



Volumen 9, Número 5, Noviembre 2006

## Informes SIIC

### ES FRECUENTE LA HEPATITIS AUTOINMUNE EN EL CURSO DE LA CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

*Estudio retrospectivo de una serie de casos tratados en un servicio de hepatología*

Paris, Francia:

La presentación de hepatitis autoinmune en pacientes con cirrosis biliar primaria de larga evolución no es infrecuente y, dado que no se dispone actualmente de factores de predicción de dicha evolución y su rápido progreso hacia la cirrosis, es necesario controlar durante toda su vida a los pacientes con antecedentes de cirrosis biliar primaria.

Fuente científica:

[**Hepatology** 44(1):85-90, Jul 2006] – aSNC

Autores

Poupon R, Chazouilleres O, Corpechot C, Chrétien Y

La presentación de hepatitis autoinmune (HAI) en pacientes con cirrosis biliar primaria (CBP) de larga evolución no es infrecuente. Hasta el momento, no existen factores de predicción claramente determinados, por lo que es necesario monitorizar de por vida a los individuos con el antecedente de CBP para detectar tempranamente las manifestaciones de HAI.

Luego de la identificación del virus C en 1989, fue evidente que la hepatitis crónica causada por ese agente es la enfermedad inflamatoria hepática asociada con autoanticuerpos más frecuente. El mejor conocimiento de la expresión del compromiso autoinmune del hígado llevó al reconocimiento del denominado "síndrome de superposición entre CBP y HAI". Existen importantes revisiones bibliográficas sistemáticas acerca del tema, y se ha establecido que esa asociación simultánea no es fortuita. Por otra parte, se han informado casos de presentación consecutiva de ambas formas clínico-patológicas.

Este trabajo describe retrospectivamente una serie de pacientes, quienes recibieron tratamiento en el servicio de hepatología de 1 hospital de París debido a diagnóstico de CBP típica con evolución a HAI. En base a 1 población inicial de 282 pacientes con diagnóstico de CBP, 39 (13.8 %) individuos cumplieron con los criterios de diagnóstico de CBP-HAI simultánea o secuencial. Entre los mismos, 12 sujetos (4.3 %) presentaron evolución a HAI, 22 (7.8 %) mostraron síndrome de superposición y 5 (1.7 %) desarrollaron CBP durante el seguimiento de su HAI. Los autores evaluaron la evolución clínica, la información de laboratorio y otros exámenes complementarios de los individuos seleccionados.

Las características de base de los pacientes con CBP y evolución a HAI no difirieron de las de aquellos con CBP típica. El 25 % de los sujetos mostró positividad para anticuerpos anti-músculo liso, con especificidad anti-actina, porcentaje superior al de los pacientes con CBP típica; sin embargo, el pequeño tamaño de la muestra no permitió establecer ninguna conclusión firme basada en las estadísticas. Lamentablemente, no fue posible determinar la presencia de anticuerpos anti-antígeno hepático soluble o anti-hígado-páncreas, que se han descrito como predictores secundarios de la evolución a HAI. Tampoco pudo establecerse el haplotipo HLA en la mayoría de los individuos.

Mediante serología se descartó el antecedente de exposición a otros virus que pudieran influir sobre la evolución de la enfermedad hepática.

El tiempo transcurrido entre los diagnósticos de CBP y HAI varió de 6 meses a 13 años. Los individuos con múltiples episodios de hepatitis al momento del diagnóstico de HAI mostraron cirrosis en la biopsia hepática.

Todos los pacientes recibieron tratamiento con ácido ursodeoxicólico y 10 de ellos, además, prednisona en dosis inmunosupresoras, seguidas de dosis de mantenimiento con o sin azatioprina. Se observó remisión sostenida en 8 de esos pacientes, pero los otros 2 presentaron múltiples recaídas y fallecieron 8 y 7 años después del diagnóstico de HAI, respectivamente.

Los datos de esta serie de casos muestran que el 14 % de los sujetos con CBP presentaron HAI, ya sea simultáneamente o consecutivamente, en acuerdo con lo notificado en la bibliografía publicada. Sin embargo, el porcentaje de pacientes que presentó HAI durante el curso de la CBP (4 %) sugirió que tal evolución no es infrecuente. Hasta la fecha, la presentación de HAI es impredecible, por lo que se requiere la monitorización de por vida de los individuos con el antecedente de CBP.

La respuesta a la terapia con corticoesteroides fue buena en esta serie de pacientes, por lo que los autores justifican su utilización en los casos de elevación de las aminotransferasas hepáticas y criterios de HAI.

En conclusión, la presentación de HAI en pacientes con CBP de larga evolución no es infrecuente. Debido a su rápida progresión hacia la cirrosis y a la ausencia de elementos de predicción de ese curso, la detección temprana es fundamental.

---

## LA PARACENTESIS SE ASOCIA CON TASAS SIGNIFICATIVAS DE INSUFICIENCIA RENAL AGUDA Y MUERTE

### *Estudio en 260 casos*

Pittsburgh, EE.UU.:

Los pacientes con ascitis sometidos a paracentesis de volúmenes superiores a 1000 ml presentan riesgo de insuficiencia renal aguda del 33% y probabilidad de muerte del 17%. A su vez, esta última tasa es mayor en los pacientes con insuficiencia renal aguda que en aquellos que no presentan esta complicación.

Fuente científica:

[**Clinical Nephrology** 66(3): 171-176, Sep 2006] – aSNC

Autores

Duggal P, Farah KF, McGill RL

En los pacientes internados, la realización de un procedimiento de paracentesis se asocia con tasas elevadas de insuficiencia renal aguda (IRA) y muerte.

En el manejo de la ascitis, la paracentesis ha sido empleada durante más de 2 000 años. En la década de 1950, la introducción de los poderosos diuréticos del asa determinó la reducción del número de pacientes tratados con el mencionado procedimiento, aunque la publicación de una elevada cantidad de pacientes con cirrosis sometidos a paracentesis durante la década de 1980 sin aparición de efectos adversos graves reavivó el interés por éste. En dicho trabajo, publicado en 1987, se establecía que las paracentesis repetidas habían determinado la resolución de la ascitis en 12 días, frente a una demora de 31 días en el caso de los pacientes tratados con diuréticos. A pesar de que en trabajos posteriores se estableció que la afectación renal se reducía a través de la infusión de albúmina, en una investigación reciente se observó que la realización de paracentesis con administración de albúmina se asociaba con una incidencia de insuficiencia renal de 49%. En los pacientes con ascitis refractaria al tratamiento con diuréticos o con aparición de efectos adversos asociados a éstos, la terapia estándar comprende la realización de paracentesis repetidas. Al respecto, las normas de la organización *American Association for the Study of Liver Diseases* no establecen el uso de albúmina intravenosa en las paracentesis menores de 5 litros. La aparición de insuficiencia renal en los pacientes con enfermedad hepática avanzada representa un factor de predicción de mortalidad. Debido al papel controvertido del efecto de la paracentesis en la aparición de esta insuficiencia, los autores del presente trabajo buscaron determinar los riesgos de

disfunción renal y muerte en una población de pacientes internados sometidos a paracentesis terapéutica.

A través de los registros hospitalarios, se identificaron 300 pacientes internados en quienes se realizó paracentesis de volúmenes mayores de 1 000 ml, entre los años 1999 y 2004. De éstos, 40 fueron excluidos del análisis debido a la falta de datos de laboratorio previos al procedimiento o posteriores a éste. En cada caso se analizaron los niveles de creatinina en ambos momentos, el volumen de la ascitis y la evolución clínica.

Entre los 260 casos analizados, se produjeron 44 muertes (16.9%). A su vez, entre los 33 pacientes con IRA, fallecieron 13 (39.4%), mientras que entre los 227 pacientes que no presentaron IRA, murieron 31 (13.7%). Se observó una menor tasa de IRA en los pacientes con cirrosis que en aquellos con otros diagnósticos, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (10.3% y 15.8%, respectivamente), mientras que la probabilidad de muerte en ambos grupos fue similar. Los valores de creatinina séricos previos al procedimiento superiores a 1.6 mg/dl se asociaron con una frecuencia de IRA de 22.5%, mientras que la presencia de niveles de creatinina menores de dicho valor se asoció con una probabilidad de esta complicación de 8%. La probabilidad de IRA se asoció en forma directa con el volumen de la ascitis, aunque esta relación no fue significativa. Con relación al efecto de la administración de albúmina con el procedimiento, la frecuencia de IRA entre los pacientes que recibieron este agente fue de 15.9%, mientras que entre aquellos que no lo recibieron, esta tasa fue de 11.5%.

Los autores concluyen que la realización de paracentesis de volúmenes mayores de 1 000 ml se asocia con tasas significativas de insuficiencia renal y mortalidad. Estas complicaciones, sostienen, están relacionadas, ya que la aparición de disfunción renal predice un mayor riesgo de muerte. Por su parte, en el presente trabajo no pudo constatar un efecto protector de la administración intravenosa de albúmina durante el procedimiento.

---

## EL INCREMENTO DEL CONSUMO DE CARNES PROCESADAS PODRIA AUMENTAR EL RIESGO DE CANCER DE ESTOMAGO

### *Metaanálisis de 29 investigaciones*

Estocolmo, Suecia:

El análisis de los 10 estudios de cohorte existentes acerca de la relación entre el consumo de carnes procesadas y el riesgo de cáncer gástrico demuestra que, por cada 30 g/día de incremento de la primer variable, el riesgo relativo del mencionado cáncer es de 1.15, mientras que el estudio de los 19 trabajos de casos y controles disponibles muestra una tasa de 1.38. El análisis según los diferentes tipos de carnes revela que sólo en el caso del tocino los resultados resultan constantes.

Fuente científica:

[**Journal of the National Cancer Institute** 98(15):1078-1087, Ago 2006] – aSVC

Autores

Larsson SC, Orsini N, Wolk A

El consumo elevado de carnes procesadas parece aumentar el riesgo de cáncer de estómago. Aunque el cáncer de estómago representa, en frecuencia, la segunda causa de muerte por cáncer en todo el mundo, durante los últimos 50 años sus tasas de incidencia han disminuido en forma constante. Esto último podría deberse, al menos en parte, a las mejoras introducidas en el almacenamiento de los alimentos, y en particular a la refrigeración de éstos. Las carnes procesadas incluyen aquellas conservadas por el agregado de sal, el ahumado o la adición de nitratos o nitritos. Las dietas ricas en sal pueden lesionar la mucosa gástrica, lo cual puede determinar la aparición de gastritis, aumento de la síntesis de ADN y una excesiva replicación celular. Con respecto a la existencia de una asociación entre el consumo de carnes procesadas y el riesgo de cáncer de estómago, los estudios realizados han arribado a resultados contradictorios. Los autores del presente trabajo sostienen que, hasta el momento, no se había llevado a cabo un análisis sistemático y cuantitativo acerca de la asociación entre las mencionadas variables, por lo que

realizaron el presente metaanálisis con el objeto de presentar los indicios científicos disponibles sobre este aspecto.

Los autores llevaron a cabo la búsqueda bibliográfica a través de una serie de palabras claves introducidas en una base informática de trabajos científicos. Los criterios de inclusión fueron la condición de estudio de cohorte o de casos y controles con estudio de la incidencia o mortalidad por cáncer de estómago, y la provisión de estimaciones del riesgo relativo de este tipo de cáncer en asociación con el consumo de carnes procesadas. Estas últimas incluyeron el tocino, las salchichas, los *hot-dogs*, el salame y el jamón.

El metaanálisis incluyó 10 estudios de cohorte y 19 del tipo casos y controles. Entre los primeros, 4 fueron realizados en EE.UU., 4 en Europa y 2 en Japón. Por su parte, entre los trabajos del segundo grupo, 3 fueron llevados a cabo en EE.UU., 7 en Europa, 2 en Japón, 2 en Uruguay y 1 en cada uno de los siguientes países: Canadá, Taiwan, China, Puerto Rico y México. Siete estudios de cohorte y 14 trabajos de casos y controles analizaron la relación entre el consumo de carnes procesadas y el riesgo de cáncer de estómago. En total, los primeros incluyeron 2 277 pacientes y mostraron un riesgo relativo de cáncer de estómago de 1.24 en las personas que consumían las mayores cantidades de carnes procesadas con relación a aquellos que ingerían en menor cantidad. Por su parte, los estudios de casos y controles incluyeron 3 030 casos, y a partir de ellos se calculó un riesgo relativo de 1.63. La relación dosis-respuesta fue analizada en 6 estudios de cohorte y en 9 del tipo casos y controles. Sobre la base de los primeros se constató un riesgo relativo de cáncer de estómago de 1.15 en los individuos con un incremento del consumo de carnes procesadas de 30 g/día, mientras que a partir de los casos y controles, este valor fue de 1.38. Las investigaciones que estudiaron particularmente el consumo de tocino (n=7) mostraron una relación positiva entre su consumo y el riesgo de cáncer en todos los casos, con un riesgo relativo de 1.37 entre quienes consumían las mayores cantidades de tocino y quienes consumían menos. A su vez, los trabajos sobre el consumo de salchichas (n=9) mostraron un riesgo relativo de 1.39, aunque se observó heterogeneidad en la importancia estadística entre las investigaciones. Por último, mientras los 3 estudios de casos y controles referidos al consumo de jamón mostraron un riesgo relativo de 1.64, 1 de los dos trabajos de cohorte no mostró un valor estadísticamente significativo de esta tasa y el otro no demostró la existencia de dicha asociación.

Los resultados del presente trabajo demuestran la existencia de una asociación positiva entre el consumo de carnes procesadas y el riesgo de cáncer de estómago. El estudio particular de los diferentes tipos de carnes muestra que sólo en el caso del tocino los resultados de las investigaciones han sido constantes, y permiten constatar la existencia de un riesgo 37% superior del mencionado tipo de cáncer en los individuos que consumen grandes cantidades de tocino con respecto a los que lo ingieren en menor grado.

---

## EL TABAQUISMO MATERNO REDUCE EL RIESGO DE ENFERMEDAD INTESTINAL INFLAMATORIA

*Estudio en 307 niños con colitis ulcerosa y 172 con enfermedad de Crohn*

Estocolmo, Suecia:

Entre los niños cuyas madres fumaban durante el primer trimestre de su gestación, el riesgo de presentar enfermedad intestinal inflamatoria es 30% menor al correspondiente a los hijos de madres no fumadoras. Por otra parte, el antecedente de infecciones neonatales graves parece aumentar este riesgo.

Fuente científica:

[*Acta Paediatrica* 95(8): 1001-1004, Ago 2006] – aSNC

Autores

Aspberg S

La exposición a ciertos factores durante la vida fetal y neonatal afecta el riesgo de enfermedad intestinal inflamatoria posterior. Al respecto, el tabaquismo materno durante el primer trimestre de

la gestación reduce este riesgo, mientras que el antecedente de infecciones neonatales graves parece aumentarlo.

En general, se cree que las enfermedades autoinmunes dependen de factores genéticos y ambientales. Al respecto, la rápidamente creciente incidencia de estas enfermedades en la población pediátrica parece sugerir que los factores del segundo tipo presentan una gran importancia. La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa son enfermedades intestinales inflamatorias crónicas con patogénesis autoinmune. En los individuos genéticamente susceptibles a estas entidades, el sistema inmune de la mucosa produce, ante la exposición antigénica, una respuesta no controlada que determina la lesión tisular. Entre los factores de riesgo, se ha incluido al sarampión y a las infecciones perinatales. Mientras que se sabe que, en los adultos, el tabaquismo es un factor de protección contra la colitis ulcerosa, se cree que este factor, a su vez, representa un factor de riesgo para la enfermedad de Crohn, al tiempo que aún resulta controvertido el papel del tabaquismo pasivo durante la infancia. En el presente trabajo, sus autores estudiaron la influencia de factores y eventos específicos durante el embarazo y el período perinatal sobre el riesgo de los niños de presentar enfermedad intestinal inflamatoria.

A partir del registro de egresos hospitalarios de Suecia (país de los autores), se identificó a los niños de dicho país nacidos entre los años 1987 y 2000 e internados con el diagnóstico de enfermedad intestinal inflamatoria. A su vez, se investigaron los antecedentes del embarazo y perinatales correspondientes a cada caso, a partir de los datos contenidos en el registro nacional de nacimientos. La información referida a los niños con enfermedad intestinal inflamatoria fue comparada con la correspondiente a todos los niños nacidos en Suecia durante el mismo período. Fueron identificados 307 casos de colitis ulcerosa y 172 de enfermedad de Crohn. Entre las características maternas, sólo el hábito tabáquico durante el primer trimestre se asoció con un riesgo significativamente reducido de ambos diagnósticos de enfermedad intestinal inflamatoria (*odds ratio* -OR- de 0.71; 0.73 para enfermedad de Crohn y 0.70 para colitis ulcerosa). El antecedente de 1 solo hijo y el alto grado de educación materna se asociaron con riesgos aumentados, aunque no en forma significativa (OR de 1.16 y 1.12, respectivamente). Por su parte, la presencia de infecciones durante el período neonatal aumentó el riesgo de estas enfermedades (OR de 17.6), aunque el número de casos observado fue limitado. El riesgo de presentar enfermedades intestinales inflamatorias fue mayor en los varones que en las niñas, con una relación entre ambos sexos de 1.47.

Los resultados del presente trabajo demuestran que en los niños cuyas madres fumaban durante los estadios tempranos de su embarazo, el riesgo de presentar una enfermedad intestinal inflamatoria es 30% menor al correspondiente a los hijos de madres no fumadoras, particularmente con relación a la aparición de colitis ulcerosa. Por su parte, el antecedente de neumonía o sepsis neonatal podría, a su vez, asociarse con un aumento de dicho riesgo. Los autores concluyen que el efecto de factores no genéticos durante el desarrollo temprano de la tolerancia podría ser parte de la causa de la creciente incidencia de trastornos autoinmunes en la infancia.

## LA VINOELBINA TIENE BAJA ACTIVIDAD ANTITUMORAL EN EL CÁNCER GASTROESOFÁGICO AVANZADO

### *Estudio en 29 pacientes*

Boston, EE.UU.:

En los pacientes con cáncer gastroesofágico avanzado tratados con vinorelbina, la frecuencia de respuesta parcial es del 8%, mientras que en el 75% de los casos se observa progresión de la enfermedad y en el 18% la entidad permanece estable. En ningún caso se produce respuesta completa. De todas maneras, la toxicidad de este tratamiento es baja.

Fuente científica:

[**Cancer Investigation** 24(4):346-350, Jun 2006] – aSNC

Autores

Kulke MH, Muzikansky A, Fuchs CS

En pacientes con adenocarcinoma gastroesofágico avanzado, el tratamiento con vinorelbina presenta bajos niveles de actividad antitumoral y toxicidad.

La quimioterapia de combinación con un régimen basado en platino es el tratamiento estándar aceptado para el manejo de los pacientes con adenocarcinoma gastroesofágico avanzado, aunque su expansión se ha limitado debido a la potencial toxicidad asociada. De esta manera, el pronóstico de los pacientes afectados por esta entidad es malo, con una mediana de supervivencia menor a 3 años. La vinorelbina es un inhibidor de la polimerización de los microtúbulos, con un favorable perfil de toxicidad y actividad contra varias entidades malignas humanas, como cáncer pulmonar de células pequeñas y cáncer de mama. Sin embargo, no se ha estudiado el uso de este agente en pacientes con adenocarcinoma gastroesofágico avanzado, por lo cual los autores del presente trabajo llevaron a cabo una investigación de fase II con el objeto de analizar la eficacia de la vinorelbina en el manejo de estos casos.

El estudio incluyó 29 pacientes con confirmación histológica de adenocarcinoma metastásico gástrico o esofágico, con antecedentes de tratamiento o sin éstos. Antes de la terapia con vinorelbina, en dosis semanales de 25 mg/m<sup>2</sup>, se realizó en cada caso una evaluación que incluyó los antecedentes médicos y el examen físico, los perfiles hematológico y bioquímico, y la medición radiológica del tumor a través de imágenes por tomografía computada de tórax, abdomen y pelvis. Un ciclo de tratamiento comprendía 8 semanas. Se definió como respuesta completa a la resolución total de la enfermedad detectable durante al menos 4 semanas, mientras que la respuesta parcial requirió una reducción de más del 50% de la suma de los productos de los mayores diámetros perpendiculares en el caso de las lesiones mensurables durante, por lo menos 4 semanas, sin progresión de sitios no mensurables ni aparición de nuevas lesiones. Por su parte, la progresión de la enfermedad se reflejó por el aumento del 25% o más en la suma de los mencionados diámetros, la aparición de nuevas lesiones o la progresión de los sitios no mensurables. La enfermedad estable comprendió la falta de una reducción suficiente como para ser calificada como respuesta parcial y del aumento necesario como para calificar como enfermedad progresiva.

El 72% de los pacientes recibieron un ciclo terapéutico (o menos), mientras que 17%, 7% y 3% recibieron 2, 3 y 4 ciclos, respectivamente. En la mayoría de los pacientes (86%) el tratamiento fue discontinuado debido a la presencia de progresión de la enfermedad. La mielosupresión leve fue frecuente durante la terapia, y el 45% de los pacientes presentaron neutropenia de grado 1 ó 2. Por su parte, el 65% de los pacientes presentaron fatiga relacionada con el tratamiento en un grado leve (1 ó 2), mientras que sólo el 3% presentó un grado 3 de esta entidad, y en ningún caso se observó fatiga de grado 4. El 31% de los pacientes presentó constipación de grado 1 ó 2, y en 1 caso se observó un íleo de grado 4 que requirió hospitalización. Por último, el 13% de los pacientes presentó neuropatía de grado 1 ó 2, y en ninguno se observó un grado 3 ó 4 de este efecto adverso. Con respecto a la eficacia del tratamiento, se constató una respuesta parcial a éste en el 7% de la población, enfermedad estable en el 18% de los casos y enfermedad progresiva en el 75%. Ningún paciente presentó una respuesta completa.



Los resultados del presente estudio realizado en pacientes con adenocarcinoma gastroesofágico avanzado demuestran que el tratamiento con vinorelbina se asocia con una baja toxicidad, pero, a su vez, con una baja actividad antitumoral. Al respecto, los autores destacan la necesidad de la introducción de nuevos agentes para ser empleados en el manejo de esta enfermedad.

---

---

Trabajos Distinguidos, Serie Gastroenterología, integra el Programa SIIC de Educación Médica  
Continuada