

Informes SIIC

FALTA DE METODOS NO INVASIVOS PARA PREDECIR FIBROSIS HEPATICA

Se analizan los métodos disponibles para determinar ese riesgo en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica y diabetes

Mumbai, India:

Debido a que no existen todavía métodos no invasivos disponibles que puedan determinar el riesgo de fibrosis hepática en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica y diabetes, la biopsia del hígado continúa siendo el método estándar de referencia.

Fuente científica:

[**Annals of Hepatology** 5(1):30-33, Ene 2006] – aSNC

Autores

Amarapurkar D, Amarapurkar A, Patel N y colaboradores

No existen exámenes definitorios que ayuden a predecir la fibrosis hepática con excepción de la biopsia del hígado, si bien los niveles de transaminasas y la relación entre ellas pueden ser de utilidad para determinar fibrosis en los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (NASH sigla en inglés) y diabetes, en la mayoría de los casos.

La NASH es reconocida en forma creciente como una de las causas de enfermedad crónica del hígado, y se caracteriza por elevación de las enzimas hepáticas con hallazgos de esteatohepatitis en la histología; agresiones posteriores del hígado en forma sostenida llevan a la fibrosis progresiva y a la aparición de cirrosis. Para las mismas se han postulados varios factores de riesgo como la obesidad, la diabetes mellitus de tipo 2, la hipercolesterolemia, las drogas y las toxinas. En el presente ensayo se analizaron 36 biopsias de casos comprobados en pacientes con NASH y diabetes mellitus asociada, que se presentaron a la consulta en los años 2001 y 2002; el 47.2% eran mujeres, la edad media fue de 50.8 años y el índice de masa corporal promedio de 24.9 kg/m. Los valores de aspartato y alanino transaminasas fueron de 40.2 U/L y de 44.2 U/L respectivamente, con un índice promedio entre las 2 enzimas de 0.98; la fibrosis estuvo presente en el 30.5% de los casos y ausente en el 69.

4% de los mismos. Los análisis de regresión logística múltiple detectaron diferencia estadísticamente significativa para las transaminasas y para la relación entre ellas entre los casos de pacientes con fibrosis y sin ella, y pudieron predecir la fibrosis en aproximadamente el 80.6%, brindando sensibilidad del 55% y especificidad del 92% con la ayuda del resto de las variables incluidas en el estudio.

La NASH es la manifestación hepática de la insulinorresistencia, frecuentemente constituye la primera indicación clínica de diabetes mellitus de tipo 2, y la incidencia de diabetes en pacientes con NASH varía entre el 21% y el 75%. Normalmente la insulina induce la síntesis de glucógeno e inhibe la neoglucogénesis, así como la oxidación de los ácidos grasos mitocondriales. La insulinorresistencia se asocia con aumento de la oxidación lipídica y disminución de la oxidación de carbohidratos, lo que lleva al estrés oxidativo seguido por la acumulación de lípidos en los hepatocitos. La mayoría de los pacientes con esteatosis no complicada tienen curso clínico indoloro, mientras que aquellos que presentan esteatohepatitis con o sin fibrosis o cirrosis, es más probable que desarrollen complicaciones clínicamente significativas de enfermedad hepática.

La edad, el sexo, la hipercolesterolemia y la obesidad son considerados factores de riesgo para la fibrosis en pacientes con NASH, aunque la diabetes mellitus es un factor de riesgo independiente bajo similares condiciones predisponentes. Numerosos estudios han presentado predictores clínicos de fibrosis en los pacientes con NASH, si bien no habían sido analizados detalladamente en

casos de individuos con NASH asociada a la diabetes mellitus, señalan los autores. Si bien varios factores de riesgo son comunes para la NASH y la diabetes, no existe actualmente método no invasivo disponible que pueda determinar el riesgo de fibrosis en individuos con NASH asociada a la diabetes. Los niveles elevados de transaminasas no son específicos y pueden no indicar la progresión de la enfermedad, por lo que la biopsia hepática continúa siendo el método estándar de referencia para la estadificación y predicción de progresión en los pacientes con NASH, concluyen los autores.

LOCALIZACION, EDAD DE PRESENTACION Y DISTRIBUCION DEL CANCER COLORRECTAL ENTRE 1993 Y 2003

Los autores analizaron en forma retrospectiva los datos clínicos y demográficos relacionados con cáncer colorrectal durante 10 años

Budapest, Hungría:

La distribución de los tumores y la edad de presentación no muestra grandes variaciones en el período estudiado, pero el alto porcentaje de enfermedades localmente avanzadas justifica la promoción de programas de detección.

Fuente científica:

[**Anticancer Research** 26(1B):527-532, Ene 2006] – aSNC

Autores

Fuszek P, Csaba Horvath H, Speer G y colaboradores

El cáncer colorrectal (CCR) es la segunda causa de muerte por enfermedades malignas en los países desarrollados, precedido en las estadísticas sólo por el cáncer de pulmón; asimismo, se observa que su incidencia tiende a aumentar en las últimas décadas. Numerosas publicaciones informan acerca de una tendencia a la redistribución en la localización de los CCR, con aumento en los tumores proximales o de colon derecho, a la par de una disminución de los distales. Los autores realizaron este trabajo con el objetivo de investigar cambios en la edad al diagnóstico, incidencia por género, localización y estadio, de los casos de CCR, durante los últimos 12 años, en un gran grupo de pacientes en Hungría.

Se analizaron en forma retrospectiva los datos clínicos e histopatológicos de 1 694 pacientes con diagnóstico de CCR, tratados entre el 1° de enero de 1993 y el 31 de diciembre de 2003, en el Primer Departamento de Medicina de la Universidad Semmelweis, en Budapest, Hungría. Los casos se distribuyeron en 917 CCR en hombres, y 777 en mujeres, cuyas edades al diagnóstico eran de 65 ± 12.5 años (desvío estándar); sin embargo, se observó que la proporción de pacientes femeninas diagnosticadas luego de los 70 años era mayor que entre los hombres. Los resultados del material analizado mostraron que los CCR eran rectales o del lado izquierdo en 70% de los pacientes, y proximales (en colon transversal, ascendente o ciego), en 30 % de los casos. El porcentaje de carcinomas rectales aumentó durante el período de estudio, ya que entre 1993 y 1998 eran el 31.6%, mientras que de 1994 a 2004, fueron el 42.1%; asimismo, se observó que la proporción de tumores proximales se mantuvo estable. También se detectó una asociación entre género y localización de la enfermedad, ya que los pacientes masculinos presentaron CCR de ubicación distal con mayor frecuencia que las mujeres (recto y colon izquierdo: 73.1%, colon derecho: 26.9% en hombres, comparado con 66.0% de localizaciones izquierdas y 34.0% en colon derecho, en mujeres; $p = 0.02$). Un 11% de los CCR se diagnosticaron en pacientes menores de 50 años, y la edad al diagnóstico no difirió entre hombres y mujeres, pero era menor en pacientes con tumores rectales comparados con los de otras localizaciones ($p = 0.02$); asimismo, el 75.5% de los CCR estaban en estadio T3 o T4 al momento del diagnóstico, y las metástasis ganglionares fueron detectadas en el 47.7% de los casos.

El aumento en el número de casos detectados en la población estudiada, especialmente de CCR localmente avanzados, es atribuido por los autores a numerosos factores, entre los cuales están las características de la alimentación en Hungría, rica en carnes y grasas, así como a la falta de actividad física, que pueden incrementar el riesgo de cáncer. También se expone el hecho de que los pacientes consultan en forma tardía, cuando presentan síntomas graves, como presencia de

sangre en materia fecal, o pérdida de peso, frecuentemente luego de una evolución de varios meses; además, hasta la fecha no existen programas de tamizaje para CCR en Hungría. Se menciona la experiencia del programa de detección vigente en Polonia donde se realiza colonoscopia a los 50 años en hombres, y a los 55 a 60 años en mujeres, de acuerdo con los picos de incidencia de CCR; asimismo, se propone que en Hungría el tamizaje se efectúe por medio de pruebas de sangre oculta en materia fecal, anuales o bianuales a partir de los 50 años, y realización de colonoscopia en los casos positivos.

Los autores concluyen que, en contraste con los informes acerca de las tendencias observadas en la distribución de los CCR en Europa Occidental y América del Norte, este estudio no muestra que la proporción de CCR proximales se haya incrementado en Hungría durante el periodo de observación; aunque sí encontraron un aumento en el número de casos detectados. Asimismo, consideran que el alto porcentaje de tumores localmente avanzados y de metástasis en ganglios linfáticos, refuerza la necesidad de implementar programas de tamizaje para CCR, ya que en los 10 años evaluados, no se hallaron cambios en la clasificación TNM de los casos detectados.

DESCRIBEN LA PRINCIPAL CAUSA DE LA ESTENOSIS PILORICA INFANTIL

Proponen una teoría basada en la hipersecreción ácida

Cleadon, Reino Unido:

El autor analiza la evidencia vigente relacionada con la estenosis pilórica y concluye que la hipersecreción ácida heredada es la principal causa de esta enfermedad infantil.

Fuente científica:

[*Acta Paediatrica* 95(2):132-136, Feb 2006] – aSNC

Autores

Munro Rogers I

Aún no existe una etiología definida de la estenosis pilórica infantil (EP), pero en el presente artículo, el autor analiza las evidencias que indican que la hipersecreción ácida heredada sería la causa primaria de esta afección. La estenosis pilórica se presenta sintomatológicamente entre el primero y el sexto mes de vida, siendo más frecuente en los varones que en las mujeres (relación 5 a 1). Existe una cierta predisposición genética y una elevada incidencia entre los primogénitos. La resolución es espontánea -si el niño se mantiene con vida con tratamiento médico- o bien, mediante la piloromiotomía.

La gastrina es una hormona trófica responsable para el crecimiento intestinal, aunque también estimula la secreción ácida. Los bebés secretan gastrina al nacer, y sus niveles en ayunas aumentan hasta el cuarto día de vida, alcanzando niveles superiores a los de los adultos hasta que, alrededor de la sexta semana, comienzan a disminuir. En los adultos existe una retroalimentación negativa entre la acidez gástrica y la gastrina, lo cual parece no suceder en el período neonatal, tal vez por la mayor importancia de la influencia trófica de la gastrina en esta edad; esta característica sería significativa en quienes heredan hiperacidez. La respuesta posprandial de esta hormona madura alrededor de las 3 semanas de vida.

La hiperacidez relativa en las 3 primeras semanas sería mayor en los neonatos con hiperacidez heredada, lo cual produciría la estenosis y consiguiente demora pilórica. Este fenómeno, sumado a la alimentación regular –e inapropiada en este caso- probablemente provoque una hipertrofia del esfínter con formación tumoral y estenosis. La resolución espontánea de la EP se explicaría, entonces, porque a partir de la cuarta o sexta semana de vida la hiperacidez –la causa principal- se controlaría por mecanismos fisiológicos.

Los bebés con atresia esofágica tienen una incidencia elevada de EP, tal vez debido a la hiperacidez estomacal al nacer, resultante de la ausencia del efecto alcalinizador del líquido amniótico deglutido. Cuando la EP se desarrolla después de la cuarta semana de vida, pueden estar involucrados otros mecanismos por los que la acumulación prepilórica de la alimentación mantiene

la distensión del antro gástrico, produciendo hiperacidez. Asimismo, el píloro cerrado impide la eliminación del ácido secretado.

Los niveles de secreción ácida en la EP son notablemente superiores que en los bebés normales, tanto en volumen como en acidez propiamente dicha. Notablemente, la hipersecreción ácida persiste después de la pilorotomía. Algunos investigadores propusieron que la EP se debe a una masa congénita con exceso de células parietales. El autor resalta que la proporción de varones y mujeres adultos con úlcera duodenal es la misma que la de los bebés con EP: 5 a 1.

Coincidentemente, los hombres tienen mayor acidez y una mayor masa de células parietales que las mujeres.

Algunas estrategias terapéuticas sugeridas en trabajos previos (relativa subalimentación, lavado gástrico y tratamiento con atropina endovenosa u oral) se relacionan con la reducción de la acidez estomacal. La administración de atropina disminuye la secreción ácida y puede reducir la contracción pilórica en forma directa; su efecto curativo en el largo plazo puede estar reflejando un descenso de la acidez lo suficientemente prolongado como para permitir que, con el tiempo, la disminución natural de la gastrina y el relativo ensanchamiento pilórico logren la curación de esta condición.

El tumor pilórico característico de la EP se debe a la hiperplasia y la hipertrofia de las células de músculo liso del esfínter, en parte por la influencia de la gastrina neonatal y los factores de crecimiento local. Por otra parte, la persistencia tumor al después de la gastroenterostomía sugiere que la integridad del esfínter pilórico es esencial en la patogénesis del tumor.

Otras teorías que involucran la acción de factores de crecimiento, del óxido nítrico o aspectos neuronales no explican la preponderancia masculina de la afección. Hasta el momento la teoría propuesta por el autor es la única que explica esta diferencia, la propensión a la resolución espontánea con el tiempo y los demás aspectos clínicos expuestos. Debido a esto, el autor sugiere utilizar agentes que inhiban la secreción ácida como primera medida terapéutica de la estenosis pilórica.

GEMCITABINA Y OXALIPLATINO EN TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PÁNCREAS AVANZADO

Estudio prospectivo en 32 pacientes

Nice Cedex, Francia:

En los pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado, la administración de la combinación de los agentes quimioterapéuticos gemcitabina y oxaliplatino parece ser segura y con actividad antitumoral. En los pacientes que reciben esta terapia, la mediana de supervivencia es de aproximadamente 25 meses.

Fuente científica:

[**Gastroentérologie Clinique et Biologique** 29(10):1006-1009, Oct 2005] – aSNC

Autores

Baize N, Abu Shalaa A, Berthier F, Caroli-Bosc F

En pacientes con adenocarcinoma pancreático (AP) localmente avanzado, la administración del régimen terapéutico compuesto por gemcitabina y oxaliplatino (régimen GEMOX) resulta segura y demuestra actividad antitumoral. El AP es, en frecuencia, la quinta causa de muerte por cáncer en los países occidentales. Sólo del 10% al 20% de los pacientes son sometidos a cirugía con el objetivo de su curación. La mayoría de los pacientes afectados por esta entidad presenta signos de metástasis o una enfermedad localmente avanzada e irreseccable, por lo que su pronóstico es extremadamente desfavorable. La mediana de supervivencia de estos pacientes varía entre 3 y 6 meses, según diferentes trabajos. Sin embargo, tres ensayos aleatorizados han demostrado que la quimioterapia provee un significativo beneficio en la supervivencia con respecto al mejor tratamiento de soporte. Por su parte, una investigación realizada en 1997 concluyó que los pacientes que recibían gemcitabina mostraban un beneficio clínico con relación a quienes recibían 5-fluorouracilo (24% y 5%, respectivamente). Por eso, la gemcitabina se ha convertido en el agente quimioterápico de referencia para el tratamiento paliativo de los pacientes con AP avanzado

y sin tomático. La gemcitabina es una prodroga inactiva que, por activación intracelular, se convierte en metabolitos fosforilados. Una tasa de infusión de 10 mg/m²/minuto parece ser la óptima para alcanzar la mejor tasa de conversión hacia la forma fosforilada activa. El oxaliplatino es un diaminociclohexano con contenido de platino, activo en varios tipos de tumores sólidos. Estudios *in vitro* han demostrado el efecto citotóxico de este agente contra líneas celulares del cáncer de páncreas. Como el cisplatino, el oxaliplatino reacciona con el ADN y forma lesiones primarias que bloquean su replicación y transcripción. La racionalidad del uso de la combinación de gemcitabina y oxaliplatino se basa en datos biológicos. Esta combinación han demostrado efectos aditivos en líneas celulares de cáncer de colon con una óptima sinergia dependiente de la secuencia cuando las células tumorales fueron expuestas en primer lugar a la gemcitabina y, 24 horas después, al oxaliplatino. En el presente trabajo, sus autores buscaron determinar la actividad y la seguridad de esta asociación quimioterapéutica en pacientes con AP localmente avanzado o metastásico sin antecedente de tratamiento previo.

El estudio, de diseño prospectivo, incluyó 32 pacientes con AP avanzado y una edad promedio de 65 años, entre los años 2001 y 2003. Todos recibieron 1 000 mg/m² de gemcitabina como una infusión de 10 mg/m²/minuto en el día 1, seguida en el día 2, por la administración de 100 mg/m² de oxaliplatino en una infusión de 2 horas. Cada ciclo (sobre un total de 12) fue administrado cada 2 semanas. En cada paciente se estudió la respuesta al tratamiento; al respecto, se definió como respuesta completa a la desaparición total de las lesiones mensurables durante al menos 4 semanas, mientras que se consideró como respuesta parcial a la reducción de al menos el 50% de la masa tumoral o a la progresión de menos del 25%. La mediana de seguimiento fue de 24 meses.

Se observó que la tasa de respuesta al tratamiento fue del 28.1%, con un 12.5% de respuesta total. Las medianas de la supervivencia libre de progresión de la enfermedad y de la supervivencia general fueron, respectivamente, de 7 y 9 meses. Las medianas de supervivencia general para los pacientes con enfermedad metastásica y localmente avanzada fueron de 7 y 25 meses, respectivamente. Al año del tratamiento, el 34.4% de los pacientes se encontraban con vida, mientras que a los 2 años este valor fue de 18.8% y a los 3 años, de 6%. El 43.8% de los pacientes presentó una respuesta clínica beneficiosa. Con respecto a la toxicidad del régimen GEMOX, en la mayoría de los casos donde se observó ésta fue de grado 1/2. La toxicidad de grado 3/4 fue infrecuente y consistió principalmente en trombocitopenia (28% de los pacientes en el 3.5% de los ciclos), neutropenia (12.5% en el 1.3% de los ciclos) y neurotoxicidad (28% de los pacientes luego del ciclo 7). No se produjeron muertes relacionadas con el tratamiento estudiado. Los resultados del presente estudio sugieren que la mejor indicación del régimen quimioterapéutico GEMOX parece ser el AP localmente avanzado. La intensidad de la dosis del oxaliplatino cada 2 semanas y la tasa de infusión de la gemcitabina de 10 mg/m²/minuto parecen ser de gran importancia en la obtención de óptimos resultados.