappino I, Bertelli GF, et al. Phase II study of cisplatin, gemcitabine and 5-fluorouracil in advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol* 15:474-477, 2004.
58. El-Rayes BF, Zalupski MM, Shields AF, et al. Phase II study of gemcitabine, cisplatin and infusional fluorouracil in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 21:2920-2925, 2003.
59. Petty RD, Nicolson MC, Skaria S, et al. A phase II study of mitomycin-C, cisplatin and protracted infusional 5-fluorouracil in advanced pancreatic carcinoma: efficacy and low toxicity. *Ann Oncol* 14:1100-1105, 2003.
60. Colucci G, Guiliani F, Gebbia V, et al. Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: a prospective, randomised phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale. *Cancer* 94:902-910, 2002.
61. Tempero M, Plunkett W, Ruiz van Haperen V, et al. Randomised phase II comparison of dose-intense gemcitabine: thirty-minute infusion and fixed dose rate infusion in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 21:3402-3408, 2003.
62. Hruban RH, Goggins M, Parsons J, et al. Progression model for pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 6:2969-2972, 2000.
63. Bos JL. Ras oncogenes in human cancer: a review. *Cancer Res* 49:4682-4689, 1989.
64. Almuoguerria L, Shibata D, Forrester K, et al. Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant c-k-ras genes. *Cell* 53:549-554, 1988.
65. Caldas C, Hahn SA, da Costa LT, et al. Frequent somatic mutations and homozygous deletions of the p16 (MTS1) gene in pancreatic adenocarcinoma. *Nat Genetics* 8:27-32, 1994.
66. Schutte M, Hruban RH, Geradts J, et al. Abrogation of the Rb/p16 tumor-suppressive pathway in virtually all pancreatic carcinomas. *Cancer Res* 57:3126-3130, 1997.
67. Hahn SA, Schutte M, Hoque ATMS, et al. DPC4, a candidate tumor-suppressor gene at 18q21.1. *Science* 271:350-353, 1996.
68. Su GH, Hilgers W, Shehker MC, et al. Alterations in pancreatic, biliary, and breast carcinomas support MKK4 as a genetically targeted tumor-suppressor gene. *Cancer Res* 58:2339-2342, 1998.
69. Goggins M, Hruban RH, Kern SE. BRCA 2 is inactivated late in the development of pancreatic intra-epithelial neoplasia: evidence and implications. *Am J Pathol* 156:1767-1771, 2000.
70. Korc M. Role of growth factors in pancreatic cancers. *Surg Oncol Clin N Am* 7:25-41, 1998.
71. Luo J, Guo P, Matsuda K, et al. Pancreatic cancer cell-derived vascular endothelial growth factor is biologically active in vitro and enhances tumorigenicity in vivo. *Int J Cancer* 92:361-369, 2001.
72. Shi Q, Le X, Peng Z, et al. Constitutive Sp1 activity is essential for differential transcriptional expression of vascular endothelial growth factor in human pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res* 61:4143-4154, 2001.
73. Yamanaka Y, Freiss H, Buckler M, et al. Overexpression of acidic and basic fibroblast growth factors in human pancreatic cancer correlates with advanced tumor stage. *Cancer Res* 53:5289-5296, 1993.
74. Kleeff J, Ishiwata T, Freiss H, et al. The TGF- signalling inhibitor Smad7 enhances tumorigenicity in pancreatic cancer. *Oncogene* 18:5363-5372, 1999.
75. Watanabe N, Tsuji N, Koboyashi D, et al. Endogenous tumor necrosis factor functions as a resistant factor against hyperthermic cytotoxicity in pancreatic carcinoma cells via enhancement of the heat shock element-binding activity of heat shock factor 1. *Chemotherapy* 43:406-414, 1997.
76. Blanchard JA 2nd, Barve S, Joshi-Barve S, et al. Cytokine production by CAPAN-1 and CAPAN-2 cell lines. *Dig Dis Sci* 45:927-932, 2000.
77. Saito K, Ishikura H, Kishimoto T, et al. Interleukin-6 produced by pancreatic carcinoma cells enhances humoral immune responses against tumor cells: a possible event in tumor regression. *Int J Cancer* 75:284-289, 1998.
78. Shi Q, Abbruzzese J, Huang S, et al. Constitutive and inducible interleukin-8 expression by hypoxia and acidosis renders human pancreatic cancer cells more tumorigenic and metastatic. *Clin Cancer Res* 5:3711-3721, 1999.
79. Kato K, Cox AD, Hisaka MM, et al. Isoprenoid addition to ras protein is the critical modification for its membrane association and transforming activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:6403-6407, 1992.
80. Manne V, Roberts D, Tobin A, et al. Identification and preliminary characterization of protein-cysteine farnesyltransferase. *Proc Natl Acad Sci USA*; 87:7541-7545, 1990.
81. Van Cutsem E, Van de Velde H, Karasek P, et al. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 22:1430-1438, 2004.
82. Reuter CWM, Morgan MA, Bergman L. Targeting Ras signalling pathway: a rational, mechanism-based treatment for hematologic malignancies. *Blood* 96:1655-1699, 2000.
83. Cox AD, Der CJ. Farnesyltransferase inhibitors and cancer treatment: targeting simply Ras. *Biochim Biophys Acta* 1333:F51-F71, 1997.
84. Adjei AA. Protein farnesyltransferase as a target for the development of anticancer agents. *Drugs of the Future* 25:1069-1079, 2000.
85. Lebowitz PF, Prendergast GC. Non-Ras targets of farnesyltransferase inhibitors: focus on Rho. *Oncogene* 17:1439-1445, 1998.
86. Ashar HR, James L, Gray K, et al. FTIs block the farnesylation of CENP-E and CENP-F and alter the association of CENP-E with the microtubules. *J Biol Chem* 275:30451-30457, 2000.
87. Jiang K, Coppola D, Crespo NO, et al. The phosphoinositide 3-OH kinase Akt2 pathway as a critical target for farnesyltransferase inhibitor-induced apoptosis. *Mol Cell Biol* 20:139-148, 2000.
88. Bramhall SR, Rosemurgy A, Brown PD, et al. Marimastat as first-line therapy for patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 19:3447-3455, 2001.
89. Bramhall SR, Schulz J, Nemnaitis J, et al. A double-blind placebo-controlled, randomized study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first-line therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 87:161-167, 2002.
90. Moore MJ, Hamm J, Dancy J, et al. Comparison of gemcitabine versus matrix metalloproteinase inhibitor BAY 12-9566 in patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the pancreas: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 21:3296-3302, 2003.
91. Hess KR, Abbruzzese JL. Editorial: Matrix metalloproteinase inhibition of pancreatic cancer: matching mechanism of action to clinical trial design. *J Clin Oncol* 19:3445-3446, 2001.



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 30 de noviembre 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 - Tratamiento Quirúrgico de la Colitis Ulcerativa Crónica Inespecífica. Experiencia en un Servicio de Cirugía Colorrectal



Paul Martínez Hernández-Magro, Columnista Experto de SIIC
Institución: Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México DF, México

El tratamiento de la colitis ulcerativa depende de la fase clínica de la enfermedad. El objetivo del estudio es evaluar las indicaciones quirúrgicas y resultados mediatos y a largo plazo. *Material y métodos:* Estudio retrospectivo, descriptivo y transversal. Se revisaron los expedientes de pacientes sometidos a cirugía por colitis ulcerativa crónica inespecífica en nuestro servicio en el período de marzo de 1996 a marzo de 2004. *Resultados:* Fueron 39 pacientes, 17 masculinos y 22 femeninos, edad de 21 a 72 años. La principal indicación fue falta de respuesta al tratamiento médico (58.9%). Los procedimientos quirúrgicos realizados fueron: colectomía subtotal, 1 paciente; proctocolectomía interesfintérica con ileostomía terminal, 10; proctectomía interesfintérica con ileostomía terminal, 6; anastomosis ileorrectal, 3 pacientes; proctocolectomía con reservorio ileoanal en "J", 13, y proctectomía con reservorio ileoanal en "J", 6 pacientes. Se presentaron complicaciones menores en 8 pacientes, la mayoría tratadas médicamente. El seguimiento fue de hasta 8 años. *Conclusiones:* La colitis ulcerativa tiene indicaciones quirúrgicas precisas y se recomienda consulta quirúrgica temprana. El reservorio ileoanal es considerado el procedimiento estándar, erradica la enfermedad, impide el desarrollo de neoplasias colorrectales y de manifestaciones extracolónicas permanentes y preserva la continencia.



Artículo completo: www.siic.info/trabajosdistinguidos/gastroenterologia/103/108.htm
Extensión aproximada: 10 páginas

b - Nuevos Marcadores Microbiológicos de la Hepatitis C



Juan Carlos Rodríguez Díaz, Columnista Experto de SIIC
Institución: Sección de Microbiología, Hospital General Universitario de Elche, Elche, España

La hepatitis C es un importante problema de salud pública, ya que afecta al 2% de la población mundial. Las nuevas técnicas microbiológicas basadas en la biología molecular proporcionan herramientas muy útiles para mejorar el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de esta enfermedad. En esta revisión se exponen los últimos avances de estas técnicas, haciendo hincapié en la importancia de la genotipificación de las cuasiespecies virales y de la detección viral mediante la búsqueda del antígeno del core y del ARN viral, así como en la utilidad de la secuenciación en la detección de resistencia a fármacos y en el estudio de la epidemiología del virus.



Artículo completo: www.siic.info/trabajosdistinguidos/gastroenterologia/103/109.htm
Extensión aproximada: 7 páginas

c - *Helicobacter pylori*, Dolor Torácico y Sistema Nervioso Autónomo

Jacek Budzynski, Columnista Experto de SIIC

Institución: Department of Gastroenterology, Vascular Diseases and Internal Medicine, Nicolaus Copernicus University in Torun, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Bydgoszcz, Polonia

El papel de la infección por *Helicobacter pylori* en las enfermedades gástricas está bien documentado, pero se debate aún su importancia en la patogenia de las enfermedades esofágicas y algunos trastornos fuera del tubo digestivo. Este artículo intenta revisar cierta información nueva relativa a la influencia de *Helicobacter pylori* sobre la actividad del sistema nervioso autónomo (SNA) como mecanismo de acción indirecta sobre el tubo digestivo y el sistema circulatorio. El efecto de *Helicobacter pylori* sobre el SNA puede ser el resultado de un efecto neurotóxico directo, la activación de procesos inflamatorios en los nervios, una deficiencia de microelementos y la estimulación inducida por los síntomas originados en los sistemas digestivo y circulatorio. El desequilibrio del SNA en los pacientes que presentan una infección por *Helicobacter pylori* puede afectar la motilidad esofágica, el grado del reflujo del contenido gástrico en el esófago, la evacuación gástrica, la acidez del jugo gástrico y el flujo sanguíneo de la mucosa. Estos trastornos provocan dispepsia, pirosis y dolor torácico. Este último requiere especial atención, debido a un resultado fatal potencial cuando el diagnóstico es erróneo. Puede ser difícil determinar el origen del dolor torácico, el que además puede ser multifactorial. Se deben tener en cuenta los trastornos esofágicos y cardíacos, así como las interrelaciones entre estos órganos, que dependen de los factores de riesgo en común para las enfermedades, reflejos vagales, una disminución del umbral para el dolor y los efectos adversos de los fármacos utilizados en el tratamiento de la angina de pecho.



Artículo completo: www.siic.info/trabajosdistinguidos/gastroenterologia/103/110.htm
Extensión aproximada: 12 páginas

d - Manejo Terapéutico de la Infección Crónica por Virus de la Hepatitis C

Nicolás García González, Columnista Experto de SIIC

Institución: Clínica Universitaria, Universidad de Navarra, Pamplona, España

En las últimas cuatro décadas se produjeron indudables avances en el tratamiento de la hepatitis crónica por virus C, que permitieron al menos triplicar las tasas de respuesta sostenida. A pesar de ello, son numerosos los interrogantes aún sin despejar. En este artículo se revisa someramente el estado actual del tratamiento de la infección crónica por virus C, con especial alusión a cuestiones debatidas, como la selección de los candidatos a recibir tratamiento médico, el tratamiento de situaciones especiales como la coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana o la hepatitis postrasplante y el papel del tratamiento en la prevención de complicaciones.



Artículo completo: www.siic.info/trabajosdistinguidos/gastroenterologia/103/111.htm
Extensión aproximada: 6 páginas