

Informes SIIC

EL HIGADO GRASO NO ALCOHOLICO PUEDE APARECER EN PACIENTES CON DISFUNCION HIPOTALAMICA E HIPOFISARIA

Estudio longitudinal de cohortes con inclusión de 21 casos

Rochester, Estados Unidos :

La evidencia nueva de que la disfunción hipotalámica o hipofisaria puede estar acompañada de la presencia progresiva de hígado graso no alcohólico tiene implicancias importantes para el manejo de estos pacientes.

Fuente científica:

[**Hepatology** 39(4):909-914, Abr 2004] – aSNC

Autores

Adams L, Feldstein A, Lindor K y colaboradores

Se conoce desde hace varias décadas que la obesidad experimental producida por lesión hipotalámica en varias especies de animales se acompaña uniformemente de daño hepático, que puede progresar en forma ocasional hacia la cirrosis. La obesidad severa también se puede observar en pacientes con alteración hipotalámica secundaria a lesiones estructurales o genéticas. Se ha propuesto que el daño o disfunción hipotalámica en estos pacientes no es sensible al efecto de la leptina, una hormona producida principalmente por los adipocitos. Un fenotipo similar se observa en ratas *fa/fa* y en ratones *db/db*, los que son resistentes a la leptina debido a mutaciones presentes en los receptores. Estos modelos animales desarrollan obesidad, insulinoresistencia e hígado graso. Debido a los fenotipos clínicos similares de la obesidad y de la insulinoresistencia en pacientes con hipopituitarismo y disfunción hipotalámica, los autores formularon la hipótesis de que estos pacientes serían más propensos a desarrollar hígado graso no alcohólico (HGNA), y de acuerdo a su conocimiento, solamente se informaron hasta el momento de dos casos, de los cuales uno fue en Alemania. De esta manera, se buscó examinar en este estudio de cohortes longitudinal la asociación entre HGNA, hipopituitarismo y disfunción hipotalámica, así como determinar los resultados a largo plazo en estos casos. Durante un período de estudio de 12 años, se identificaron 945 pacientes con alguno de estos diagnósticos mediante un índice computarizado, de los cuales 21 presentaron HGNA, diagnosticado a través de biopsia hepática o por infiltración grasa en estudios por imágenes y con enzimas hepáticas anormales. De los 21 casos seleccionados, 14 pertenecieron al género femenino, 19 fueron de raza blanca y dos fueron de origen latino. La edad media al momento de los diagnósticos de HGNA y de enfermedad hipotalamohipofisaria fue de 36 años y 30 años, respectivamente. La causa más común de afectación hipotalámica o hipofisaria fue la presencia de tumores cerebrales, los cuales se hallaron en 15 pacientes, y todos fueron sometidos a resección quirúrgica. Los casos restantes tuvieron hipopituitarismo idiopático, hipofisitis y síndrome de Prader-Willi. Todos los casos recibían terapia de reemplazo hormonal tiroideo y glucocorticoideo. Se realizaron determinaciones seriadas del índice de masa corporal (IMC) en 11 pacientes: diez de estos casos aumentaron de peso, con una ganancia promedio entre el diagnóstico de la alteración endócrina y de HGNA de 11.3 ± 8.9 kg/m², con un índice anual de 2.2 ± 2.2 kg/m². Al momento del diagnóstico de HGNA, 18 pacientes tuvieron un IMC por encima de lo normal, 10 tenían diabetes y 3 presentaban intolerancia a la glucosa. Además, 14 casos presentaban hipertrigliceridemia (> 150 mg/dl) y 11 tenían valores bajos de colesterol-HDL. El diagnóstico de HGNA se realizó con una mediana de 3 años posterior a la detección del trastorno

hipotalámico o hipofisario. Todos los casos evaluados presentaban alteraciones de las enzimas hepáticas al momento del diagnóstico de la hepatopatía, cuyo diagnóstico, en 10 pacientes, se confirmó mediante biopsia; seis presentaban cirrosis (29% de la cohorte total), dos tenían esteatohepatitis no alcohólica con fibrosis y dos, esteatosis simple. El seguimiento promedio luego de la detección de la hepatopatía fue de 66 ± 33 meses, y se pudo realizar en 18 casos. En forma global, se realizaron dos trasplantes, y seis pacientes fallecieron a causa de cirrosis, carcinoma hepatocelular, hemorragia digestiva, síndrome hepatopulmonar, entre otras. De esta manera, los autores concluyen que pudieron identificar un subgrupo de pacientes con enfermedad hipotalámica y/o hipofisaria que desarrollaron obesidad, características de insulinoresistencia e HGNA, el cual apareció en forma rápida luego de la detección de la disfunción hipotalámica/hipofisaria, y la morbilidad y mortalidad asociadas con su hepatopatía fueron graves. Investigaciones futuras en estos pacientes podrían ofrecer algunas características inéditas en la patogénesis y el papel de la leptina y de otras hormonas en el HGNA humano.

LA TOMOGRAFIA COMPUTADA REVELA HALLAZGOS DE INTERES PARA EL DIAGNOSTICO DE CARCINOMA COLORRECTAL

Comparación de esta técnica con la colonoscopia y la radiografía con contraste

Cambridge, Reino Unido :

La tomografía computada en comparación con las otras técnicas tiene el beneficio adicional de evaluar otras regiones además del colon, permitiendo detectar anomalías que pueden ser de importancia en el diagnóstico y estadificación de los tumores de colon.

Fuente científica:

[**Clinical Radiology** 59(5):421-430, May 2004] – aSNC

Autores

Ng CS, Doyle TC, Courtney HM y colaboradores

Si bien la colonoscopia y la prueba de evaluación de colon por enema con contraste de bario ofrecen una excelente visualización de la mucosa colónica que en la mayoría de los casos permite el diagnóstico de cáncer colorrectal y otras lesiones, el examen está limitado al colon. La tomografía computada (TC) sin embargo, permite la visualización de tejido extracolónico y otros órganos. Investigadores del Departamento de Radiología, Universidad de Cambridge, Reino Unido se propusieron evaluar los hallazgos extracolónicos detectados por TC en pacientes con signos y síntomas indicadores de un carcinoma colorrectal y analizar el valor de las anomalías detectadas. La cohorte de estudio comprendió pacientes con sintomatología clínica con sospecha de patología tumoral de colon y que habían sido derivados para una evaluación por TC abdomino-pelviana con mínima preparación ya que eran pacientes con discapacidad física o mental, lo cual dificultaba la realización de los exámenes habituales como colonoscopia o radiografía de colon por enema con contraste de bario. Se analizaron los hallazgos clínicos, patológicos y radiológicos de los pacientes que presentaron alguna anomalía extracolónica en la TC; y se realizó un seguimiento de los mismos a lo largo de 15 meses. Entre 1 077 casos evaluados se detectaron 344 anomalías extracolónicas en 261 TC (24%). Estos hallazgos extracolónicos fueron importantes en la estadificación de 32 de los 98 casos (33%) en los que subsecuentemente se diagnosticó cáncer colorrectal. Por otro lado, 284 anomalías extracolónicas se registraron en pacientes que no presentaron carcinoma de colon. De ellos, el 44% fueron seguidos clínicamente y 12% fueron finalmente sometidos a cirugía. Los hallazgos más comunes incluyeron lesiones hepáticas focales y aneurismas aórticos abdominales. Además, esta técnica permitió detectar 2% de pacientes con patologías tumorales extracolónicas previamente desconocidas. A su vez, 10% de los pacientes presentaron alteraciones extracolónicas que podrían potencialmente ser responsables de sus síntomas. En conclusión, la TC abdomino-pelviana empleada para la detección de tumores

colorrectales permite identificar un gran número de anomalías extracolónicas, algunas de las cuales pueden ser de importancia en la estadificación del tumor primario, para explicar los síntomas del paciente o pueden representar por sí mismas afecciones potencialmente serias.

ANALIZAN EL PAPEL DEL OXIDO NITRICO Y LOS ASPECTOS CLINICOS DEL SINDROME HEPATOPULMONAR

Revisión del conocimiento actual sobre su papel en pacientes con esta patología

Torino, Italia :

El síndrome hepatopulmonar parece tener un origen multifactorial. El óxido nítrico juega un papel importante en las anomalías de la oxigenación en pacientes con cirrosis hepática complicada por este síndrome.

Fuente científica:

[**Digestive and Liver Disease** 36(5):303-308, May 2004] – aSNC

Autores
Rolla G

El término síndrome hepatopulmonar (SHP) fue inicialmente descrito como la cianosis que se desarrollaba cuatro años después de una cirugía de derivación porto-cava en un paciente con cirrosis hepática. Actualmente este término se utiliza para indicar una oxigenación anormal (al menos un gradiente alvéolo-arterial de oxígeno mayor a 20 mmHg) debido a dilataciones vasculares intrapulmonares en un paciente con hepatopatía, más frecuentemente cirrosis. Se hallaron niveles elevados de metabolitos estables del óxido nítrico (NO) como NO₂-/NO₃- en la cirrosis, y particularmente en la cirrosis biliar. Esta elevación de los metabolitos circulantes puede estar relacionada con una concentración elevada de endotoxinas, las cuales pueden hallarse aumentadas por diversas causas, como por ejemplo la disminución de la función de aclaramiento hepático, un aumento en la permeabilidad intestinal y el sobrecimiento bacteriano en el intestino delgado, lo que asocia con traslocación bacteriana. Investigaciones recientes han mostrado que la enzima NO-sintetasa de origen endotelial es la principal fuente enzimática para la sobreproducción de NO en la circulación esplácnica de modelos animales experimentales con hipertensión portal. La exposición a las endotoxinas bacterianas, en forma directa o a través de la producción de citoquinas como el factor de necrosis tumoral-alfa, también se ha asociado con un aumento en la síntesis de NO. Apoyando esta hipótesis, existe un informe anecdótico de la mejoría en la oxigenación en el SHP con el tratamiento antibiótico que provoca decontaminación intestinal selectiva, revirtiendo en forma parcial el estado circulatorio hiperdinámico asociado con la cirrosis alcohólica. También se informó un aumento en la salida de NO en el aire exhalado de pacientes con cirrosis avanzada, en los cuales el NO exhalado se correlacionó en forma positiva con el índice cardíaco. Este incremento en el NO exhalado es de origen alveolar y se correlaciona con el gradiente alvéolo-arterial de oxígeno, según una investigación. En varias observaciones de origen clínico se apoya la teoría que el NO juega un papel importante en las anomalías de la oxigenación en pacientes con cirrosis hepática complicada por SHP. La concentración alveolar de NO podría utilizarse para evaluar el desarrollo y la severidad del SHP, aunque el entusiasmo para disminuir sus niveles como estrategia terapéutica fueron mitigados por una investigación en la que se evidenció que la acción vasodilatadora del NO solo no representó completamente la vasoreactividad anormal en los pulmones de animales cirróticos. Existe evidencia además de que el NO puede inducir la expresión de la heme-oxigenasa-1 y el monóxido de carbono (CO) derivado de la misma puede contribuir en forma significativa a la vasodilatación pulmonar. Estas observaciones sugieren que el desarrollo del SHP es un proceso multifactorial, que involucra no

solamente al NO, sino también al CO y a la heme-oxigenasa-1. No existe una asociación clara entre la severidad de la hepatopatía y la de la hipoxia. La disnea, particularmente al esfuerzo, es el síntoma más prevalente en pacientes con SHP, pero no es específico, ya que se lo puede hallar en una variedad de procesos diferentes como anemia, ascitis y derrame pleural derecho, las que constituyen las explicaciones más comunes de disnea en pacientes cirróticos. En algunas ocasiones los pacientes refieren que la disnea empeora al adoptar la posición erecta y que se alivia con la posición supina (platipnea). La cianosis y el engrosamiento y ensanchamiento de los extremos de los dedos y las uñas arqueadas pueden estar presentes en los casos más severos, y los nevos en araña se informan también en un número elevado. El análisis de los gases arteriales obtenidos en una posición sentada y derecha, debería ser la prueba de comienzo ante la sospecha de SHP. Una presión parcial de oxígeno igual o menor a 65 mmHg puede considerarse como un valor de corte adecuado para evaluar la presencia de dilataciones vasculares intrapulmonares en pacientes con enfermedad hepática. En estos pacientes también debería medirse la presión parcial de oxígeno arterial durante la oxigenación al 100% para la cuantificación del cortocircuito de derecha a izquierda. Una respuesta normal a la oxigenación al 100% se define por un valor de presión parcial de oxígeno mayor a 500 mmHg. La dilatación de la vasculatura intrapulmonar puede identificarse fácilmente mediante el ecocardiograma realizado con contraste, siendo las microburbujas las más utilizadas (que se obtienen simplemente agitando solución fisiológica). Cuando se inyectan en una vena periférica, estas microburbujas aparecen en las cámaras derechas y luego de 4 a 6 latidos, también lo hacen en las izquierdas si existen cortocircuitos anatómicos o dilatación de la vasculatura intrapulmonar. Una aparición más temprana en las cavidades izquierdas es indicativa de un cortocircuito intracardiaco de derecha a izquierda. En casos de hipoxemia severa que no responden a la oxigenación al 100%, deberían considerarse los cortocircuitos arteriovenosos y realizarse una tomografía computada espiralada de tórax, y el estudio angiográfico puede revelar dos patrones diferentes: difuso o focal (más raro en frecuencia). Los estudios actuales demuestran que tanto como el 40% de los pacientes con cirrosis tienen evidencia ecocardiográfica de vasodilatación intrapulmonar, lo que provoca un deterioro en la oxigenación en el 10% al 15% de ellos. Una vez que la presión parcial de oxígeno es menor a 50 mmHg el pronóstico es malo, con tasas de supervivencia al año de entre 16% y 38%. En forma teórica, los tratamientos más prometedores deberían estar enfocados a disminuir el efecto del NO (como el azul de metileno) o su producción. Mientras que el tratamiento farmacológico con betabloqueantes y nitritos no mostró ser útil, la derivación transyugular postsistémica (TIPS) mejoró la oxigenación en algunos pacientes, pero no en todos. En la actualidad, la presencia de SHP es una indicación de trasplante hepático per se, cualquiera sea la severidad de la enfermedad hepática subyacente. La hipoxemia severa y la respuesta pobre al oxígeno al 100% han sido informadas como factores de riesgo importantes asociados con un aumento en la mortalidad postrasplante, aunque en un informe de casos reciente ninguno de los factores mencionados se asoció con un exceso en la mortalidad, lo que apoya los criterios recientemente implementados de la United Network for Organ Sharing (UNOS) que el trasplante hepático para los casos de SHP puede extenderse para incluir a pacientes con una presión parcial de oxígeno menor a 60 mmHg.

TRATAMIENTO CON NITAZOXANIDA PARA LA GIARDIASIS Y CRIPTOSPORIDIASIS EN NIÑOS

Revisión sobre las propiedades farmacológicas, eficacia clínica y efectos adversos de esta droga

Pocatello, EE.UU. :

Debido a sus propiedades farmacocinéticas, eficacia clínica y seguridad; la nitazoxanida representa una buena opción terapéutica para las infecciones por estos protozoarios intestinales en la población pediátrica.

Fuente científica:

[**Annals of Pharmacotherapy** 38(4):634-640, Abr 2004] – aSNC

Autores

Bailey JM, Erramouspe J

La giardiasis es la infección protozoaria entérica de mayor prevalencia en el mundo. Las infecciones sintomáticas se presentan generalmente con diarrea, dolor abdominal, distensión, calambres, fatiga y pérdida del apetito. Existe un número limitado de tratamientos para este tipo de infecciones, siendo el metronidazol la droga más utilizada. La criptosporidiasis constituye otra infección protozoaria causante de diarrea, de particular importancia en individuos inmunocomprometidos, siendo también limitadas las opciones terapéuticas. En noviembre de 2002 la FDA aprobó la nitazoxanida, una droga con actividad antiparasitaria intestinal para el tratamiento de las infecciones por *Giardia lamblia* y *Cryptosporidium parvum* en niños inmunocompetentes. En este trabajo, investigadores de PharmD, Facultad de Farmacia, Universidad del Estado de Idaho, EE.UU. realizan una revisión sobre la farmacología, eficacia clínica, dosaje, efectos adversos e interacciones medicamentosas de esta droga. Se realizó una búsqueda bibliográfica a través de MEDLINE entre 1966 y agosto de 2003 de los estudios de investigación realizados en humanos y en animales. Todos los artículos primarios y de revisión obtenidos por búsqueda fueron revisados para su inclusión haciendo especial énfasis en los estudios aleatorios, a doble ciego y controlados por placebo. La nitazoxanida es un derivado nitrotiazolil-salicilamida. Su acción antiprotozoaria sería a través de un mecanismo distinto al de los nitroimidazoles. Actúan por interferencia directa con una vía del metabolismo energético anaerobio. Es efectiva para el tratamiento de microorganismos que demostraron ser resistentes a los nitroimidazoles. La nitazoxanida administrada por vía oral es convertida rápidamente en un metabolito activo, la tizoxanida, logrando la máxima concentración plasmática luego de 1 a 4 horas de la administración. El metabolismo de la tizoxanida es por conjugación hepática siendo eliminada por orina, vía biliar o por las heces. Los estudios clínicos de evaluación de la utilidad de la nitazoxanida para el tratamiento de la giardiasis y criptosporidiasis en niños demostraron tasas de respuesta clínica y parasitológica cercanas al 80% y 70% respectivamente en individuos inmunocompetentes. Las respuestas fueron un poco menores en pacientes inmunocomprometidos. La droga resulta a su vez bien tolerada con tasas de efectos adversos comparables a las observadas con el placebo, siendo los más comunes dolor abdominal (7.8%), diarrea (2.1%), cefaleas (1.1%) y vómitos (1.1%). Debido a que la tizoxanida se une en forma importante a las proteínas plasmáticas (> 99.9%), podría competir con otras drogas que tienen esta misma propiedad. Por lo tanto debería administrarse con precaución en pacientes que reciben otras drogas con alta unión a proteínas plasmáticas como la warfarina, el ácido valproico, la carbamazepina y la aspirina. No se ha descrito importante interacción con drogas antirretrovirales en pacientes infectados por HIV. La nitazoxanida resulta efectiva para el tratamiento de la giardiasis y criptosporidiasis en la población pediátrica. La adherencia parece ser mejor que la que se logra con el metronidazol en este grupo etario sobre todo debido a las propiedades organolépticas de ambas drogas. Los autores concluyen que la nitazoxanida debería estar disponible para el tratamiento de los pacientes que no toleran o no logran buena adherencia con las terapias de primera línea utilizadas para estos protozoos intestinales.

PAPEL DE LOS ACIDOS GRASOS POLIINSATURADOS n-3 EN LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE COLÓN

Estudio de revisión

Ginebra, Suiza :

Los ácidos grasos poliinsaturados n-3 parecen tener potencial beneficio como nutrientes anticarcinogénicos en los tumores de colon a través de diversas acciones en diferentes estadios del desarrollo o progreso tumoral.KJ5204

Fuente científica:

[**Clinical Nutrition** 23(2):139-151, Abr 2004] – aSNC

Autores

Roynette CE, Calder PC, Dupertuis YM, Pichard C

El cáncer de colon constituye una de las patologías oncológicas más prevalentes. Todo el proceso de desarrollo tumoral hasta la aparición de metástasis que generalmente son las responsables de la muerte del paciente puede tener una evolución de 5 a 40 años. En este contexto, resulta claro que la prevención primaria y en caso de falla de la misma el diagnóstico precoz y la prevención de formación de tumores secundarios es esencial. La etiología del cáncer de colon es compleja e involucra tanto factores genéticos como ambientales. Entre estos últimos, los hábitos dietarios juegan un papel fundamental. Una baja ingesta de fibras, frutas y verduras y un alto consumo de grasas se han asociado con incremento del riesgo de cáncer de colon. Si bien el efecto del contenido total de grasa de la dieta es importante, la calidad de la grasa también sería de interés en la predisposición a este tipo tumoral. Algunos estudios demostraron que los ácidos grasos poliinsaturados n-3 (AGPI n-3) ejercerían cierta protección en el desarrollo de cáncer de colon. Investigadores de la Unidad de Nutrición Clínica, Hospital Universitario de Ginebra, Suiza realizan una revisión de las evidencias al respecto y discuten los mecanismos posibles de esta acción; así como también los argumentos a favor y en contra de los AGPI n-3 en la prevención de este tipo de cáncer. Los AGPI n-3 así como los n-6 son metabolizados a partir de precursores como el ácido linoleico y α -linolénico respectivamente. Estos ácidos son esenciales en los mamíferos ya que carecen de las enzimas necesarias para su síntesis y por lo tanto deben ser incorporados con la dieta. Los AGPI n-3 y n-6 tienen funciones esenciales en el cuerpo humano, como parte esencial de las membranas celulares modulan la fluidez de la misma, intervienen en la señalización e interacción celular; y participan en la regulación del sistema inmune como precursores de la síntesis de eicosanoides. Normalmente existe una competencia entre el metabolismo de los AGPI n-3 y n-6. Sin embargo, las enzimas tienen mayor afinidad por los AGPI n-3, de manera que cuando la ingesta de los mismos es alta son preferentemente metabolizados. Esto tendrá un impacto considerable en la clase de eicosanoides producidos y por lo tanto en sus efectos. Estudios epidemiológicos demostraron una menor incidencia de cáncer de colon en poblaciones orientales que consumían cantidades considerables (> 10.0 g/día) de AGPI n-3 de cadena larga. En contraste, las dietas occidentales contienen aproximadamente sólo 1-2 g/día de estos AG. El análisis de datos de 24 países europeos indicó que una dieta pobre en AGPI n-3 y n-6 constituía un factor de riesgo para el cáncer de colon. Estos datos fueron también confirmados en animales de laboratorio. Durante el desarrollo de un proceso tumoral, el recambio celular, la diferenciación y la apoptosis están alteradas. Los AGPI n-3 pueden influenciar la carcinogénesis de colon alterando la expresión y actividad enzimática y por lo tanto la concentración de los productos de metabolismo; o modulando los niveles de precursores disponibles para los procesos biosintéticos. Las evidencias demuestran que estos ácidos grasos pueden actuar en diferentes estadios del desarrollo de cáncer y a través de varios mecanismos incluyendo la modulación de la síntesis de prostaglandinas derivadas del ácido araquidónico; la reducción de los niveles intracelulares de la proteína oncogénica Ras involucrada en la proliferación, diferenciación y apoptosis de los colonocitos; regulando la expresión y actividad de la familia de proteinquinas C involucrada en la regulación de la proliferación celular y apoptosis. Como resultado de estos mecanismos los AGPI n-3 limitan

la proliferación celular tumoral, incrementan la acción apoptótica a nivel colónico, promueven la diferenciación celular y posiblemente limitan la angiogénesis (asociado a mal pronóstico en los procesos tumorales). Por otro lado, las acciones moduladoras de los AGPI n-3 sobre el sistema inmune y sus efectos antiinflamatorios pueden también ser importantes en la reducción de la carcinogénesis de colon. No obstante sus posibles efectos beneficiosos, existe cierta ambigüedad sobre la seguridad de los AGPI n-3 sobre todo en lo que respecta a la formación de tumores secundarios. Actualmente, no existen recomendaciones con respecto al uso de AGPI n-3 o su dosificación para la prevención o tratamiento del cáncer de colon y se requiere mayor investigación sobre todo en lo que respecta a los potenciales efectos negativos. Sin embargo, parecerían existir claros beneficios del incremento de la proporción de AGPI n-3 y n-6 en la dieta como estrategia de prevención. Estas evidencias deberían impulsar a las autoridades de salud pública a diseñar campañas de prevención promoviendo el consumo de AGPI n-3 en poblaciones con riesgo de desarrollar cáncer de colon.

Trabajos Distinguidos, Gastroenterología , integra el Programa SIIC-Sociedad Argentina de Gastroenterología (SAG) de Educación Médica Continuada