

ASPECTOS CLINICOS Y TERAPEUTICOS DE LA HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA

Valencia, España

La hemocromatosis hereditaria es una enfermedad relativamente frecuente que se transmite en forma autosómica recesiva. Los estudios genéticos y bioquímicos permiten efectuar el diagnóstico preciso.

Medicina Clínica Barcelona 118(3):103-110, 2002

Autor:

Pérez Aguilar F

Institución/es participante/s en la investigación:

Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

Título original:

[Hemocromatosis Hereditaria: Consideraciones Fisiopatológicas, Clínicas y Terapéuticas]

Título en castellano:

Hemocromatosis Hereditaria: Consideraciones Fisiopatológicas, Clínicas y Terapéuticas

Definición

La hemocromatosis hereditaria (HH) es una enfermedad de transmisión autosómica recesiva que afecta a 1 de cada 200 a 400 personas de origen nórdico o céltico. Se caracteriza por el aumento de la absorción intestinal de hierro que se deposita en diversos órganos originando daño tisular con fibrosis e insuficiencia parenquimatosa. Los órganos afectados con mayor frecuencia son el hígado, páncreas y corazón. Recientemente se identificó el gen responsable, *HFE*, de la mayoría de los casos de HH.

Genética

El 75% de los pacientes con HH tiene el alelo HLA-A3 del sistema mayor de histocompatibilidad. Inicialmente se identificaron 2 mutaciones en el gen *HFE*: la C282Y, presente en forma homocigota en el 82% de los pacientes y en el 4% de los heterocigotas, y la H63D. Sin embargo, un 8% a 10% de los pacientes con fenotipo típico de HH no es portador de ninguna de las mutaciones mencionadas.

Fisiopatología

La ingesta diaria normal de hierro es de 10 mg a 30 mg, de los cuales se absorbe 1 mg. En cambio, en pacientes con HH la absorción diaria de hierro puede ser de 3 mg a 6 mg. El hierro de la dieta, señala el experto, está en forma de hierro hem y de hierro no hem. El primero proviene de la hemoglobina o mioglobina y se absorbe mejor que el hierro no hem. Las carnes y pescados presentan un 30% a 60% de hierro hem y los vegetales, cereales y frutas sólo tienen hierro no hem. Las sales de hierro férrico (Fe³) son relativamente insolubles cuando el pH es superior a 3.

En cambio, el hierro ferroso (Fe²) es soluble aun a pH 8.

La transferrina, los receptores de transferrina (TfR) y la ferritina son proteínas esenciales en el metabolismo del hierro.

El hierro que se absorbe se distribuye en tres compartimientos: hemoglobina, de transporte (unido a la transferrina) y el hierro de depósito acoplado a la ferritina o hemosiderina. En condiciones normales, está ocupado el 30% de los sitios de acoplamiento de la transferrina. La ferritina alberga hierro soluble, mientras que la hemosiderina almacena hierro no soluble fundamentalmente en el sistema retículo endotelial. Una tercera parte del hierro almacenado se encuentra normalmente en el hígado, esencialmente en forma de ferritina.

El hierro transportado en la sangre por la transferrina se acopla a los TfR y el complejo de hierro, transferrina y receptor es endocitado. En las vesículas endosómicas se liberan los iones férricos en el citoplasma de la célula, donde quedan a disponibilidad para los requerimientos metabólicos o almacenamiento en forma de ferritina. La producción de TfR está regulada por proteínas reguladoras (IRP) que se unen al elemento de respuesta del hierro o IRE, situado en una región específica del ARN mensajero. De esta manera, la mayor o menor producción de TfR varía según haya deficiencia o exceso

de hierro, respectivamente.

En cuanto a la HH, se desconoce el mecanismo exacto por el cual se absorbe más hierro, dado que el TfR no participa en la captación luminal de hierro sino en el pasaje del mismo desde las células del duodeno y del yeyuno al plasma y viceversa.

Diagnóstico

Entre las determinaciones plasmáticas, el índice de saturación de la transferrina (IST) constituye la alteración más temprana de la HH, siendo más sensible que la medición de la ferritina. Aunque el nivel de sospecha difiere según los grupos, en general se considera que un IST por encima del 45% en varones y superior al 40% en mujeres permite identificar casi todos los pacientes homocigotas.

La ferritina sérica varía con el sexo y la edad y es un buen reflejo del hierro en el organismo. Aunque se trata de una determinación sensible no es lo suficientemente específica.

Además, no se eleva hasta que el aumento de los depósitos sea muy neto, lo cual ocurre después de las primeras décadas de la vida.

Valores superiores a los 300 ng/ml en varones y 200 ng/ml en mujeres sugieren el diagnóstico de HH; cuando superan los 1• 000 ng/ml está indicada la biopsia hepática. La ferritina puede estar aumentada en la hepatopatía alcohólica, hepatitis virales, esteatohepatitis no alcohólica, neoplasias y artritis reumatoidea. La sideremia carece de sensibilidad y especificidad.

El estudio genético está indicado para confirmar el diagnóstico de presunta HH. Sólo la C282Y en forma homocigota y el genotipo heterocigota C282Y/H63D son indicadores de HH. El estudio genético también es útil para detectar mutaciones en familiares de pacientes con HH; en cambio, no lo es en el rastreo poblacional debido a que hay casos de HH sin las mutaciones características y, a la vez, existen otras mutaciones que no son causa de sobrecarga férrica. En la porfiria cutánea tarda y en la esteatohepatitis no alcohólica también pueden detectarse las mutaciones de la HH.

La biopsia hepática permite determinar el nivel de fibrosis y la presencia de cirrosis y esteatosis. En pacientes con cirrosis, la sobrevida es inferior aun con el tratamiento con flebotomías.

Asimismo, el riesgo de hepatocarcinoma se incrementa considerablemente. La concentración de hierro en hígado ($\gamma\text{mol/g}$) se valora por espectrometría atómica y permite calcular, junto con la edad del enfermo, el índice de hierro hepático (IHH).

Un IHH superior a 1.9 indica HH homocigota, aunque el 10% de los pacientes con HH tiene un IHH por debajo de ese umbral. En enfermos heterocigotas y en las formas secundarias de hemosiderosis hepática, el IHH habitualmente es inferior a 1.5.

En presencia de cirrosis, la ferritina, IST e IHH pierden especificidad.

El hierro acumulado en el organismo puede ser mínimo (1.5 g), como ocurre en la porfiria cutánea tarda; moderado (2.5 g), tal como se observa en las hepatopatías crónicas, enfermedades hemolíticas, porfiria, etc; o importante (más de 5 g). La presencia de 5 g a 10 g es causa de cirrosis, especialmente en pacientes con otros factores de riesgo como alcoholismo. En la HH el depósito de hierro ocurre a nivel de los hepatocitos, mientras que el hierro proveniente de transfusiones, suplementos dietéticos, hemólisis y hemodiálisis se almacena en las células de Kupffer. A nivel molecular, el hierro celular puede estar acoplado a la ferritina o en gránulos de hemosiderina. La resonancia magnética puede ser útil para la medición de la cantidad de hierro en el hígado.

Manifestaciones clínicas

La HH clásica suele aparecer hacia la quinta década de la vida; existe una forma más grave y menos frecuente, con manifestaciones predominantemente cardíacas, que puede surgir en forma más precoz. La enfermedad afecta esencialmente a los hombres, ya que en las mujeres las pérdidas menstruales reducen la posibilidad de acumulación de hierro. La astenia es un síntoma inicial característico.

El hígado es el órgano que se compromete más rápidamente; sin embargo, la insuficiencia hepática sólo ocurre en etapas muy avanzadas de la enfermedad. En aproximadamente el 30% de los pacientes puede desarrollarse hepatocarcinoma. La prevalencia de infección por virus B y C de hepatitis es mayor en individuos con HH. El 70% de los sujetos presenta hiperpigmentación cutánea en las fases avanzadas de la patología. En el 40% de los enfermos con cirrosis hay diabetes.

La alteración de la función de la hipófisis anterior por acumulación de hierro ocasiona disminución de la hormona luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH) con descenso de testosterona.

En el 25% al 50% de los individuos hay artropatía por depósito de cristales de pirofosfato de calcio, la cual puede ser la primera manifestación de la HH. En el 30% de los pacientes hay miocardiopatía que se manifiesta con insuficiencia y arritmias ventriculares o supraventriculares. La ecografía es un estudio útil para diagnosticar compromiso cardíaco. En un 3% a 10% de los casos, los síntomas atribuibles a miocardiopatía constituyen la forma de presentación de la HH.

Pronóstico

Los pacientes no tratados tienen índices de supervivencia a los 5 y 10 años del diagnóstico del 18% y del 6%. Si se inician las flebotomías antes del desarrollo de cirrosis, diabetes o miocardiopatía, la sobrevida es casi similar a la de la población general. Niederau y colaboradores, en cambio, encontraron cifras más bajas que las esperables. Las flebotomías mejoran la disfunción cardíaca, la intolerancia a la glucosa, la hepatomegalia y la hiperpigmentación cutánea. En forma opuesta, la artritis y el hipogonadismo no suelen mejorar con el tratamiento.

Tratamiento

Una vez confirmado el diagnóstico, señala el experto, se deben comenzar las flebotomías, un tratamiento económico, sencillo y eficaz que detiene la progresión de la HH y mejora el pronóstico.

Al inicio deben ser semanales, con extracción de 500 ml de sangre entera, lo cual equivale a 250 mg de hierro. La concentración de hemoglobina y de hierro sérico debe verificarse semanalmente.

Cada 2 a 3 meses debe valorarse el IST y la ferritina. Las flebotomías se mantienen hasta que se limite la eritropoyesis de hierro, que se refleja en un fracaso en la recuperación de los valores de hemoglobina y hematocrito antes de la siguiente flebotomía. La hemoglobina debe ser inferior a 11, el IST estar por debajo del 50% y la ferritina debe ser inferior a 50 ng/ml.

No es necesario que el paciente llegue a estar anémico o a presentar deficiencia de hierro. Por lo general, es suficiente continuar con las flebotomías cada 2 a 3 meses durante toda la vida.

La dexferroxamina, un agente quelante, puede ser eficaz en dosis de 10 mg a 20 mg diarios por vía subcutánea o intramuscular. Es especialmente útil en pacientes con anemia, hipoproteinemia o insuficiencia cardíaca grave que contraindican las flebotomías.

En cirrosis hepática avanzada puede estar indicado el trasplante hepático ortotópico. Sin embargo, la sobrevida de estos pacientes es sustancialmente menor que la de individuos sometidos a trasplante de hígado por otros motivos.

Rastreo familiar y poblacional

Actualmente no se conoce con exactitud el riesgo de desarrollar HH clínica en sujetos homocigotas para C282Y asintomáticos, por lo que no se ha definido la actitud a seguir en estos casos.

El rastreo poblacional es una estrategia pertinente, dado que la HH es una enfermedad frecuente, potencialmente grave, de largo período asintomático, además de ser tratable. La metodología más útil en el rastreo poblacional es la determinación del IST y de la ferritina. No obstante, señala el autor, los resultados falsos positivos y falsos negativos son comunes.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es la alteración plasmática más precoz en pacientes con hemocromatosis hereditaria?

- A. Elevación del índice de saturación de la transferrina (IST)*
- B. Nivel de ferritina.*
- C. Concentración de hemoglobina.*
- D. Sideremia.*

Respuesta Correcta

ANALIZAN LOS FACTORES QUE INTERVIENEN EN LA EVOLUCION DE LA INFECCION POR VIRUS C DE HEPATITIS

Baltimore, EE.UU.

La frecuencia y persistencia de infección por el virus C de hepatitis en adictos a drogas intravenosas, es alarmante. La inmunidad adquirida podría evitar la persistencia y el hecho reafirma la necesidad de evaluar la utilidad de la vacunación.

The Lancet 359: 1478-1483, 2002

Autores:

Mehta SH, Cox A, Hoover DR y colaboradores.

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Epidemiology, John Hopkins School of Public Health, Baltimore, EE.UU.

Título original:

[Protection against persistence of hepatitis C]

Título en castellano:

Protección frente a la Persistencia de Hepatitis C

Introducción

La infección por virus C de hepatitis (HCV) es sumamente prevalente en todo el mundo. Se estima que aproximadamente el 85% de las personas infectadas desarrolla infección persistente que puede evolucionar a cirrosis y carcinoma hepatocelular. El tratamiento con ribavirina e interferón α se asocia con un índice de respuesta sostenida de alrededor del 40%, y esta tasa puede incrementarse durante la próxima década con la aparición de nuevas terapias. Sin embargo, estas y otras drogas son demasiado costosas para ser usadas en países en vías de desarrollo por lo que puede anticiparse que la cirrosis y el cáncer de hígado seguirán siendo problemas importantes de salud pública en estas regiones.

El beneficio de una vacuna se ha cuestionado básicamente en función de las observaciones en animales. En monos, la vacunación o la infección previa no genera inmunidad de protección frente a la reinfección. En el hombre también se ha descrito la reinfección, comentan los autores. Sin embargo, los estudios en monos revelaron que los animales vacunados o infectados en forma previa tenían riesgo significativamente más bajo de persistencia viral y de desarrollo de lesiones graves. La posibilidad de generar una inmunidad similar en el hombre se presenta como una alternativa de gran interés.

En el trabajo se analizan los factores que pueden brindar protección frente a la persistencia de la infección, en una cohorte de adictos a drogas intravenosas.

Participantes y métodos

El estudio de sida de Baltimore (ALIVE) incluyó 2• 921 adictos a drogas intravenosas reclutados entre 1988 y 1989 con la finalidad de evaluar la historia natural de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). Los participantes tenían más de 18 años y habían utilizado drogas por vía intravenosa durante los 10 años anteriores al estudio. En el momento del reclutamiento no presentaban sida. Mediante un cuestionario estandarizado se conocieron las características demográficas, sistema de atención médica y hábitos de drogadicción.

En el contexto de dicho estudio, los autores evaluaron 1• 344 personas con serología positiva para HCV en el momento de inclusión que fueron seguidos hasta 1996. En ese año se efectuaron pruebas para la detección de HCV-ARN. Los autores detectaron HCV-RNA en al menos una muestra en 1• 246 individuos y la prueba resultó negativa en 2 determinaciones consecutivas en 98, subgrupo que fue considerado con infección previa (IP).

Excepto uno de estos enfermos, 97 tenían niveles de alanina aminotransferasa inferiores a 50 U/l y viremia indetectable, por lo que fueron considerados como no infectados por HCV. Se estudió también un subgrupo de 164 sujetos con serología inicial negativa: grupo sin IP. El estudio serológico incluyó la detección de anticuerpos mediante enzimoimmunoensayo (ELISA) de segunda o tercera generación e *Inmunoblot*. La viremia se valoró mediante estudio de amplificación con equipos comerciales. Se analizaron muestras hepáticas conservadas para detectar HCV y actividad hepática según el índice Ishak modificado.

Resultados

Los 98 sujetos con IP fueron seguidos, en promedio, 2.14 años mientras que los 164 pacientes sin IP

fueron evaluados 2.35 años en promedio. Los dos grupos fueron semejantes en relación con origen étnico aunque los sujetos sin IP eran más jóvenes y más frecuentemente fueron de sexo masculino, HIV negativos y adictos más activos. Aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa, la ocurrencia de viremia fue inferior en los enfermos con IP en comparación con los inicialmente sin IP (12% versus 21%). El tiempo que transcurrió hasta la infección, detectada durante el seguimiento, fue significativamente mayor en pacientes con IP en comparación con aquellos sin IP, aún después del ajuste según variables de confusión (hábitos de drogadicción).

En sujetos HIV negativos, la frecuencia de persistencia viral del HCV fue inferior en los individuos con IP en comparación con los que adquirieron la infección durante el estudio (33% versus 84%).

En cambio, todos los pacientes HIV positivos (n: 6) en quienes se detectó infección por HCV desarrollaron infección persistente, independientemente de que tuvieran o no IP. Por este motivo, los enfermos HIV positivos fueron excluidos del análisis posterior.

Después del control según edad, sexo y origen étnico, en los sujetos con IP por HCV fue 12 veces menos probable la evolución hacia la infección persistente en comparación con los que presentaron infección reciente. En enfermos HIV negativos, la concentración pico de viremia por HCV fue significativamente más baja en personas con IP en relación con los que adquirieron la infección durante el estudio.

Para descartar la posibilidad de que algunos episodios de viremia fueran reflejo de recrudescencia de una IP, se analizaron muestras hepáticas de 21 pacientes, encontrándose HCV RNA en sólo una de ellas.

Discusión

Los resultados muestran una incidencia alarmante de infección por HCV (21%) y de reinfección (12%) entre adictos a drogas intravenosas, a pesar de las medidas de educación. El fenómeno hace surgir nuevamente el interés por el desarrollo de una vacuna, dicen los autores, interés avalado aún más por la observación de que hubo menos episodios de viremia en las personas con IP en comparación con los sujetos sin IP.

En opinión de los autores, los resultados sugieren que en el hombre, la inmunidad adquirida protege frente a la persistencia de infección, tal como se ha comprobado en monos.

Las recomendaciones de no tratar la infección por HCV en adictos a drogas intravenosas surgen de la suposición de que la reinfección podría disminuir el beneficio del tratamiento pero aún no hay información suficiente en relación con la ocurrencia de reinfección luego de la recuperación asociada con la terapia antiviral. El elevado índice de infección en adictos revela la importancia de considerar todas las posibles formas de prevención y, en este sentido, el desarrollo de una vacuna parece la mejor alternativa para personas de alto riesgo, agregan finalmente los expertos.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es la incidencia de infección por virus C de hepatitis en adictos a drogas intravenosas, según el estudio de Baltimore?

- A. 11%
- B. 65%
- C. 21%
- D. 39%

[Respuesta Correcta](#)

CLINICA Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD ESOFAGICA POR REFLUJO

Buenos Aires, Argentina

La enfermedad por reflujo gastroesofágico es una de las patologías más frecuentes. La posibilidad de evolución a esófago de Barrett y a adenocarcinoma justifica un abordaje particular de los pacientes.

Prensa Médica Argentina 89: 397-404, 2002

Autores:

Zalar AE, Cimino RA, Zannoli RC y Cimino CR

Institución/es participante/s en la investigación:

División Gastroenterología y División Cirugía, Hospital Juan A. Fernández, Buenos Aires, Argentina

Título original:

[Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico y Epitelio de Barrett]

Título en castellano:

Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico y Epitelio de Barrett

Introducción

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es una de las patologías más frecuentes y motiva un enorme número de consultas.

Las complicaciones más importantes están representadas por el esófago de Barrett (EB) y el adenocarcinoma. Esta posible evolución impone un algoritmo de tratamiento y un rastreo especial en estos enfermos.

Etiopatogenia

Los autores recuerdan que, en condiciones normales, existe un gradiente de presión entre el abdomen y el tórax que favorece el reflujo del contenido gástrico al esófago. Este reflujo habitualmente se impide mediante un complejo mecanismo antirreflujo, cuyos principales componentes son el esfínter esofágico inferior (EEI) y el pilar derecho del diafragma.

Asimismo, la reproducción epitelial, el trofismo de la mucosa, la neutralización por la saliva rica en bicarbonato y la depuración que ejerce el peristaltismo esofágico representan mecanismos normales de defensa que contrarrestan el reflujo que pudiera existir.

La existencia de un EEI con menor presión (por debajo de los 6 mm• Hg) y con mayor frecuencia y duración de las relajaciones transitorias favorece el reflujo que, en caso de persistir, induce primero esofagitis y posteriormente displasia.

El epitelio mucoso del esófago distal se lesiona y se destruye y es gradualmente reemplazado por epitelio cilíndrico glandular, más resistente. El proceso de reepitelización se cumple a partir de células basales no diferenciadas y pluripotenciales y culmina con la metaplasia columnar -fúndica (con células parietales y principales), cardial o de transición (acúmulos de glándulas mucosas sin células parietales) o intestinal (epitelio columnar especializado con glándulas mucosas y células calciformes pero sin células parietales y principales).

El último tipo de metaplasia -intestinal- se conoce como EB y es la única que se asocia con mayor riesgo de desarrollo de adenocarcinoma.

Factores fisiopatológicos en el desarrollo de EB

La ERGE y el EB se encuentran estrechamente relacionados con tres situaciones. En primer lugar, se ha visto que los pacientes con EB tienen una presión del EEI en reposo baja y contracciones anormales del cuerpo del esófago que permiten un mayor tiempo de exposición al material de reflujo en comparación con los individuos que presentan reflujo pero no EB. Además, en los enfermos con EB, el EEI es anormal en su longitud o en su presión basal y muy frecuentemente hay hipomotilidad o peristalsis ineficaz con contracciones de baja amplitud en el esófago distal.

La calidad del reflujo es el segundo factor que interviene en el desarrollo de EB. La secreción ácida es nociva para la mucosa esofágica pero no es el único elemento determinante, ya que el EB también puede ocurrir en sujetos sometidos a gastrectomía. Cada vez es mayor la evidencia acerca de la importancia del contenido duodenal y de las sales biliares en el desarrollo de la metaplasia intestinal. De hecho, los

pacientes con reflujo mixto tienen mayor riesgo de desarrollar EB. El reflujo de ácido y bilis y el tiempo de exposición a las sales biliares y a la bilirrubina son significativamente mayores en el EB en comparación con los enfermos con esofagitis sin metaplasia intestinal.

A pH 7, situación difícil de lograr aun con el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP), más del 90% de las sales biliares están en solución y son completamente iónicas. En cambio, con un pH de 3 a 5 se disocian parcialmente y pueden atravesar rápidamente la membrana celular.

Finalmente, el ácido y las sales biliares inducen una mayor expresión de la ciclooxigenasa 2. El aumento progresivo de dicha enzima se relaciona con la gravedad del EB.

Secuencia de evolución histológica

La displasia es una alteración neoplásica limitada sólo al epitelio. La clasificación tradicional -leve, moderada y grave- fue modificada por Riddell y colaboradores, quienes sólo reconocen dos grados: bajo grado o displasia moderada y alto grado o displasia grave. La irritación continua y la inflamación del epitelio intervienen en la progresión de una lesión de bajo grado a una de alto grado y, por último, a adenocarcinoma.

Incidencia

En uno de cada 100 estudios endoscópicos se encuentra EB. La prevalencia, en pacientes con síntomas de reflujo, se estima en un 10% a un 15%. La entidad afecta predominantemente a hombres y su frecuencia aumenta con la edad, especialmente luego de los 40 años.

El adenocarcinoma representa aproximadamente el 10% de los cánceres de esófago y su incidencia aumentó en forma considerable en el transcurso de las últimas décadas, fundamentalmente en el norte de Europa, EE.UU y Argentina. Casi el 90% de estos tumores se desarrolla sobre un EB.

La prevalencia de adenocarcinoma en el EB oscila entre un 10% a un 15%, lo cual representa un riesgo entre 25 y 125 veces más alto en comparación con la población general. La gran mayoría de estos cánceres se diagnostica en una etapa tardía y, por lo general, se asocian con pronóstico desfavorable.

Diagnóstico

Aunque algunos enfermos con EB pueden ser asintomáticos, habitualmente hay antecedente de síntomas compatibles con ERGE, como ardor, pirosis, regurgitaciones y, ocasionalmente, manifestaciones extradigestivas. Sin embargo, los síntomas pueden ser más intensos aun en pacientes con esofagitis pero sin EB.

Tampoco hay correlación entre la longitud de la metaplasia intestinal especializada y la presencia o la duración de los síntomas. Esta falta de concordancia podría atribuirse a la menor sensibilidad al ácido que tiene el EB.

Tradicionalmente sólo se considera EB cuando se observan más de 3 cm de mucosa columnar de tipo intestinal por encima del cardias. Los autores recuerdan que una porción del cardias normalmente está tapizada por epitelio columnar. Actualmente se admite también como EB las lengüetas y los segmentos cortos (de menos de 3 cm) de metaplasia intestinal. La prevalencia de estos segmentos cortos se incrementa con la edad, hasta los 70 años de vida. El diagnóstico correcto requiere la realización de biopsias escalonadas y sistemáticas de la mucosa esofágica con aspecto anormal. En algunas situaciones están indicados estudios adicionales.

La medición del pH esofágico de 24 horas es el método más importante para diagnosticar ERGE. Es altamente específico y sensible. En el EB hay retardo del vaciamiento esofágico y el reflujo es más importante. Por ello, el tiempo de exposición al ácido es mayor que en los sujetos en quienes se comprueba esofagitis sin metaplasia. La manometría esofágica (ME) no tiene suficiente sensibilidad y no influye en la elección del tratamiento ni en el seguimiento de los enfermos con EB. En cambio es útil para evaluar el EEI y comprobar la existencia de trastornos motores que alteran el vaciamiento del esófago. En el EB, la manometría muestra una reducción significativa de la presión del EEI (0 a 10 mm• Hg) en comparación con individuos sanos y en sujetos con esofagitis sin metaplasia. La hipotonía muy marcada del EEI habitualmente se asocia con evolución desfavorable de la ERGE. El estudio radiológico esofagogastroduodenal no es de gran ayuda en el diagnóstico del EB. Cada vez se lo utiliza con menos frecuencia en la detección de una hernia hiatal o de una estenosis. En cambio, puede ser útil en las hernias parahiatales o mixtas y en pacientes que serán reintervenidos. La centellografía con Tc⁹⁹ sirve para valorar la evacuación gástrica, ya que un número importante de pacientes tiene una estenosis pilórica que retarda el vaciamiento gástrico y favorece el reflujo. La ecoendoscopia permitiría distinguir el EB por el mayor grosor de la pared del esófago y es de gran utilidad en el diagnóstico de adenocarcinoma intramucoso.

Seguimiento de los pacientes con EB

Las endoscopias periódicas permiten detectar la progresión de la enfermedad y diagnosticar cáncer en

etapas tempranas, lo cual permite la intervención cuando la curación aún es posible. La longitud de la metaplasia intestinal y la existencia de displasia, o su inexistencia, son elementos importantes a considerar. En los segmentos largos hay más mucosa con riesgo de progresión a displasia y de degeneración maligna. Sin embargo, las biopsias sistemáticas endoscópicas pueden no ser suficientes.

Por este motivo se han buscado otros marcadores que revelen alteraciones biológicas o morfológicas con mayor poder predictivo de riesgo de adenocarcinoma. Las mutaciones en la p53 y la expresión excesiva del factor transformante de crecimiento *alfa* y su receptor son algunos posibles indicadores.

Tratamiento

El tratamiento médico tiene por objetivo aliviar los síntomas y curar la esofagitis. Los IBP deben utilizarse en forma prolongada para evitar la recurrencia, que se produce en casi todos los enfermos que interrumpen el tratamiento. Se considera que la terapia médica es menos eficaz que la cirugía ya que esta última también evita la lesión relacionada con el reflujo alcalino.

El abordaje, en el servicio de los autores, incluye intervención en todos los enfermos con EB y en pacientes con ERGE que no responden favorablemente al tratamiento médico adecuado.

Asimismo, operan a los pacientes con regurgitación y a los individuos jóvenes con marcada hipotonía del EEI, aun cuando la esofagitis sea leve.

El procedimiento quirúrgico antirreflujo más utilizado es la funduplicatura de Nissen que, en la actualidad, se realiza por vía laparoscópica. La intervención se asocia con resultados comparables a los que se obtienen con la cirugía convencional y se logra el control del reflujo en el 90% de los enfermos. El índice de morbilidad es muy bajo y los pacientes pueden reintegrarse al trabajo en forma rápida.

Previo cirugía, algunos grupos sostienen la utilidad de la ME para comprobar la existencia de algún trastorno motor primario que contraíndique la funduplicatura completa de 360° por el riesgo de disfagia posoperatoria grave y persistente. En estos casos, ciertos grupos recomiendan la funduplicatura parcial (procedimiento de Toupet). Sin embargo, las publicaciones más recientes sostienen que los trastornos de la motilidad del esófago no condicionan el tipo de cirugía antirreflujo.

El abordaje médico y quirúrgico tienen una eficacia comprobada para controlar los síntomas pero no logran la regresión del EB ni evitan el desarrollo de displasia o de cáncer. Por lo tanto, los enfermos con EB requerirían ser sometidos a vigilancia endoscópica periódica con estudio anatomopatológico.

En virtud del pronóstico adverso del adenocarcinoma que surge en el EB algunos grupos proponen la ablación endoscópica de la mucosa con metaplasia intestinal para permitir el crecimiento de un nuevo epitelio escamoso. Para ello se han utilizado diversos procedimientos térmicos (electrocoagulación multipolar, láser) y no térmicos (terapia fotodinámica). Sin embargo, aún se requiere mayor investigación para establecer con certeza la utilidad de estas modalidades.

Finalmente, agregan los autores, los pacientes en quienes se comprueba EB con displasia de alto grado, confirmada por una nueva endoscopia y biopsia, o un adenocarcinoma temprano deben ser sometidos a la extirpación del esófago.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de los siguientes factores no interviene en el desarrollo del esófago de Barrett?

A. Reflujo ácido.

B. Alteración del vaciamiento del esófago.

C. Reflujo alcalino.

D. Menor expresión de la ciclooxigenasa 2.

[Respuesta Correcta](#)

DETERMINAN LA IMPORTANCIA DE LA ANGIOGENESIS EN EL EPITELIO DE BARRETT

Helsinki, Finlandia

La neovascularización -y no la erosión- es un hallazgo importante en el epitelio de Barrett, en su evolución maligna a adenocarcinoma y en su capacidad de diseminación sistémica.

Journal of Clinical Oncology 20(13):2971-2979, 2002

Autores:

Auvinen MI, Sihvo EI, Ruohtula T y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Cellular Signalling Group, Division of Biochemistry, Department of Biosciences, Viikki BioCenter, University of Helsinki, Helsinki, Finlandia

Título original:

[Incipient Angiogenesis in Barrett's Epithelium and Lymphangiogenesis in Barrett's Adenocarcinoma]

Título en castellano:

Angiogénesis Incipiente en el Epitelio de Barrett y Linfangiogénesis en el Adenocarcinoma de Barrett

Introducción

El esófago de Barrett (EB) es una patología preneoplásica del esófago inferior en el cual el epitelio escamoso estratificado es reemplazado por un epitelio especializado metaplásico columnar.

La mucosa de Barrett es completamente diferente de la mucosa esofágica normal y puede dar lugar al desarrollo de adenocarcinoma, el cual habitualmente metastatiza por vía linfática.

El EB se diagnostica en el 20% de los pacientes con enfermedad crónica por reflujo gastroesofágico. Los estudios epidemiológicos revelaron que los sujetos con EB tienen entre 30 y 125 veces más riesgo de desarrollar adenocarcinoma, cuya incidencia es de uno cada 100 paciente años. A su vez, el adenocarcinoma del EB es una de las neoplasias que más aumentó en las últimas décadas en los países occidentales. Lamentablemente, el diagnóstico por lo general es tardío y la evolución suele ser desfavorable. Luego de la cirugía, la sobrevida a 5 años es sólo de un 20% a un 30%, aproximadamente.

La formación de nuevos capilares a partir de los preexistentes, angiogénesis, es un fenómeno que ocurre en la progresión del tumor y desde hace tiempo se reconoce la importancia de la revascularización en el crecimiento de los tumores sólidos.

En los cánceres de origen epitelial, los linfáticos son una ruta importante de colonización ganglionar. La linfangiogénesis, el crecimiento de nuevos vasos linfáticos, puede ser también un proceso importante.

La imagen endoscópica típica del EB es una mucosa de color rosado salmón. El borde entre el epitelio normal y el patológico suele verse ardiente. Aunque se ha sugerido que este efecto es consecuencia de la erosión crónica por el ácido gástrico también existe la posibilidad de que esta mucosa "ardiente" refleje angiogénesis precoz, fenómeno que los autores investigan en el trabajo actual.

Pacientes y métodos

Se incluyeron 15 sujetos con displasia de Barrett y adenocarcinoma de esófago. En las muestras se evaluó la expresión de marcadores vasculares por inmunohistoquímica y se efectuó un análisis visual especial que permitió una mejor interpretación tridimensional de las observaciones (*Whole Mount Analysis*).

Resultados

Normalmente, en el esófago no se encuentra epitelio intestinal especializado (epitelio glandular) que se caracteriza por la presencia de células goblet. Con la finalidad de comprobar si la magnitud de la angiogénesis se correlaciona con la presencia de mucosa rosada, se efectuó IHQ con el anticuerpo monoclonal antiEN4 (marcador específico endotelial que se detecta en vasos grandes y pequeños, incluso linfáticos). Los autores recuerdan que la histopatología del EB difiere de la del esófago normal porque, en la primera, los microvasos se extienden no sólo en la submucosa sino también a través de la mucosa. Notablemente, esta última capa no se encontró adelgazada (erosionada) en el EB en comparación con la mucosa normal del esófago.

Los capilares y los microvasos fueron contados separadamente en la mucosa y en la submucosa. La

cantidad promedio de capilares no fue mayor en el EB, pero su densidad fue el doble de la observada en la mucosa normal del esófago. En las muestras de adenocarcinoma de Barrett avanzado, la densidad microvascular fue dos a tres veces más alta que en la mucosa esofágica normal. Sin embargo, el número de capilares permaneció sin cambios. Al utilizar un anticuerpo específico de microvasos humanos se constató que sólo unos pocos vasos preexistentes penetraban en la mucosa, mientras que los vasos nuevos infiltraban el epitelio de Barrett por completo.

El factor de crecimiento endotelial (VEGF)-A, regulador primario de la angiogénesis, se expresó en el EB mientras que su receptor (VEGFR-2) se expresó fuertemente en las células endoteliales de nuevos vasos angiogénicos, particularmente en aquellos vasos que alimentan la mucosa intestinal especializada del EB.

Las metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMP) también están involucradas en la angiogénesis y se comprobó que la MMP-2 se expresaba en mucosa normal del esófago así como en el EB. En cambio, la MMP-9 se expresó más en el EB que en el epitelio esofágico normal.

La maduración vascular puede ser un hallazgo para distinguir entre vasos preexistentes y nuevos. La observación de actina de músculo liso (SMA) puede ser útil en este contexto, señalan los autores. De hecho, la capa muscular de la mucosa mostró una fijación intensa en las muestras de esófago normal, de EB, displasia y adenocarcinoma. Sin embargo, la estructura global de esta capa se vio más fragmentada en el adenocarcinoma de esófago.

Al comparar el patrón de fijación de EN4 (marca todos los vasos) y de SMA (marca la actina de los vasos maduros) fue evidente que los vasos tumorales de reciente formación eran inmaduros y sin SMA. La cuantificación de este fenómeno mostró que los vasos SMA-/EN4+ representaron el 5%, 25% y 40% en EB, en displasia y en adenocarcinoma, respectivamente. En cambio, los vasos de la mucosa normal fueron todos SMA+.

Una característica particular del cáncer de esófago es su diseminación linfática precoz en comparación con otras neoplasias del tracto gastrointestinal. El VEGF-C no se expresó en la mucosa normal del esófago pero su expresión aumentó durante la evolución del EB a displasia y a adenocarcinoma. A su vez, el VEGFR-3 (receptor linfangiogénico) fue mayor, particularmente en la displasia y en el adenocarcinoma. Además, los ganglios linfáticos metastásicos también fueron VEGF-C+ y VEGFR-3+.

Discusión

Según los autores, las observaciones demuestran, como se especulara, que el EB con su característica mucosa "ardiente" no se debe a esofagitis erosiva sino que es consecuencia de angiogénesis incipiente. Ciertos marcadores vasculares pueden ayudar a delimitar el borde de la mucosa alterada y, seguramente, serán de gran valor en la identificación de progresión del EB.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de los siguientes factores no interviene en el desarrollo del esófago de Barrett?

- A. Reflujo ácido.
- B. Alteración del vaciamiento del esófago.
- C. Reflujo alcalino.
- D. Menor expresión de la ciclooxigenasa 2.

[Respuesta Correcta](#)

PROGRAMAS DE RASTREO E INTERVENCION DE CORTA DURACION EN INDIVIDUOS CON CONSUMO EXCESIVO DE ALCOHOL

Copenhague, Dinamarca

Los programas de rastreo e intervención breve a cargo de médicos generalistas en individuos alcohólicos no resultan eficaces.

British Medical Journal 325:870, Oct 2002

Autores:

Beich A, Gannik D, Malterud K

Institución/es participante/s en la investigación:

Central Research Unit and Department of General Practice, University of Copenhagen, Copenhagen, Dinamarca

Título original:

[Screening and Brief Intervention for Excessive Alcohol Use: Qualitative Interview Study of the Experiences of General Practitioners]

Título en castellano:

Rastreo e Intervención Breve en Casos de Consumo Excesivo de Alcohol: Estudio Cualitativo a partir de las Entrevistas con Médicos Generalistas

Introducción

La práctica general es un ámbito ideal para la implementación de programas de detección debido a la frecuencia de la consulta médica. El desarrollo de estos programas es muy útil en casos de abuso de consumo de alcohol, sobre todo si luego se efectúa una breve intervención para modificar el comportamiento. En el presente trabajo fueron entrevistados médicos clínicos que participaron en estudios pragmáticos de efectividad de programas combinados, quienes aportaron sus experiencias y opiniones.

Métodos

En el año 1997, los autores de la presente revisión estudiaron la validez y efectividad de un proyecto de la *Organización Mundial de la Salud* que ayuda a desarrollar estrategias para la implementación de programas de rastreo e intervención breve en los cuidados primarios del consumo excesivo de alcohol. El proyecto, que contó con la participación voluntaria de 39 médicos generalistas provenientes de distintas regiones de Dinamarca, consistió en la implementación de un programa de detección e intervención breve durante 8 semanas. Como método de rastreo se utilizó una prueba de identificación de consumo excesivo de alcohol.

Para la evaluación de las experiencias médicas se eligió el método de la entrevista grupal; para validar los resultados fueron consultados individualmente 5 profesionales con distintos puntos de vista sobre la efectividad del programa. Las entrevistas fueron registradas en audio y las grabaciones evaluadas mediante un software de análisis cualitativo. Fueron entrevistados 24 profesionales seleccionados como representativos de la muestra total en lo que se refiere a edad, sexo, años de práctica profesional y número de pacientes detectados durante el período en estudio.

Resultados

Sorprendidos al encontrar un número muy elevado de jóvenes con alto nivel de consumo alcohólico, los médicos sugirieron que la prevención debe iniciarse más temprano a nivel familiar y en la comunidad. Además, consideraron muy dificultoso el trato con estos individuos, quienes no respondieron el cuestionario con total honestidad. Casi todos los profesionales observaron reacciones negativas de algunos pacientes, como ser inquietud, vergüenza y poca sinceridad en cuanto a su comportamiento frente al alcohol. Pero los individuos que volvieron a realizar la consulta con el médico generalista no fueron interrogados sobre si continuaban bebiendo.

Fueron muchas las dificultades para establecer comunicación con el paciente y generar acuerdo sobre las intervenciones destinadas a reducir el riesgo del consumo de alcohol o para concertar futuras consultas. Los clínicos también se mostraron muy escépticos acerca del efecto de la intervención sobre el comportamiento de los pacientes, lo que se confirmó con la pérdida de interés de los individuos por realizar una nueva consulta médica.

Los profesionales señalaron que no resulta conveniente el desarrollo de programas de rastreo e intervención breve respecto del consumo excesivo de alcohol, aunque sí es adecuado aconsejar a los pacientes. Por un lado, es dificultosa la implementación de estos programas durante el desarrollo normal de la consulta. Por otro, debido al temario impuesto por el programa, los médicos trabajan de modo

distinto al habitual, por lo que deben dejar de lado otras funciones de la práctica general para realizar este tipo de experiencia.

Discusión

Las intervenciones breves que influyen sobre el estilo de vida resultan eficaces en condiciones ideales y para determinados pacientes; pero los estudios demuestran que su implementación en la práctica general no ha dado buenos resultados. A partir de su propia experiencia, los médicos generalistas, participantes voluntarios del presente trabajo, no recomiendan la implementación de programas de detección e intervenciones a corto plazo. Los profesionales encontraron gran dificultad para establecer comunicación con los pacientes, quienes mostraron reticencia para aceptar el consejo médico. También fue cuestionada la utilidad del método en una población con elevado número de jóvenes alcohólicos, dado que muchos individuos afectados no participaron del programa, o una vez detectada su patología no quisieron modificar su comportamiento.

Es probable que los profesionales que formaron parte de esta investigación hayan tenido una intervención mayor en el estilo de vida de los sujetos en estudio que la que habitualmente tienen los médicos clínicos. El carácter general de los resultados puede ser cuestionado, pero no la actitud de los especialistas que formaron parte de la intervención.

Los resultados del presente trabajo destacan el valor de los estudios pragmáticos de programas aparentemente eficaces antes de que sean implementados a gran escala. Asimismo, señalan que la detección e intervención breve puede crear más problemas que soluciones, con resultados poco satisfactorios. Estos programas originan en los profesionales participantes una sensación de comunicación insuficiente y de falta de confianza con el paciente, lo cual no concuerda con la tendencia actual de acercamiento de los médicos generalistas al estilo de vida del individuo.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es la principal dificultad en la implementación de los programas de rastreo e intervención breve de individuos alcohólicos?

- A. Falta de comunicación con los pacientes.*
- B. Poca aceptación del consejo médico.*
- C. Abandono del programa por parte del paciente.*
- D. Todas las anteriores.*

[Respuesta Correcta](#)