

## Novedades distinguidas

Estudios recientemente publicados en prestigiosas revistas internacionales, redactados por los médicos que integran la agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC), brazo periodístico de SIIC. Cada trabajo de Novedades distinguidas ocupa alrededor de media página.

### 11 - Relación entre Apnea Obstructiva del Sueño y Reflujo Extraesofágico

Senior B, Zanation A

**Sleep Medicine Reviews** 9(6):453-458, Dic 2005

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es una enfermedad crónica frecuente que consiste en la repetición de episodios de apnea e hipopnea durante el sueño, a pesar del funcionamiento normal del control respiratorio. Estos episodios se relacionan con el colapso de las vías aéreas superiores durante la inspiración, produciendo asfixia a repetición con el consiguiente despertar.

La AOS provoca fluctuaciones en la actividad del sistema nervioso autónomo, la frecuencia cardíaca y la resistencia vascular sistémica y pulmonar y se asocia a una importante morbimortalidad cardiovascular. Los factores de riesgo asociados a esta patología son la obesidad, la edad, el consumo de alcohol, la hipertrofia adenotonsilar, algunas anomalías craneofaciales y el sexo masculino.

El reflujo extraesofágico (REE) también es una patología frecuente y comprende un espectro de condiciones, incluyendo el reflujo gastroesofágico (RGE) y el reflujo laringofaríngeo (RLF). Los síntomas varían desde pirois y regurgitación hasta manifestaciones sutiles como disfonía, tos y disfagia, entre otras. El REE puede causar esofagitis, enfermedad de Barrett, sangrado e incluso adenocarcinoma esofágico y se relaciona con algunas patologías respiratorias. Uno de los mecanismos fisiopatológicos propuestos para esta asociación es la microaspiración de contenido gástrico en la vía aérea, con la resultante obstrucción provocada por el aumento del exudado bronquial. Otras causas posibles son la activación de un reflejo vagal originado en el esófago que produce broncoconstricción, y la inflamación de los tejidos de la hipofaringe, lo que obstruye el tracto aéreo superior. Los factores de riesgo del REE –similares a los de la AOS– son la obesidad, el consumo de alcohol y el sexo masculino.

La frecuencia de RGE nocturno es elevada en los pacientes con AOS (54% al 76%), pero no se demostró todavía una asociación temporal entre ambas entidades, por lo que se desconoce su relación causal directa. Sin embargo, el tratamiento de cualquiera de ellas puede influir en la gravedad del proceso restante.

Si bien todavía no existe una explicación clara del efecto que tiene el tratamiento de la AOS con presión positiva continua en las vías aéreas (CPAP) sobre el REE, una hipótesis señala que la fuerte presión intratorácica negativa generada por la obstrucción de la AOS se transmitiría al esófago, causando menor resistencia al REE y mayor relajación del esfínter esofágico. La efectividad del tratamiento con CPAP para disminuir los síntomas del reflujo podría deberse a la elevación pasiva de la presión intraesofágica y a una posible constricción refleja del esfínter esofágico.

Luego de analizar cuatro investigaciones anteriores, los autores señalan que la CPAP disminuye la exposición del esófago al pH ácido y mejora la sintomatología del REE tanto en pacientes con AOS como en sujetos sin esta última enfermedad. Un estudio longitudinal reveló que la CPAP parece tener un efecto persistente sobre los síntomas relacionados al RGE.

En el caso inverso, cuando se estudiaron los efectos del tratamiento del REE sobre la AOS, una investigación mostró que la administración de nizatidina (150 mg cada 12 horas, durante un mes) disminuyó en un 50% la cantidad de

despertares de los sujetos con AOS y REE, mientras que los individuos que recibieron placebo no mostraron cambios en los parámetros asociados a la apnea. Sin embargo, el primer grupo no presentó cambios en la saturación de oxígeno. Otro estudio que usó omeprazol (20 mg cada 12 horas durante un mes) y técnicas de modificación de los estilos de vida mostró una reducción del 31% de las apneas y del 25% de las disneas. El último análisis evaluado mostró que luego del tratamiento con pantoprazol (40 mg diarios) los pacientes manifestaron tener menor somnolencia diurna y una atenuación de los síntomas del reflujo, aunque la apnea no disminuyó significativamente.

Los autores concluyen que la evidencia disponible muestra que el tratamiento específico del RGE no disminuye tanto la gravedad sintomatológica de la AOS como en el caso opuesto. Señalan además la necesidad de realizar estudios longitudinales prospectivos que permitan evaluar la asociación causal entre la AOS y el REE, como también investigaciones aleatorizadas, a doble ciego que analicen en profundidad los efectos combinados de los tratamientos de estas entidades.



+ Información adicional en

[www.siicsalud.com/dato/dat047/06228005.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat047/06228005.htm)

### 12 - Asociación entre Consumo de Alimentos y Riesgo de Cáncer Colorrectal

Ravasco P, Camilo M, Marques Vidal P

**Clinical Nutrition** 25(1):14-36, Feb 2006

El cáncer colorrectal (CCR) representa 7.3% a 8.5% de todas las neoplasias malignas en hombres y mujeres, respectivamente. Recientemente se estimó que entre un tercio y la mitad de los cánceres de colon podrían ser evitados con el control de varios factores de riesgo como obesidad, consumo elevado de carnes rojas y alcohol. Además, se demostró que las conductas nutricionales saludables reducen el riesgo de CCR. No obstante, aún se desconoce el efecto particular de cada tipo de alimento sobre el riesgo de CCR. Por ello, los autores realizaron una revisión de todos los estudios prospectivos publicados sobre la relación entre alimentos y CCR.

En total, siete estudios comunicaron el efecto del consumo de cereales. En general, no se halló una relación precisa entre el consumo de cereales y el riesgo de CCR, probablemente debido a la diversidad de cereales y productos de cereales presentados y a diferencias en el procesamiento o fortificación de alimentos.

Sólo un estudio prospectivo –que incluyó diez países europeos– evaluó la relación entre el consumo de frutos secos y semillas y el CCR. Como resultado, no hubo asociación entre mayor consumo de frutos secos y semillas y riesgo de CCR. Sin embargo, en las mujeres se observó una asociación inversa significativa en relación con el consumo más alto.

Dieciocho estudios evaluaron el efecto de los vegetales, solos o asociados con frutas o legumbres. De 15 estudios que analizaron la relación entre el consumo total de vegetales y el riesgo de CCR, 12 no hallaron una asociación significativa y 2 hallaron una relación inversa. Un estudio mostró una posible reducción del CCR debido a la ingestión de legumbres. Los hallazgos generales respecto del efecto del consumo de

vegetales y legumbres específicos son contradictorios. Los vegetales verdes y amarillos no tuvieron efecto sobre el cáncer de colon proximal, pero fueron protectores para el cáncer de sigmoides. Un metaanálisis de los estudios entre 1966 y 1999 mostró un efecto protector del consumo de ajo.

Respecto del consumo de frutas, 14 estudios no hallaron asociación significativa con el riesgo de CCR y dos informaron una asociación positiva en mujeres. Al igual que lo observado en relación con el consumo de vegetales, los datos disponibles sobre el consumo de frutas parecen indicar que un mayor consumo de fruta *per se* podría reducir ligeramente el riesgo de CCR.

El efecto combinado del consumo de vegetales y frutas fue evaluado en seis estudios: tres mostraron efecto sólo en mujeres; uno mostró reducción del riesgo de cáncer de recto, pero no del de colon, y dos estudios no mostraron beneficios. En conjunto, el consumo combinado de frutas y vegetales podría reducir el riesgo de CCR.

El efecto del consumo de carne roja fue evaluado en 20 estudios: 15 no hallaron relación significativa, dos informaron incremento del riesgo de CCR, dos hallaron aumento del riesgo de cáncer de colon pero no del de recto y otro comunicó un efecto deletéreo para el colon distal pero no para el recto o el colon proximal. De todos modos, la mayoría de los riesgos relativos superaban la unidad, lo que sugiere que un elevado consumo de carne roja podría incrementar el riesgo de CCR, probablemente por producción de carcinógenos durante la cocción de la carne.

Los estudios respecto del consumo de carnes blancas no muestran relación con el riesgo de CCR. Además, el consumo de pescado o de mariscos no se asocia con riesgo de CCR, aunque el pescado ahumado o salado podría incrementar el riesgo.

El consumo elevado (diario) de huevos podría aumentar el riesgo de CCR. La relación entre el consumo de lácteos fue analizada en 12 estudios. En general, el consumo de productos lácteos no parece tener efecto significativo sobre el riesgo de CCR. Respecto de las bebidas, los datos disponibles no indican una relación entre el consumo de café o té y el riesgo de CCR.

En conclusión, el consumo de cereales, vegetales y frutas parece tener escaso efecto sobre el riesgo de CCR, aunque el consumo combinado de frutas y vegetales podría reducir el riesgo. La carne roja, la carne procesada, el pescado ahumado o salado y los huevos podrían aumentar el riesgo, pero el consumo de aves y pescados parece tener efecto neutro.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat048/06425022.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat048/06425022.htm)

### 13 - La Biopsia de la Incisura Angular da Información Diagnóstica Util en la Gastritis por *Helicobacter pylori*

Müller H, Talley N, Stolte M y colaboradores

**Pathology Research and Practice** 202(6):405-413, 2006

En los pacientes con gastritis por *Helicobacter pylori* y dispepsia funcional, la realización de una biopsia de la incisura angular brinda información de utilidad diagnóstica.

En el sistema Sydney para la clasificación y estadificación de la gastritis se recomienda la obtención de dos biopsias (del antro y el cuerpo gástrico). Sin embargo, en su actualización, este sistema extendió esta recomendación para incluir la biopsia de la incisura angular. La justificación brindada acerca de esto último es que los máximos grados de atrofia y metaplasia intestinal son hallados en dicha región.

Hasta el momento, esta recomendación no fue investigada en un estudio prospectivo en el que los hallazgos histológicos de las biopsias obtenidas de la incisura fuesen comparados con

los observados en las biopsias del antro y del cuerpo gástrico, para determinar si la metaplasia intestinal y la atrofia son verdaderamente más frecuentes en la incisura que en el resto del estómago. Esto determinó que los autores del presente trabajo investigaran este interrogante dentro del marco de un ensayo aleatorizado sobre el tratamiento de la gastritis por *Helicobacter pylori* en la dispepsia funcional. Además, se investigó si la biopsia adicional de la incisura, recomendada por el sistema Sydney, realmente ampliaba la información diagnóstica.

De cada uno de 328 pacientes con gastritis por *Helicobacter pylori* y dispepsia funcional se obtuvieron biopsias del antro y del cuerpo gástrico y una adicional de la incisura angular. A continuación, un patólogo experto comparó la clasificación y la estadificación de las muestras de acuerdo con el sistema Sydney. La estadificación «leve» se subdividió en «mínima» y «baja», mientras que la metaplasia intestinal fue calificada como «incompleta» o «completa», y como «focal» (pequeño foco de metaplasia dentro del espécimen) o «del área» (metaplasia extensiva). También se evaluó la presencia o ausencia de folículos o agregados linfoides.

Se observó que los especímenes del antro gástrico, el cuerpo y la incisura angular no demostraron diferencias importantes con respecto a la atrofia o a la incidencia de metaplasia intestinal y de tejido linfoide asociado a la mucosa. Sin embargo, cuando las biopsias de la incisura fueron clasificadas histológicamente, se observó que el 58% de ellas contenían mucosa antral, el 18% mostraba mucosa del cuerpo y el 24%, mucosa de la zona intermedia. La mucosa antral en la incisura se asoció con una mayor gravedad de la gastritis, tanto en la incisura como en el antro, con respecto a la presencia de mucosa del cuerpo en dicha zona. La presencia de la primera se asoció con frecuencias de atrofia y metaplasia intestinal de 14% y 20%, respectivamente, mientras que en la presencia de mucosa del cuerpo, los respectivos valores fueron de 2% y 6%. La atrofia y la metaplasia intestinal en el cuerpo gástrico fueron infrecuentes en los pacientes con mucosa antral en la incisura, e inexistentes en aquellos con mucosa del cuerpo en dicha región.

Los resultados del presente trabajo muestran que la biopsia de la incisura angular en los pacientes con gastritis por *Helicobacter pylori* y dispepsia funcional brinda información adicional con respecto a la gravedad de la gastritis esperada en el antro y el cuerpo gástrico. La presencia de mucosa antral en la incisura parece asociarse con un aumento en el riesgo de aparición de atrofia y de metaplasia intestinal.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat049/06727005.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat049/06727005.htm)

### 14 - La Enfermedad de Hirschsprung Predomina entre los Varones

Katchy K, Al Ramadan S, Ziad F y colaboradores

**Annals of Saudi Medicine** 26(3):200-204, May 2006

Los resultados del presente trabajo realizado en Kuwait en pacientes con enfermedad de Hirschsprung (EH) confirman la mayor frecuencia de afección en el sexo masculino y una tasa relativamente alta de compromiso del intestino delgado.

La EH, también conocida como megacolon congénito, es un trastorno caracterizado por la ausencia de células ganglionares entéricas durante un tramo variable a partir del recto. Esto ha sido atribuido a la migración defectuosa o a la destrucción de células precursoras del sistema nervioso entérico. Sus manifestaciones clínicas incluyen la constipación crónica, el pasaje demorado de meconio o la obstrucción intestinal.

A pesar de que la mayoría de los casos son diagnosticados durante el periodo neonatal, un pequeño porcentaje de

pacientes manifiestan los síntomas luego de su primer año de vida o en la adultez. La etiología de la EH es multifactorial y poligénica. Sobre la base de la extensión del compromiso intestinal, la EH se clasifica en aganglioneosis de segmento ultracorto, corto o largo, y total. El criterio diagnóstico de la primera forma resulta controvertido; al respecto, algunos autores reservan este diagnóstico para los casos con elementos clínicos, manométricos y radiológicos de EH en los cuales se observan células ganglionares en la biopsia rectal.

El diagnóstico definitivo de EH se basa en el estudio histopatológico de las biopsias rectales o colónicas. A pesar de que la constipación es la presentación clínica primaria, debe señalarse que sólo del 12% al 17% de los niños con este síntoma presentan la enfermedad. Los estudios radiológicos y de manometría rectal son fundamentales antes de la realización de los procedimientos de biopsia, de manera de reducir la cantidad de éstos que resultan innecesarios. En los países del Golfo Pérsico los índices de cosanguinidad son elevados. El objetivo del presente trabajo fue documentar los aspectos clínicos y patológicos de la EH en Kuwait, un estado árabe del Golfo con una tasa estimada de cosanguinidad del 54%.

Fueron analizadas todas las biopsias rectales y colónicas (n = 268) de los casos de sospecha de EH estudiados en un hospital de Kuwait durante el período comprendido entre 1994 y 2004. Se observó que 102 pacientes (87 de sexo masculino y 15 de sexo femenino) presentaban EH confirmada histológicamente. El 57% eran neonatos, mientras que el 21% eran mayores de 4 meses. El diagnóstico se basó en una biopsia abierta en 11 casos y en biopsias rectales en 91 casos. Nueve pacientes con biopsia abierta habían presentado obstrucción intestinal, enterocolitis necrotizante o perforación. La extensión de la enfermedad fue desconocida en 13 pacientes. Sesenta y siete pacientes varones y 3 de sexo femenino presentaban EH de segmento corto, mientras que 9 mostraban la forma de segmento largo, 2 la de segmento ultracorto y 8, aganglioneosis total. Cinco de estos últimos casos comprometían el intestino delgado. Por otra parte, dos pacientes mostraban aganglioneosis zonal (en la cual, dentro de un colon aganglionar, existe un área con células ganglionares). Seis pacientes presentaban otras anomalías, y en tres pacientes existía una historia familiar de EH. Dos de estos últimos eran hermanos de sexo masculino, hijos de un matrimonio con lazos de cosanguinidad, que presentaban el síndrome de Waardenburg.

Los resultados del presente trabajo indican que en Kuwait la EH tiene un fuerte predominio entre los varones, con una relación 5.8:1. La mayoría de los casos son diagnosticados durante el período neonatal. Además se observó una frecuencia relativamente elevada de compromiso del intestino delgado.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat049/06727006.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat049/06727006.htm)

## 15 - La Asociación entre Diabetes Tipo 2 y Carcinoma Hepatocelular se ve Afectada por la Infección por VHC y los Niveles de Colesterol

Lai M, Hsieh M, Chiu Y, Chen T

Hepatology 43(6):1295-1302, Jun 2006

La diabetes tipo 2 aumenta el riesgo de carcinoma hepatocelular (CHC) en los pacientes que no presentan el virus de la hepatitis C (VHC) o que muestran un nivel elevado de colesterol total en aquellas zonas con alta prevalencia de infección por virus de hepatitis.

La asociación entre diabetes mellitus e incidencia de CHC ha sido corroborada en varios estudios epidemiológicos y moleculares. Sin embargo, aún quedan aspectos por resolver. En primer lugar, debido a que la mayoría de los trabajos fueron llevados a cabo en países occidentales, donde la prevalencia de infección por hepatitis es baja, no podría asegurarse que la asociación entre la diabetes tipo 2 y el CHC también exista en países con una elevada prevalencia de infección por virus de hepatitis.

Se ha sostenido que en dichas regiones, la diabetes tipo 2 desempeña sólo un papel pequeño en la aparición de CHC. Por ejemplo, en un estudio de casos y controles realizado en Taiwán se demostró que la diabetes tipo 2 no se asociaba con el riesgo de CHC.

En segundo lugar, la alta prevalencia de infección por virus de hepatitis también incrementa la posibilidad de una interacción sinérgica entre la presencia de diabetes tipo 2 y la positividad a la hepatitis B que afecte el riesgo de CHC.

En tercer lugar, existe el interrogante de si los cambios metabólicos causados por la diabetes tipo 2 producen esteatosis, necrosis y fibrosis, lo que progresaría hacia una cirrosis criptogénica, con el consiguiente aumento del riesgo de CHC.

Por último, la aparición de CHC también parece estar influida por factores del estilo de vida como el tabaquismo o el consumo de alcohol, por lo que en el análisis deben considerarse estos factores de confusión. El presente estudio fue llevado a cabo con el objeto de determinar si la diabetes mellitus desempeñaba un papel independiente en la aparición de CHC en Taiwán (como se observa en otros países con una baja prevalencia de hepatitis) y si la incidencia de diabetes tipo 2 y cáncer de hígado era influida por la presencia de hepatitis viral o modificada por perfiles lipídicos o factores ambientales.

Además, se investigó si existía una sinergia entre la infección por virus de hepatitis y la diabetes tipo 2 o entre ésta y otros factores con relación a la incidencia de CHC.

Entre 54 979 individuos, los cuales habían participado en un programa previo de pesquisa entre los años 1999 y 2002, fueron identificados 5 732 casos de diabetes tipo 2 sobre la base de los niveles de glucemia en ayunas, y 138 casos de CHC. Se analizó el efecto independiente de la diabetes tipo 2 en la incidencia de CHC y la interacción entre la diabetes tipo 2 y la infección por hepatitis o el perfil lipídico.

Luego de controlar el análisis por la edad, el sexo, la infección por el VHC y por el virus de la hepatitis B, el tabaquismo y el consumo de alcohol, se observó que la asociación entre la diabetes tipo 2 y la incidencia de CHC era modificada por la condición de infección por el VHC y por el nivel de colesterol. Las asociaciones sólo fueron estadísticamente significativas en el caso de la negatividad a la infección por el VHC y la hipercolesterolemia (riesgos relativos de 2.08 y 2.81, respectivamente).

El presente estudio, llevado a cabo en un país con una elevada prevalencia de infección por virus de hepatitis, demostró la existencia de dos factores modificadores en la asociación entre la diabetes tipo 2 y la incidencia de CHC: la infección por el VHC y el nivel de colesterol total. Al respecto, la diabetes aumenta el riesgo de CHC en aquellos pacientes con negatividad a la mencionada infección o en quienes presentan niveles elevados de colesterol total. El importante efecto de la diabetes tipo 2 en el CHC ante la ausencia de infección por virus de hepatitis sugiere que, además del mecanismo causal de la infección por VHC, el mencionado carcinoma es mediado por otros elementos como el factor de crecimiento similar a la insulina. Por su parte, la interacción entre la diabetes tipo 2 y los niveles de colesterol indican que el progreso a través de esta vía podría acelerarse por la elevación de la colesterolemia.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat049/06815007.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat049/06815007.htm)

## 16 - El Tratamiento Contra *Helicobacter pylori* Reduce las Lesiones Gástricas Precancerosas

You W, Brown L, Zhang L y colaboradores

Journal of the National Cancer Institute 98(14):974-983, Jul 2006

El tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* reduce la prevalencia de lesiones gástricas precancerosas y podría disminuir la incidencia de cáncer de estómago, aunque esto último aún debe confirmarse.

El cáncer gástrico es la segunda causa de mortalidad por cáncer en todo el mundo y en el distrito de Linqu, China, produce el 42% de las muertes. En dicha zona, la prevalencia de lesiones gástricas precancerosas es muy elevada y el 67% de los adultos presenta anticuerpos contra *H. pylori*. Esta bacteria se encuentra en la capa mucosa del estómago o adherida a su epitelio y se cree que causa cáncer. En un estudio longitudinal realizado en Linqu se demostró que los riesgos relativos de aparición de cáncer de estómago eran de 104 en los sujetos con displasia moderada a grave, 29 en aquellos con displasia leve o metaplasia intestinal profunda, y 17 en los pacientes con metaplasia intestinal superficial (en todos los casos en comparación con individuos con gastritis superficial o gastritis atrófica crónica). Estos resultados, junto con los datos histopatológicos referidos a los múltiples pasos de la carcinogénesis gástrica, sugieren que las intervenciones que demoran la progresión de las lesiones gástricas precancerosas podrían reducir la incidencia de cáncer de estómago. Los autores del presente trabajo llevaron a cabo un estudio aleatorizado y controlado con placebo acerca del tratamiento único de la infección por *H. pylori*, la administración oral durante un período de 7.3 años de una preparación con vitaminas C y E y selenio o de otra con aceite de ajo, con el objeto de evaluar sus efectos en la prevalencia de las lesiones gástricas precancerosas. En el tratamiento contra *H. pylori* se empleó la combinación de amoxicilina y omeprazol debido a su efectividad y seguridad comprobadas. Las mencionadas vitaminas y el aceite de ajo fueron utilizados debido a que en trabajos anteriores se sugirió que presentaban un efecto protector en cuanto al riesgo de cáncer de estómago.

El estudio incluyó a 3 365 individuos (de edades comprendidas entre los 35 y 64 años) en quienes se realizaron estudios endoscópicos en 1994. Aquellos con serología positiva para *H. pylori* (n = 2 258) fueron asignados en forma aleatoria a recibir amoxicilina y omeprazol durante 2 semanas en 1995 (tratamiento contra *H. pylori*), vitaminas C y E y selenio durante 7.3 años (suplemento vitamínico), extracto y aceite de ajo durante el mismo período de tiempo (suplemento con ajo), o placebo. Por su parte, los pacientes con seronegatividad a *H. pylori* (n = 1 107) recibieron el preparado vitamínico, el de ajo o placebo. Se realizaron nuevas endoscopias entre los años 1999 y 2003, y la prevalencia de lesiones gástricas precancerosas fue determinada por el estudio histopatológico. Al inicio, sólo el 0.18% de los pacientes mostraban mucosa gástrica normal en el estudio endoscópico; los demás presentaban otras categorías histológicas excepto cáncer gástrico.

Se observó que el tratamiento de la infección por *H. pylori* produjo reducciones significativas en la prevalencia combinada de gastritis atrófica crónica grave, metaplasia intestinal, displasia y cáncer de estómago en 1999 (*odds ratio* [OR] de 0.77) y en 2003 (OR de 0.60), y tuvo efectos favorables en la gravedad histopatológica y en la progresión y regresión de las lesiones gástricas precancerosas en 2003. Sin embargo, no redujo la prevalencia combinada de displasia y cáncer gástrico. De todos modos, esta última entidad apareció con menor frecuencia entre los individuos que recibieron dicho tratamiento (1.7%) que en quienes habían recibido placebo (2.4%). Por su parte, no se observaron efectos favorables significativos en los grupos que recibieron los suplementos vitamínicos y de ajo.

Los resultados del presente trabajo demuestran que el tratamiento de la infección por *H. pylori* con amoxicilina y omeprazol produce reducciones significativas en la prevalencia combinada de gastritis atrófica crónica, metaplasia intestinal, displasia y cáncer de estómago, en la gravedad histológica y en la progresión de las lesiones gástricas precancerosas, aunque no disminuye la prevalencia combinada de displasia y cáncer gástrico. Estos efectos no se observan con la terapia con vitaminas o ajo durante 7.3 años.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat050/06901008.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat050/06901008.htm)

## 17 - El Riesgo de Neoplasia Colorrectal es Elevado en Individuos Mayores de 45 Años con Hemorragia Rectal

Du Toit J, Hamilton W, Barraclough K

BMJ 333(7558):69-70, Jul 2006

En el ámbito de la atención primaria, una de cada 10 personas mayores de 45 años con hemorragia rectal de comienzo reciente presenta neoplasia de colon (valor predictivo positivo de 5.7% [3.2%-9.2%] para el cáncer colorrectal y de 4.9% [2.6%-8.4%] para el adenoma). Por lo tanto, deben ofrecerse exámenes complementarios del intestino a todos los pacientes que consultan por hemorragia rectal, y deberían modificarse los lineamientos actuales al respecto.

La hemorragia rectal representa una preocupación para los médicos generalistas, ya que si bien es un síntoma frecuente puede ser causada por cáncer colorrectal. El riesgo de dicha enfermedad entre los pacientes que consultan debido a hemorragia rectal ha sido estudiado muy pocas veces en el contexto de la atención primaria y varía ampliamente (2.4% a 11%), lo que dificulta a los médicos la decisión de solicitar estudios adicionales y referir al paciente al especialista. Los lineamientos actuales en el Reino Unido indican la derivación urgente al especialista de las personas mayores de 40 años con hemorragia rectal de 6 semanas o más de evolución, acompañada de diarrea, o de quienes tienen más de 60 años y consultan por hemorragia rectal de igual duración sin diarrea o síntomas locales.

El presente estudio, de tipo prospectivo, incluyó una cohorte de sujetos residentes en el medio rural, y asistidos habitualmente en un centro de atención primaria del Reino Unido. Dicha población estaba integrada por un total de 2 889 personas.

Durante el lapso de 10 años se evaluaron los individuos de 45 años o mayores, que consultaban al médico generalista debido al comienzo de hemorragia rectal, independientemente de su duración, de la presencia simultánea de diarrea u otros síntomas o de la existencia de posibles causas anales de sangrado. Todos los pacientes fueron examinados mediante sigmoidoscopia rígida o flexible (de acuerdo con la disponibilidad) con enema de bario, o con colonoscopia, para determinar la incidencia de neoplasias colorrectales.

De acuerdo con la aplicación del protocolo establecido se diagnosticaron 15 cánceres colorrectales y 13 adenomas entre los 265 individuos que concurren al médico clínico debido a hemorragia rectal, lo cual se tradujo en una incidencia anual de 8.9 neoplasias por cada 1 000 personas. Solamente 2 pacientes con el síntoma de consulta y diagnóstico de cáncer manifestaron además haber tenido diarrea. Este hecho contrasta con los hallazgos de otros estudios y es importante ya que los lineamientos actuales para la derivación al especialista de los pacientes menores de 60 años especifican la presencia de diarrea junto con la hemorragia rectal.

El valor predictivo positivo de un episodio nuevo de hemorragia rectal correspondió a 5.7% (3.2%-9.2%) para el

cáncer colorrectal y a 4.9% (2.6%-8.4%) para el adenoma. Es decir, en uno de cada 10 pacientes mayores de 45 años se diagnosticó una neoplasia colorrectal.

Los autores comentan que si bien este trabajo incluyó una población pequeña de pacientes, de un único centro de atención rural, posee la ventaja de que todas las personas con hemorragia rectal fueron investigadas y que los datos se recolectaron de manera prospectiva.

En resumen, este estudio prospectivo encontró que la incidencia de neoplasias colorrectales en las personas que consultan al médico generalista debido a hemorragia rectal de comienzo reciente, justifica la realización de estudios diagnósticos y la derivación al especialista, incluso a partir de los 45 años y en ausencia de otros síntomas colorrectales. De acuerdo con estos hallazgos, deberían revisarse las pautas actuales vigentes para el manejo de los pacientes con hemorragia colorrectal.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat050/06919007.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat050/06919007.htm)

## 18 - Estudian las Características Clínicas y la Evolución a Largo Plazo del Esprúe Refractario

Maurino E, Niveloni S, Bai J y colaboradores

Acta Gastroenterológica Latinoamericana 36(1):10-22, Mar 2006

El esprúe refractario (ER) es un trastorno grave relacionado con la enfermedad celíaca (EC), asociado a una elevada tasa de mortalidad.

La EC es una enteropatía autoinmune en la cual se observa intolerancia al gluten, y mejoría o normalización clínica y de las anormalidades mucosas cuando se excluye a éste de la dieta. Por su parte, el ER es una entidad caracterizada por un síndrome de malabsorción y que aparece en los pacientes con enteropatías similares a la EC que no responden a la exclusión del gluten de su alimentación. Los hallazgos clínicos, de laboratorio e inmunopatológicos observados en estos pacientes sugieren que una gran proporción de ellos presentaban EC antes del diagnóstico de ER. En la actualidad, poco se sabe acerca de la evolución de los pacientes con ER en el largo plazo. Esto puede explicarse en parte por la escasa cantidad de casos informados en la literatura médica, los cuales además han sido tratados con diferentes regímenes terapéuticos. Por eso, en el presente trabajo, sus autores buscaron determinar la presentación clínica, las características iniciales y el curso clínico prolongado en una población de pacientes con ER, diagnosticados y tratados a través de un estricto protocolo en un centro de alta complejidad.

El trabajo, de diseño retrospectivo, incluyó a 25 pacientes con diagnóstico de ER entre los años 1987 y 1999. De ellos, 15 eran del sexo femenino, y el promedio de edad fue de 46 años. El diagnóstico de ER se basó en la falta de respuesta a la exclusión del gluten de la dieta en pacientes con una enteropatía similar a la EC. Esta ausencia de respuesta podía ser inicial (ER primario) o posterior (ER secundario).

Entre los individuos estudiados, 13 presentaban ER primario y 12, secundario. De acuerdo con la característica policlonal o monoclonal de los genes *TCR-gamma* en los linfocitos intraepiteliales, se observó que 12 pacientes presentaban ER de tipo I y 13 pacientes, ER de tipo II. Los hallazgos más frecuentes al momento del diagnóstico fueron pérdida de peso ( $n = 25$ ), dolor abdominal ( $n = 20$ ) y fiebre ( $n = 10$ ). Además, los pacientes presentaban niveles disminuidos de hemoglobina y albúmina sérica, bajo índice de masa corporal (IMC), y aumento de la eliminación fecal de alfa<sub>1</sub>-antitripsina. En 16 pacientes (64%) se detectaron úlceras intestinales a través del

estudio endoscópico (duodenoscopia o enteroscopia). La evaluación de la morfología de la mucosa intestinal según la clasificación de Marsh mostró que 13 pacientes presentaban enteropatía de clase IIIc, mientras que en 11 ésta fue IIIb y en 1, IIIa. Entre los pacientes con ER de tipo I o II, no se observaron diferencias significativas en términos de síntomas y resultados de pruebas de laboratorio, aunque los últimos tenían menor IMC. Por su parte, los sujetos con yeyunitis ulcerativa presentaron un menor peso corporal al momento del diagnóstico que aquellos sin úlceras, al igual que menores valores de albúmina sérica. En la mayoría de los pacientes, la evolución inicial de la enfermedad se caracterizó por un marcado deterioro, manifestado por una incapacidad para la realización de las actividades cotidianas. El seguimiento después del diagnóstico fue, en promedio, de 29 meses. La mortalidad general fue del 48% (6 casos de ER tipo I, y 6 casos de tipo II), mientras que la supervivencia a los 3 y 5 años resultó 60% y 56%, respectivamente. Aunque estas tasas no mostraron diferencias entre los pacientes con ER de tipo I o II, se observó que en el segundo grupo las muertes tendían a ocurrir antes que en el primero. Además, en los pacientes con yeyunitis ulcerativa, las tasas de supervivencia fueron menores que en aquellos sin dicha entidad, aunque la diferencia no fue significativa (56% y 50% en los primeros a los 3 y 5 años, respectivamente, y 78% y 66% en los últimos). En los pacientes que sobrevivieron la evolución fue favorable; al respecto, sólo en 2 casos se observó diarrea y en uno un bajo peso corporal.

Los resultados del presente trabajo indican que el ER es una enteropatía asociada con elevada mortalidad, especialmente durante los primeros 3 años posteriores al diagnóstico. Además, no se observan diferencias en la frecuencia de mortalidad entre los casos de tipo I o II de la enfermedad.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat051/06n16012.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat051/06n16012.htm)

## 19 - La Colonografía por TC Tiene Elevada Sensibilidad para Detectar Cáncer Colorrectal

Duff S, Murray D, Mahesh Kumar N y colaboradores

Clinical Radiology 61(11):932-936, Nov 2006

La colonografía por tomografía computarizada (CTC) es una técnica adecuada para la exclusión del diagnóstico de cáncer colorrectal en la población de pacientes a quienes no puede realizarse, o no desean ser sometidos a, colonoscopia o enema de bario. Otros estudios aleatorizados y controlados, actualmente en curso, proporcionarán información acerca de la mejor estrategia de investigación en las personas sintomáticas.

Aunque la colonoscopia y el enema de bario son aún los estudios de referencia para los pacientes con enfermedades del intestino grueso, en algunas situaciones no es posible completar el procedimiento o éste presenta contraindicaciones. La CTC surgió como alternativa para tales casos, aunque su sensibilidad y especificidad se encuentran todavía en evaluación.

Los autores de este trabajo presentan sus conclusiones acerca de la capacidad de la CTC para excluir el diagnóstico de cáncer colorrectal en aquellos individuos sintomáticos en quienes resulta inapropiado emplear técnicas de estudio más invasivas. Paralelamente a la realización de este ensayo, se encuentra en curso otro, multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y controlado, en el cual se compara la sensibilidad de la CTC, la colonoscopia y el enema de bario para detectar la presencia de carcinoma colorrectal en ancianos sintomáticos. Las conclusiones de este último estudio, denominado CIGGAR1, serán presentadas en el futuro.

Durante el trabajo descrito a continuación se incluyeron 123 individuos con edad promedio de 78 años (intervalo de 39 a 95 años), quienes habían consultado debido a cambio del hábito evacuatorio, anemia, dolor abdominal o sangrado rectal; de acuerdo con los criterios de inclusión preestablecidos, ninguno de ellos había podido completar una evaluación satisfactoria mediante métodos convencionales o presentaban contraindicaciones para su realización, por lo que el método de investigación elegido fue la CTC. Los participantes debían recibir seguimiento durante al menos 1 año para considerar excluido el diagnóstico de cáncer colorrectal.

Los autores informan que ningún paciente sufrió complicaciones asociadas con la realización de la CTC. El estudio permitió detectar 7 cánceres colorrectales, hubo 3 casos falsos positivos y 1 falso negativo. La sensibilidad de la CTC para la detección de dicha neoplasia fue 87.5% y su especificidad, 97.1%.

De acuerdo con tales resultados, en la población de edad avanzada con síntomas en el momento de la consulta, la CTC tiene un valor predictivo positivo de 70% y un valor predictivo negativo de 99% para el diagnóstico de cáncer colorrectal.

En la discusión, los investigadores comentan que diversas publicaciones comunicaron que la CTC tiene sensibilidad variable para la detección de lesiones tumorales y pólipos, en especial cuando son de pequeño tamaño. Ello puede deberse a diferencias entre los pacientes estudiados (sintomáticos o no), las técnicas tomográficas empleadas o la experiencia de los radiólogos. El presente trabajo refleja el nivel de experiencia y de entrenamiento indispensables para la realización e interpretación de la colonoscopia virtual.

Por otra parte, se espera que los resultados del estudio CIGGAR1 permitan definir el mejor procedimiento para las personas sintomáticas en quienes puedan emplearse todas las investigaciones de diagnóstico sin limitaciones, y delinear el papel de la CTC como instrumento primario para el diagnóstico o la exclusión del cáncer colorrectal.

Puede concluirse que la CTC representa un método de estudio por imágenes adecuado para la detección del carcinoma rectal en los individuos sintomáticos que no pueden recibir o completar satisfactoriamente la colonoscopia o el enema de bario. El elevado valor predictivo negativo del estudio es sumamente útil para los médicos y la población de pacientes adultos mayores, quienes no requieren ser sometidos a técnicas más invasivas para detectar la presencia de neoplasia.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat051/06d05008htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat051/06d05008htm)

## 20 - Perspectivas del Tratamiento del Cáncer Gástrico Avanzado

Van Cutsem E

European Journal of Cancer Supplements 4(10):14-18, Sep 2006

El tratamiento del cáncer gástrico avanzado (CGA) con la combinación de docetaxel + cisplatino + 5-fluorouracilo (TCF) es superior, en cuanto a sus beneficios, al régimen de cisplatino + 5-fluorouracilo, por lo cual fue aprobado en los EE.UU. y Europa.

Aunque representa un gran avance en el manejo de esa neoplasia, existe la posibilidad de optimizar aun más sus resultados; por ejemplo, estrategias potenciales para mejorar la eficacia y la tolerabilidad podrían basarse en cambios en la dosificación de los agentes, en la sustitución del 5-fluorouracilo (5-FU) por fluoropirimidinas o el cisplatino por oxaliplatino o, incluso, en la adición de agentes biológicos.

Debido a la solidez de los resultados del ensayo TAX 325 y a la aprobación de la combinación de TCF en los EE.UU. y en Europa, dicho plan terapéutico se convirtió en el nuevo régimen de referencia para el tratamiento del CGA. En comparación con la combinación previa de cisplatino y 5-FU, el régimen triple logró prolongar de manera significativa el tiempo hasta la progresión del tumor y la supervivencia general de los pacientes, al duplicar la tasa de supervivencia a los 2 años.

Actualmente, se encuentran en curso numerosos estudios cuyo objetivo es optimizar la eficacia y la seguridad del TCF e investigar la utilización de nuevas combinaciones de fármacos. El presente trabajo constituye una revisión de algunos de los datos disponibles y de las perspectivas en el manejo del CGA.

Una de las opciones para modificar la dosificación, que mostró resultados alentadores sobre la progresión de la enfermedad y, al mismo tiempo, un perfil de toxicidad posiblemente más favorable que el del TCF, es el régimen basado en la administración de docetaxel y capecitabina durante 2 semanas, seguidas de una de descanso.

Otra estrategia en investigación es la combinación de docetaxel con oxaliplatino en lugar de cisplatino. Además de haberse demostrado su efectividad en el tratamiento del CGA, su empleo se fundamenta en la complementariedad de los mecanismos de acción de ambos agentes, la ausencia de resistencia cruzada y su perfil favorable de efectos adversos. Sobre la base de los resultados de estudios preliminares, se inició un ensayo de fase II, de gran tamaño, el estudio GATE, el cual asignará de modo aleatorio 270 enfermos para recibir terapia con uno de los tres regímenes a comparar: docetaxel + oxaliplatino, docetaxel + oxaliplatino + ácido polínico + 5-FU y docetaxel + oxaliplatino + capecitabina. Planes terapéuticos similares se encuentran también en prueba como tratamientos neoadyuvantes.

Por otra parte, el reemplazo del 5-FU por fluoropirimidinas orales parece ser bien tolerado y adecuadamente activo. Diferentes trabajos mostraron que la capecitabina, combinada con cisplatino o con docetaxel, ya sea como tratamiento de primera o de segunda línea, logra tasas de respuesta elevadas y supervivencia general similar o algo mayor que los regímenes de referencia.

El S-1, un nuevo agente, fue combinado con docetaxel y mostró un perfil de seguridad promisorio, además de excelente tasa de control global del tumor. Otro fármaco con potencial para el tratamiento del CGA es el irinotecán.

El agregado de agentes biológicos a los regímenes de quimioterapia representa probablemente la mayor oportunidad para mejorar los resultados de los pacientes con CGA. Existen pocos datos disponibles actualmente sobre su utilización para esa neoplasia, pero numerosos ensayos de fase II evalúan diferentes combinaciones: docetaxel + bevacizumab, docetaxel + oxaliplatino + bevacizumab, docetaxel + cisplatino y sorafenib o docetaxel + imatinib.

En resumen, si bien el régimen TCF se ha convertido en el estándar actual de tratamiento del CGA, existe la posibilidad de optimizar su administración y de mejorar su perfil de seguridad mediante el reemplazo de algunos agentes o la combinación con fármacos biológicos. Se aguardan los datos de estudios adicionales que confirmen los alentadores resultados preliminares.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat051/06d06006.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat051/06d06006.htm)