

## Artículos distinguidos

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los Resúmenes SICC que sintetizamos en los siguientes principios: objetividad, fidelidad a las opiniones de los autores, sin comentarios de los médicos especialistas que los redactan, brevedad y amenidad.

### 4 - ¿Es Importante el Factor Inducido por la Hipoxia en el Cáncer Gástrico?

Pritchard S, Welch I, West C, Griffiths E y colaboradores

Department of Gastrointestinal Surgery, South Manchester University Hospitals NHS Trust, Wythenshawe Hospital, South Moor Road; The University of Manchester, Wilmslow Road, Reino Unido

[Is the Hypoxia-Inducible Factor Pathway Important in Gastric Cancer?]

European Journal of Cancer 41(18):2792-2805, Dic 2005

*Análisis del carácter pronóstico de la expresión del factor 1-alfa en el carcinoma gástrico y sus posibles consecuencias terapéuticas.*

Si bien la incidencia y mortalidad del adenocarcinoma de estómago han disminuido en los últimos años, aún es la segunda neoplasia más frecuente y la segunda causa de mortalidad por cáncer en el mundo. En Europa se registraron 130 810 casos nuevos durante el año 2000 con una incidencia de 12 a 15 casos cada 100 000 habitantes. En el mundo occidental, esta enfermedad aún tiene pronóstico adverso a pesar de los avances recientes en las técnicas quirúrgicas y los tratamientos oncológicos. En estos países, la supervivencia global a 5 años se encuentra entre 5% y 17%, la cual no ha cambiado significativamente en 30 años. Actualmente, el tratamiento curativo consiste en la resección quirúrgica del tumor primario con una adecuada linfadenectomía si la enfermedad es resistente a la quimioterapia o radioterapia.

En general, la enfermedad se presenta en estadios avanzados y aproximadamente un cuarto de los pacientes que tienen resecciones curativas en apariencia presentarán metástasis o recurrencias. La mayor parte de los ensayos clínicos de terapia neoadyuvante han mostrado resultados decepcionantes. No obstante, el estudio más promisorio fue el *Intergroup 0116* publicado en 2001, en el que 556 pacientes con cáncer gástrico resecado fueron aleatorizados a recibir sólo un seguimiento clínico o quimiorradioterapia adyuvante. Este régimen incluyó 5-fluorouracilo (5-FU), ácido fólico y radioterapia (45 Gy). La supervivencia global promedio fue de 27 meses en el grupo no tratado y de 36 meses en los que recibieron el tratamiento adyuvante. Este esquema es muy utilizado en los EE.UU., no así en Europa. Este estudio fue muy criticado, dado que sólo en el 10% se realizó una linfadenectomía D2 y el 1% murió como consecuencia directa de la toxicidad de la quimiorradioterapia.

El cáncer gástrico persiste como una enfermedad con opciones terapéuticas limitadas y pronóstico adverso. Para poder utilizar los recursos oncológicos disponibles de manera más racional es necesario evaluar nuevos marcadores biológicos que puedan predecir adecuadamente el curso natural de la enfermedad. Esto permitirá individualizar el tratamiento hacia aquellos pacientes que se beneficiarán más y evitar que lo reciban los que quizá no respondan.

La hipoxia es un factor fundamental en el desarrollo de la enfermedad, y la proteína más importante que responde al cambio de los niveles de oxígeno en la célula es la conocida como factor 1-alfa inducido por la hipoxia (HIF-1alfa). En este artículo se analiza el carácter pronóstico de la expresión de esta proteína en el cáncer gástrico.

### Hipoxia tumoral

La hipoxia es la disminución de la tensión normal de oxígeno en los tejidos y se asocia con muchos procesos fisiopatológicos, incluidos los neoplásicos. En la actualidad, se considera que existen 2 tipos principales de hipoxia tumoral: la limitada por la difusión crónica y la perfusión aguda. La primera aparece porque las células están alejadas de los capilares nutrientes como para difundir el oxígeno. En la hipoxia intermitente/aguda, las células permanecen hipóxicas durante un lapso variable. Se considera que el tipo intermitente se debe a alteraciones en la vasculatura normal del tumor. Los vasos ocluidos temporalmente pueden restablecer el flujo y llevar a efectos de reperfusión que incluyen el aumento de la concentración de radicales libres, daño tisular y activación de los genes de respuesta al estrés.

### Hipoxia y resistencia al tratamiento oncológico

Los tumores hipóxicos se asocian con pronóstico adverso y resistencia al tratamiento. La respuesta de las células a la radiación ionizante depende de la disponibilidad del oxígeno y estas células también pueden ser resistentes a la quimioterapia. En este último caso, se ha postulado que influyen la alteración de la difusión de los fármacos, la disminución de la proliferación celular, la reducción de la actividad citotóxica de las drogas y la inducción de proteínas del estrés. Los ejemplos los constituyen el 5-FU, la doxorubicina, la bleomicina, la procarbazona, el etoposido y la vincristina. La hipoxia no sólo se asocia con mal pronóstico para la quimioterapia y la radioterapia sino también para el tratamiento quirúrgico.

### HIF-1alfa

La expresión de esta proteína es muy frecuente en distintas neoplasias de los seres humanos y los estudios han mostrado que se encuentra incrementada en los tumores de colon, mama, pulmón, piel, ovario, páncreas, próstata, riñón y estómago. También se la ha detectado en enfermedades premalignas como el adenoma colónico, el carcinoma ductal mamario *in situ* y la neoplasia intraepitelial de próstata. Por el contrario, la mayor parte de las proliferaciones benignas no presentan indicios de sobreexpresión de la HIF-1alfa. La estabilización de este agente se relaciona con alteraciones específicas de oncogenes como *PAS* y *MYC* y genes de supresión tumoral como *p53*, *PTEN* y *VHL*. Las citoquinas –como el factor de crecimiento similar a la insulina, el factor de crecimiento epidérmico y el receptor tirosina quinasa estimulado por la interleucina 1– también modulan los niveles de HIF-1alfa.

Algunos estudios recientes han mostrado que esta proteína exhibe tanto efectos proapoptóticos como antiapoptóticos y su equilibrio lo determinan las alteraciones genéticas en *p53* o *Bcl-2*. En algunos cánceres, como el pulmonar no asociado a células pequeñas, el aumento de la expresión de la HIF-1alfa fue considerado de buen pronóstico. En otros estudios este incremento se asoció con una mala respuesta a la quimioterapia.

Las proteínas inducidas por HIF-1alfa, que podrían resultar de importancia en el cáncer gástrico, incluyen la anhidrasa carbónica IX, los transportadores de glucosa, la eritropoyetina, el óxido nítrico sintetasa inducible y el factor de crecimiento del endotelio vascular, moléculas que en su conjunto intervienen en procesos vasculares y metabólicos relacionados con la nutrición del tumor. El aumento de la expresión de estas moléculas se ha asociado al carcinoma gástrico, aunque la

mayoría de los estudios mostraron resultados poco concluyentes.

Otros estudios han vinculado a la HIF-1alfa con la carcinogénesis gástrica inducida por *Helicobacter pylori* y los antiinflamatorios no esteroides (AINE); en el primer caso, los radicales libres del *H. pylori* asociados con la carcinogénesis estabilizarían la expresión de HIF-1alfa y, en el segundo, los AINE disminuirían el riesgo de desarrollar cáncer gástrico al reducir su expresión.

En la actualidad, existe cierto interés en promover al HIF-1alfa como un objetivo de la terapéutica oncológica. En este contexto, se ha desarrollado el YC-1, un activador de la guanilciclasa soluble que inhibe la agregación plaquetaria y la contracción vascular. En los modelos animales de cáncer gástrico este fármaco mostró que inhibe la angiogénesis y detiene el crecimiento tumoral, además de disminuir la expresión de HIF-1alfa. Este hallazgo fue confirmado por un estudio reciente.

### Conclusión

En los últimos 5 años, los estudios han señalado al HIF-1alfa como un regulador fundamental del crecimiento de tumores sólidos. Esta molécula también se expresa en las células gástricas neoplásicas bajo condiciones de oxígeno normales debido a la producción endógena de radicales libres. La infección por *H. pylori*, asociada con el desarrollo de carcinoma gástrico, puede inducir la producción de estas especies reactivas y resultar en la expresión constante del HIF-1alfa bajo tensiones de oxígeno adecuadas. Se necesitan más estudios que señalen la expresión de este factor en las lesiones gástricas malignas y premalignas, de manera tal que se pueda optimizar su valor de predicción en relación con el tratamiento de estas neoplasias.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat048/06411034.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat048/06411034.htm)

## 5 - Dieta y Trastornos Gastrointestinales Funcionales: Estudio Poblacional de Casos y Controles

Locke G, Weaver A, Saito Y y colaboradores

Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, EE.UU.

[Diet and Functional Gastrointestinal Disorders: A Population-Based Case-Control Study]

**American Journal of Gastroenterology** 100(12):2743-2748, Dic 2005

*En un estudio comparativo entre pacientes con síntomas gastrointestinales funcionales y controles no se observaron diferencias para el consumo de trigo, lactosa, fructosa y alcohol, pero los primeros manifestaron mayor consumo de grasas y de comidas con adrenalina o noradrenalina.*

La dieta podría desempeñar un papel en la patogenia de los trastornos gastrointestinales funcionales (TGIF) como el síndrome de intestino irritable (SII) y la dispepsia funcional (DF). Los alimentos involucrados han sido varios e incluyen lactosa, fructosa, trigo y cafeína. Los mecanismos propuestos para explicar los síntomas inducidos por alimentos comprenden la intolerancia y la alergia alimentaria, el sobrecrecimiento bacteriano y la alteración de la flora colónica y de la fisiología intestinal luego de comer. No obstante, la importancia de estos mecanismos resulta poco clara.

Los estudios de laboratorio muestran que una dieta alta en grasas resulta en una distribución alterada de los alimentos

dentro del estómago en los individuos con dispepsia en comparación con controles sanos. Varios estudios clínicos en pacientes con SII han informado resultados beneficiosos con la eliminación y reintroducción de alimentos de la dieta. Sin embargo, los resultados de la modificación dietaria han sido variables y contradictorios. Los estudios mencionados fueron realizados en pacientes ambulatorios que consultaron por sus síntomas; no obstante, la composición de la dieta de estos individuos podría no reflejar la de la población general.

Como no hay datos comparativos poblacionales entre el consumo de comida en individuos con TGIF y sin síntomas gastrointestinales, los autores realizaron un estudio poblacional para determinar si las diferencias en la composición de la dieta puede explicar los síntomas gastrointestinales. Para ello, recogieron información sobre la ingesta alimentaria en el último año y luego realizaron comparaciones en cuanto al consumo de nutrientes entre individuos con síntomas gastrointestinales funcionales y sin ellos para determinar si podrían hallarse diferencias que los explicaran. Se prestó especial atención a los alimentos considerados responsables en general, como aquellos con trigo, lactosa, bebidas con cafeína, con fructosa y alcohólicas. Como las comidas contienen sustancias bioactivas como serotonina, triptófano (un precursor de serotonina), noradrenalina y adrenalina, también se estimó la cantidad de estos alimentos consumidos por los casos y los controles.

### Métodos

En 1991 se envió por correo un cuestionario validado sobre enfermedad intestinal, el *Bowel Disease Questionnaire* (BDQ), a una muestra seleccionada al azar de personas de entre 20 y 50 años de Olmsted County, Minnesota. Respondió el 66% de los sujetos.

Los individuos que manifestaron dispepsia o SII fueron considerados posibles casos y aquellos que informaron ausencia de dolor abdominal y menos de 2 síntomas gastrointestinales, aparte de dolor, fueron elegidos como posibles controles. Se excluyeron los sujetos que comunicaron más de 2 síntomas gastrointestinales pero que no cumplían la definición de SII o DF y aquellos con antecedente de enfermedad ulcerosa péptica o cirugía gástrica, enfermedad gastrointestinal o sistémica documentada, antecedente de psicosis o retraso mental o que no fueran de raza blanca.

Todos los pacientes que comunicaron síntomas de TGIF (intestino irritable o dispepsia) o ausencia de síntomas gastrointestinales fueron invitados por correo a una entrevista con el médico (que ignoraba si se trataba de un caso o un control), a un examen físico y a completar el *Harvard Food Frequency Questionnaire* (HFFQ). De 260 sujetos, 222 accedieron a participar (85%), 152 en persona y 70 por correo. El HFFQ contiene 103 ítem que incluyen 84 alimentos y 13 preguntas sobre hábitos alimentarios y suplementos.

La ingestión de comida y de sustancias bioactivas se estimó del consumo de diferentes alimentos. Los alimentos con trigo incluían tortas, tartas, galletitas, *brownies*, donas, cereales, panes, pastas, pizza, cerveza. Los alimentos con lactosa comprendían leche, crema, crema agria, helado, quesos (*cottage*, crema, etc.), pizza. Las bebidas con cafeína abarcaban bebidas cola, café y té; las bebidas con fructosa incluían cola, otras bebidas carbonatadas con azúcar y bebidas de frutas no carbonatadas, y las bebidas alcohólicas comprendían cerveza, vino y licor.

El consumo de serotonina fue estimado mediante el cálculo del promedio de porciones de alimentos como pomelo, melón, brócoli, berenjena, espinaca y coliflor (0 a 1 □g de serotonina/g de alimento), tomates (3 a 15 □g/g) y bananas (> 15 □g/g). El consumo de noradrenalina y de adrenalina fue considerado mediante el cálculo del promedio de las porciones del ítem de alimentos como café, té, chocolate, nueces, bananas, naranjas y pasas de uva. Además, los participantes que asistieron a la entrevista fueron enviados a su casa, donde debían completar un diario alimentario de 7 días. El consumo de triptófano, que

no estaba disponible en el HFFQ, fue estimado de este diario. Inmediatamente después de la entrevista, el médico clasificó a cada sujeto como caso o control de acuerdo con las respuestas del BDQ.

Los casos con TGIF fueron aquellos que cumplían los criterios para SII o DF. La DF fue definida como cualquier dolor o malestar abdominal persistente o recurrente en el abdomen superior que incluyera plenitud posprandial, saciedad temprana, náuseas o distensión abdominal superior en ausencia de una causa orgánica que lo explicara. El SII fue precisado como cualquier dolor o malestar abdominal persistente o recurrente con al menos 2 de las siguientes características: alivio del dolor con la evacuación intestinal, mayor frecuencia de heces con dolor, heces menos consistentes con dolor, distensión abdominal, sensación de evacuación incompleta y presencia de moco sin alteraciones orgánicas detectables. También fueron incluidos como casos aquellos individuos que no cumplían los criterios mencionados anteriormente pero que presentaban síntomas abdominales persistentes o recurrentes. En los 152 sujetos que asistieron a la entrevista, se observó 94% de concordancia entre el diagnóstico realizado por el médico y los resultados del BDQ, lo que confirma la validez de combinar datos de la entrevista y por correo.

Para el análisis estadístico se empleó la prueba de Wilcoxon y regresión logística.

## Resultados

En total participaron 222 de 260 sujetos (85%). Los resultados informados se basan en los 218 participantes que aportaron datos dietarios al completar el BDQ y el HFFQ: 99 eran casos de TGIF y 119, controles sanos. Además, de los 152 sujetos que participaron en persona, 110 entregaron un diario alimentario de 7 días (52 casos y 58 controles). Los 99 casos comprendieron 46% de casos de SII, 27% de casos de DF, 20% de individuos que cumplían las definiciones tanto de SII como de DF y 7% que cumplían cualquier criterio del cuestionario inicial enviado por correo. Respecto de las características demográficas de los participantes, los casos eran algo más jóvenes que los controles, con una media de edad de 34.4 años en comparación con 37.5 años. Sólo 59% de los casos estaban casados, en comparación con 83% de los controles. Por otra parte, ambos grupos compartían características similares en cuanto a la distribución por sexo (61% y 63%, respectivamente de sexo femenino) y nivel educativo (85% y 99%, respectivamente, con estudios universitarios). Respecto de la entrevista médica, se observó una tendencia con predominio de alergias alimentarias en los casos: 17% de ellos manifestaron alergia alimentaria y sólo el 9% de los controles.

Los casos y los controles consumieron un número similar de porciones por semana de comidas con trigo, lactosa, bebidas con cafeína y con fructosa. Los casos presentaron mayor probabilidad de consumir  $\geq 7$  porciones por semana de comidas con noradrenalina y adrenalina pero no respecto de comidas con serotonina o triptófano. Una proporción similar de casos y controles consumieron  $\geq 7$  porciones de café y té (53% y 53%, respectivamente) pero los casos presentaban mayor probabilidad de consumir al menos 7 porciones por semana de chocolate, frutos secos, bananas, naranjas y pasas de uva (57% en comparación con 45%,  $p = 0.10$ )

No se observaron diferencias en la cantidad del consumo de calorías, fibras, proteínas, hierro, calcio y vitaminas A, C, D, E, niacina, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>.

Los casos indicaron mayor consumo de grasas (mediana 33%, en comparación con 31%) que los controles. Esta diferencia estadísticamente significativa fue observada en relación con las grasas saturadas y monoinsaturadas, pero no con las poliinsaturadas. Sin embargo, las diferencias sólo rondaban el 1%. Los casos presentaron menor consumo de carbohidratos (49% en comparación con 52%) respecto de los controles.

En el análisis de subgrupos, cuando se compararon los 65 casos de SII con los controles, se observaron hallazgos similares al análisis previo en todos los casos de TGIF y controles.

## Discusión

Este fue el primer estudio poblacional que evaluó las similitudes y diferencias en el consumo de alimentos entre individuos con síntomas gastrointestinales funcionales y sin ellos. El objetivo del estudio consistió en determinar si el consumo en exceso de ciertos nutrientes podría explicar la sintomatología gastrointestinal funcional. Los resultados sugieren que existen más similitudes que diferencias en el consumo de comidas entre ambos grupos. Debe destacarse que las comidas involucradas generalmente por médicos y pacientes en el agravamiento de los síntomas gastrointestinales –como trigo, lactosa, fructosa y alcohol– no fueron consumidas en mayor o menor cantidad por aquellos que padecen estos síntomas. Aunque el consumo de grasa fue mayor en los casos y, por lo tanto, el consumo de carbohidratos fue menor, en general no se observaron grandes diferencias en la cantidad diaria consumida por ambos grupos. La única diferencia observada respecto de las sustancias bioactivas fue un mayor informe por parte de los casos del consumo de al menos 7 porciones de comidas con noradrenalina o adrenalina. Estos alimentos incluyen chocolate, frutos secos, bananas, naranjas y pasas de uva. Estas diferencias no persistieron cuando fueron consideradas sólo las bebidas con adrenalina o noradrenalina como café o té.

La incapacidad de hallar diferencias en el consumo alimentario apoya la teoría de que los síntomas gastrointestinales son el resultado de sensibilidad o intolerancia a los alimentos. En resumen, no se observaron diferencias en el consumo semanal de comidas habitualmente consideradas responsables de provocar síntomas gastrointestinales, aunque las personas con síntomas funcionales comunicaron un mayor consumo de grasas y de comidas con adrenalina o noradrenalina.

Los autores señalan que en tanto que los síntomas podrían deberse a sensibilidad alimentaria más que a una alteración de la composición de la dieta, el papel de la grasa y quizá de la noradrenalina y de la adrenalina de los alimentos en los síntomas intestinales debe ser evaluado en forma más profunda.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat048/06518002.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat048/06518002.htm)



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, etc.

## 6 - Factores Predictivos de Enfermedad de Crohn

Seksik P, Nion-Larmurier I, Beaugerie L y colaboradores

Department of Gastroenterology, Saint-Antoine Hospital; Pierre et Marie Curie University, París, Francia

[Predictors of Crohn's Disease]

Gastroenterology 130(3):650-656, Mar 2006

*La edad menor de 40 años, la presencia de enfermedad perianal en el momento del diagnóstico y la necesidad de terapia con esteroides en la primera exacerbación son factores predictivos independientes de evolución desfavorable en los 5 años siguientes.*

La enfermedad de Crohn (EC) es una patología crónica del aparato gastrointestinal que con mucha frecuencia origina síntomas incapacitantes por las recidivas clínicas habituales y por las complicaciones asociadas con la inflamación y las lesiones irreversibles. Los agentes inmunosupresores, introducidos en los últimos años han modificado sustancialmente el tratamiento de estos pacientes; el primero de ellos fue el infliximab. Actualmente existen dos estrategias de terapia posibles: la primera considera un algoritmo de menor a mayor; es decir, adaptar el fármaco antiinflamatorio según la respuesta del individuo y la gravedad de la enfermedad, y la segunda opción, completamente opuesta y de mayor a menor, consiste en comenzar con un tratamiento más agresivo. Sin embargo, la información en conjunto no sugiere que esta modalidad de terapia modifique significativamente la evolución o disminuya la necesidad de cirugía. En este punto se requiere establecer con precisión cuáles son los pacientes en quienes se indica este tipo de tratamiento y cuándo es el momento para pasar a un nivel inferior de terapia. Además, los estudios deberían demostrar que el tratamiento agresivo desde el principio no se acompaña de un riesgo desmedidamente elevado de desarrollo de otras enfermedades, por ejemplo linfomas o infecciones, debidas a la inmunosupresión ocasionada. Por su parte, es crucial poder identificar previamente cuáles son los pacientes con mayor probabilidad de presentar enfermedad invalidante en los años que siguen al diagnóstico; ellos serían los candidatos ideales para el tratamiento agresivo inicial. En este contexto, dos estudios demostraron que, para cada paciente, la gravedad de la enfermedad en el transcurso de los primeros 2 a 3 años tiende a permanecer sin cambios posteriores. Empero, en estas investigaciones no se identificaron factores predictivos de evolución. En el presente trabajo se analizó en forma retrospectiva una amplia muestra de sujetos con la finalidad de identificar factores que en el momento del diagnóstico anticipen una evolución desfavorable a los 5 años. En un paso posterior, este grupo de factores predictivos se evaluó en forma prospectiva en otra cohorte independiente de pacientes derivada al mismo centro de investigación.

### Pacientes y métodos

En la primera parte del estudio fueron incluidos 1 188 pacientes consecutivos asistidos entre 1985 y 1998. El diagnóstico de EC se basó en los criterios de Lennard-Jones. Arbitrariamente se consideró que la EC fue incapacitante en el transcurso de los 5 años siguientes cuando aparecieron al menos uno de los siguientes criterios: necesidad de más de 2 cursos de esteroides o enfermedad dependiente de estos fármacos, internación posterior al diagnóstico por una exacerbación o complicación, síntomas graves, necesidad de tratamiento con inmunosupresores y resección intestinal o intervención por patología perianal. Dos especialistas revisaron la evolución individual de cada uno de los 1 188 pacientes.

La frecuencia de sujetos con patología inhabilitante se determinó en un subgrupo de 262 pacientes asistidos en la institución durante la primera exacerbación, porque se

consideró que los individuos derivados después de esta situación probablemente presentarán enfermedad más grave. El análisis se limitó a los pacientes con información completa durante los 5 años y a aquellos con información incompleta pero que tuvieron al menos un criterio de enfermedad incapacitante entre el momento del diagnóstico y la interrupción del seguimiento.

En la segunda parte del estudio se determinó el valor predictivo positivo de los factores identificados en el modelo multivariado en 302 pacientes consecutivos, evaluados en la institución a partir de 1998.

### Resultados

El 40% de los 262 pacientes asistidos por la primera exacerbación era de sexo masculino. La mediana de la edad al momento del diagnóstico era de 27.8 años. Los pacientes tenían compromiso del intestino delgado, del intestino delgado y grueso, y del colon exclusivamente en el 26%, 37.8% y 36.2%, respectivamente. El 23.7% de los sujetos presentaba lesiones perianales en el momento del diagnóstico y el 64.9% requirió corticoides para el tratamiento de la primera exacerbación.

La búsqueda de factores predictivos de enfermedad invalidante a los 5 años se efectuó a partir de 1 123 pacientes con seguimiento completo a los 5 años del diagnóstico y en aquellos con observación inferior pero con al menos un criterio de enfermedad grave. El 37.9% de este grupo era de sexo masculino; el compromiso era de intestino delgado, intestino delgado y grueso, y sólo colon en el 34.5%, 37.4% y 28.1%, respectivamente. El 25.1% presentaba lesiones perianales en el momento del diagnóstico y el 59.2% requirió esteroides para tratar la primera exacerbación.

El 85.2% y el 14.8% de los 1 123 pacientes con información suficiente para una clasificación completa presentaron enfermedad incapacitante y no incapacitante, respectivamente, en los 5 años que siguieron al diagnóstico. En el modelo univariado, la edad menor de 40 años, la enfermedad inicial restringida al colon, la presencia de lesiones perianales y la demanda de esteroides para el tratamiento de la exacerbación fueron factores significativamente asociados con enfermedad invalidante a los 5 años del diagnóstico. En el modelo de regresión logística, 3 factores se asociaron independientemente con esta situación: demanda de corticoides (*odds ratio* [OR] de 3.1), edad menor de 40 años en el momento del diagnóstico (OR de 2.1) y la presencia de lesiones perianales cuando se diagnosticó la enfermedad (OR de 1.8). Los resultados del modelo multivariado permitieron establecer una escala de 0 (ausencia de los 3 factores de riesgo) a 3 (todos los factores presentes). El valor predictivo positivo de la escala en un paciente particular varió entre 0.61 y 0.93, mientras que fue de 0.91 y 0.93 en aquellos sujetos con un puntaje de 2 o 3, respectivamente.

Luego, la escala se evaluó en una muestra independiente de 302 pacientes, asistidos después de 1998 (37.4% de sexo masculino y 62.6% de sexo femenino). El valor predictivo positivo del puntaje fue de 0.84 y de 0.91 en pacientes con un puntaje de 2 y de 3, respectivamente.

### Discusión

Se espera que los pacientes con EC asistidos en centros de derivación evolucionen desfavorablemente en el transcurso de los años siguientes. En este trabajo, la necesidad de terapia con corticoides durante la primera exacerbación, la edad menor de 40 años y la enfermedad perianal en el momento del diagnóstico fueron factores independientemente asociados con mayor riesgo de enfermedad incapacitante en los 5 años posteriores. Asimismo, para un paciente en particular, la presencia de 2 o 3 de estos elementos predijo evolución adversa.

La identificación precoz de los sujetos con mayor probabilidad de presentar enfermedad progresiva es de máxima importancia en la era de nuevas estrategias terapéuticas con capacidad de cicatrizar las lesiones

intestinales y de lograr una remisión clínica prolongada. Por su parte, los pacientes que no tienen EC incapacitante pueden llevar adelante una vida prácticamente normal, en todos los aspectos.

Aun así, todavía prevalece la estrategia que consiste en comenzar con los fármacos tradicionales e incorporar las terapias más nuevas según la evolución del paciente. En este contexto, el uso de inmunosupresores desde el inicio quedaría reservado para sujetos con enfermedad grave. Cuando se efectúan estudios de esta naturaleza es importante recordar que los centros de derivación supuestamente asisten a pacientes con enfermedad más grave, que no han respondido satisfactoriamente a las opciones convencionales. Sin embargo, el porcentaje de individuos que requirió esteroides en su primera exacerbación (65%) es semejante al observado en otras series y, en opinión de los autores, la cifra sugiere que una gran mayoría de sujetos con EC se hallan en riesgo de presentar enfermedad invalidante en el transcurso de los 5 años que siguen al diagnóstico.

En la investigación se identificaron 3 factores que predijeron evolución adversa en forma independiente; este fenómeno contrasta con los resultados de 2 trabajos previos similares, en los que se observó que el curso de la enfermedad en un paciente individual tendía a permanecer sin cambios durante los primeros años. En tales ensayos no fue posible detectar ningún factor que se correlacionara con la evolución; no obstante, añaden los autores, estos estudios incluyeron un número reducido de sujetos y no se realizó análisis multivariado.

Se han diseñado ensayos para determinar la eficacia de la estrategia opuesta, esencialmente para establecer la relación entre riesgo y beneficio del inicio precoz con análogos de purinas o agentes biológicos desde la primera exacerbación. Por ejemplo, en un trabajo en niños se demostró que la utilización temprana de 6-mercaptopurina permitía ahorrar esteroides y contribuía a mejorar la evolución clínica en los 18 meses posteriores al diagnóstico. Por otra parte, al considerar el empleo de anticuerpos monoclonales antifactor alfa de necrosis tumoral, se debe tener en cuenta que este tratamiento se asocia con aumento del riesgo de mortalidad, fundamentalmente por la posibilidad de infección. En estos términos es muy difícil incluir pacientes en trabajos para evaluar esta terapia, cuando cabe la posibilidad de remisión espontánea de la enfermedad en algunos casos. Por todos estos motivos, los resultados del presente estudio son de gran importancia; de hecho, de ser confirmados en futuras investigaciones podrían emplearse para decidir la inclusión de pacientes en trabajos con fármacos nuevos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat049/06714006.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat049/06714006.htm)

## 7 - Factores de Riesgo para Cirugía Inicial en Pacientes Pediátricos con Enfermedad de Crohn

Cohen S, Bostrom A, Gupta N y colaboradores

Children's Center for Digestive Healthcare, Children's Healthcare of Atlanta, Atlanta; Department of Epidemiology and Biostatistics and UCSF Children's Hospital, University of California, San Francisco, EE.UU.

[Risk Factors for Initial Surgery in Pediatric Patients with Crohn's Disease]

Gastroenterology 130(4):1069-1077, Abr 2006

*El tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Crohn, que consiste en resecciones intestinales, es menos frecuente si el proceso se descubre en edad más temprana, cuando las lesiones se encuentran menos extendidas y todavía pueden esperarse resultados de los fármacos.*

El tratamiento quirúrgico es frecuente en pacientes con enfermedad de Crohn (EC). Estudios previos informaron que la incidencia acumulada de resección intestinal fue de 44%, 61%, 71% y 82% al año, a los 5, 6 y 20 años del diagnóstico. Los resultados varían según las publicaciones, hecho que los autores atribuyen a las diferentes poblaciones analizadas y a las distintas definiciones de cirugía.


Señalan que en pocas oportunidades se investigaron los factores de riesgo para la primera operación indicada, razón por la que se propusieron determinar la incidencia acumulada de tratamiento quirúrgico necesario para la EC. Esta terapéutica fue definida a estos efectos como la resección intestinal. Para evaluar mejor los resultados encararon un estudio multicéntrico de varias poblaciones pediátricas.

### Metodología

Comenzaron en enero de 2000. Fueron analizados 1 736 pacientes menores de 18 años con enfermedad intestinal inflamatoria (EII). Se registraron datos provenientes de las historias clínicas respectivas, en especial interrogatorio, examen físico, endoscopia, histología y radiología. Se definió como día 0 a la fecha de diagnóstico inicial y se registró la fecha de la intervención quirúrgica inicial que consistió en resección. La fecha de final de estudio para pacientes no quirúrgicos fue la de la visita más reciente previa a noviembre de 2003. De la cohorte de 1 736 pacientes fueron seleccionados 989 que cumplían los criterios de inclusión.

Las variables que se presumió podrían estar relacionadas con la necesidad de resección quirúrgica fueron el centro donde se asistía a los pacientes, el año de diagnóstico, la edad, el sexo, la raza, el diagnóstico inicial de EII, la ubicación de la enfermedad, la presencia o ausencia de granuloma en el estudio histológico, los síntomas de comienzo, la gravedad inicial de la enfermedad, los parámetros de laboratorio, los marcadores serológicos, el tratamiento y las complicaciones.

Los tipos de resecciones fueron: parcial de intestino delgado, colectomía parcial o colectomía total. El año del diagnóstico se definió como aquel en que se estableció EII. La edad se agrupó en 3 categorías: 0-2 años, 3-5 años, 6-12 años y 13-17 años. En cuanto a la raza, los pacientes se clasificaron en blancos, afronorteamericanos, asiáticos, hispanos, etc. Se estableció como diagnóstico inicial de EII a una de las enfermedades compatibles con esta denominación: EC, colitis ulcerosa (CU) o colitis indeterminada. La ubicación de la enfermedad se clasificó en: 1) compromiso del intestino delgado sin afección del colon, 2) del intestino delgado con compromiso colónico, 3) del colon sin enfermedad en el intestino delgado. Se definió como granulomas a la observación de estas lesiones en el primer informe histológico. Entre los síntomas de comienzo considerados se incluyeron el dolor abdominal, la diarrea, la astenia, la fiebre, las artralgias, el ardor bucal, las náuseas, el compromiso del periné, el retraso en el crecimiento, la

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, etc.



hemoproctorragia, las dermatopatías, los vómitos y la pérdida de peso. La gravedad se definió en relación con la magnitud de los siguientes síntomas: dolor abdominal, diarrea, hematoquecia, limitación de la actividad, enfermedad perirrectal, manifestaciones extraintestinales, etc. Los parámetros de laboratorio que se tomaron en cuenta fueron albuminemia, hematocrito, eritrosedimentación y recuentos globulares, para compararlos con los valores considerados normales. Se midieron los anticuerpos anti-*Saccaromyces cerevisiae* y antineutrófilo citoplasmático perinuclear. Se registraron 6 opciones de fármacos: mercaptopurina, metotrexato, ciclosporina, ácido 5-aminosalicílico, corticoides y antibióticos. En consecuencia, los pacientes fueron clasificados como tratados o no tratados –sin considerar en el primero de los casos por cuánto tiempo habían recibido drogas– y con complicaciones o sin ellas. Los primeros habían experimentado una o varias de las siguientes: abscesos, estomatitis aftosa, artritis, hipocratismo, fracturas óseas, eritema nudoso o pioderma gangrenoso, fístulas, estenosis, fisura perianal o retraso del crecimiento.

## Resultados

La media de edad fue de 11.5 años y el tiempo de seguimiento de 2.8 años. Ciento cincuenta y tres pacientes fueron sometidos a resecciones intestinales: 38 colectomías parciales, 13 colectomías totales, 70 exéresis de intestino delgado y 7 colectomías parciales junto con resecciones segmentarias de intestino delgado. La incidencia acumulada fue de 5.7% al año, 17% a los 5 años y 28.4% a los 10 años a partir del momento del diagnóstico.

El 19.2% fue operado durante el intervalo de edad de 0-2 años, 15.1% en el grupo de 3-5 años, 28.8% en el intervalo 6-12 y 35% entre los 13 y 17 años. El grupo de pacientes estuvo conformado por 63 varones y 65 mujeres. La incidencia acumulada fue significativamente mayor en las últimas. El tratamiento quirúrgico se practicó en 111 pacientes blancos, 13 afroamericanos, 1 hispano y el resto sin calificación precisa. De los 989 pacientes pediátricos, a 949 (95.1%) se les diagnosticó EC al comienzo del estudio, a 28 se los calificó como portadores de CU y a 21 con colitis inflamatoria. El riesgo de requerir cirugía fue similar en pacientes con compromiso colónico exclusivo, sólo compromiso de intestino delgado o enfermedad que afectaba ambos tramos intestinales. La presencia de granulomas en el estudio histológico inicial fue inversamente proporcional al riesgo de requerir cirugía. Sólo el retraso en el crecimiento se asoció con el riesgo de necesitar tratamiento quirúrgico, a diferencia de otras de las posibles manifestaciones clínicas de la enfermedad. No se encontró relación con la gravedad del cuadro; sí, en cambio, con el antecedente de tratamiento con ciclosporina y con la presencia de complicaciones como estrecheces intestinales, abscesos o fístulas.

## Discusión

Los autores consideran que el presente estudio se fundamenta en una de las mayores cohortes pediátricas existentes hasta el momento de ser elaborado el trabajo. La incidencia acumulada de cirugía fue menor que en trabajos previos, tanto los realizados en adultos como en niños. En esta serie, la menor edad al momento del diagnóstico se asoció con menor riesgo de cirugía. Señalan que ello puede reflejar el reconocimiento más temprano de la enfermedad y, por lo tanto, el inicio de tratamientos específicos que pudieran resultar efectivos. Destacan que, aunque publicaciones previas no informan sobre el predominio de un sexo respecto del otro, hallaron que las mujeres muestran mayor riesgo de requerir operación para el tratamiento de la EC. Igual situación sucedió en los niños a quienes inicialmente se les diagnosticó CU. En los pacientes de esta serie, cuya lesión comprometía exclusivamente el intestino delgado, el riesgo de cirugía fue 1.78 veces mayor que en el grupo integrado por sujetos con lesiones colónicas exclusivas. El retraso del crecimiento se asoció significativamente con el riesgo, al igual que lo señalado

por otros expertos, mientras que la presencia de fiebre tuvo relación inversa. Según los autores del presente estudio, esto último indica que la hipertermia se comportó como signo de alarma para inducir la institución de tratamiento en forma más temprana, por lo que habría disminuido la progresión de la EC. Por causas que ignoran, los marcadores positivos se asociaron con mayor riesgo de cirugía, mientras que la ciclosporina previa a la operación se relacionó con mayor riesgo, y éste fue menor en los casos tratados con ácido aminosalicílico.

## Conclusiones

El sexo femenino, el retraso en el crecimiento al tiempo de presentación, el diagnóstico inicial de CU y la presencia de abscesos, fístulas o estrecheces del intestino se asoció con aumento del riesgo de requerir resecciones intestinales en pacientes pediátricos portadores de EC, mientras que la menor edad al momento del diagnóstico, la presencia de fiebre y el tratamiento con ácido aminosalicílico se relacionaron con menor riesgo de requerir una operación, concluyen los expertos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat050/06907004.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat050/06907004.htm)

## 8 - ¿Tiene *Helicobacter pylori* un Papel Patogénico en las Bronquiectasias?

Sánchez N, Agustí C, Angrill J y colaboradores

CAPSE, Consorci d' Atenció Primària de Salut de l'Eixample, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universitat de Barcelona (UB), Barcelona, España

*[Does Helicobacter Pylori Have a Pathogenic Role in Bronchiectasis?]*

**Respiratory Medicine** 100(7):1202-1207, Jul 2006

*El análisis inmunohistoquímico de las biopsias bronquiales en pacientes con bronquiectasias no avala la participación de Helicobacter pylori en la etiopatogenia de las lesiones.*

Las bronquiectasias, señalan los autores, «constituyen una enfermedad pulmonar crónica caracterizada por dilatación bronquial irreversible». Desde el punto de vista etiológico, una teoría considera que diversos gérmenes lesionan el tracto respiratorio inferior, un fenómeno que induciría destrucción inflamatoria de la pared del bronquio. *Bordetella pertussis*, el virus del sarampión y *Mycobacterium tuberculosis* son algunos ejemplos de microorganismos involucrados en este proceso.

*Helicobacter pylori* es un patógeno inductor de gastritis y patologías no gástricas (isquemia cardíaca, enfermedad cerebrovascular y rosácea). Algunos trabajos anteriores encontraron *H. pylori* en reservorios no gástricos, tales como aspirados traqueobronquiales en pacientes con asistencia ventilatoria mecánica y en muestras de senos paranasales de sujetos con sinusitis crónica. Asimismo, en un trabajo reciente, Tsang y col. observaron un incremento de los niveles de IgG anti-*H. pylori* en pacientes con bronquiectasias crónicas, en comparación con individuos con tuberculosis o voluntarios sanos; los resultados motivaron la teoría de que *H. pylori* podría estar involucrado en el origen de este trastorno pulmonar crónico. De hecho, hay similitudes en la patogenia de las bronquiectasias y de la enfermedad ulcerosa. En ambas enfermedades se observa intensa inflamación neutrofílica y de linfocitos T en la submucosa y liberación de interleuquinas (IL) 8, IL-1 y factor de necrosis tumoral alfa. Sin embargo, por ahora el verdadero papel del microorganismo en la génesis de las bronquiectasias no se ha establecido. Con este propósito, los autores realizaron esta investigación prospectiva mediante

estudio serológico e inmunohistoquímico en biopsias bronquiales de pacientes y de controles.

### Métodos

Se estudiaron 46 pacientes con bronquiectasias diagnosticadas en forma clínica y por tomografía computarizada de alta resolución; todos estaban clínicamente estables. En 30 sujetos la enfermedad era posinfecciosa, en 13 era idiopática, en 1 era secundaria a artritis reumatoidea, en otro a disquinesia ciliar primaria y en otro de ellos a síndrome de Young. Se consideró que los pacientes presentaban exacerbación cuando tenían un incremento en el volumen de la expectoración o cambios en el aspecto del esputo, aumento de la disnea o fiebre y se los excluyó cuando el episodio se presentó en los últimos 2 meses. Tampoco se incluyeron pacientes tratados con antibióticos o esteroides en el mes previo al estudio. En todos los participantes se tuvieron en cuenta factores de riesgo de infección por *H. pylori*, tales como la edad, el sexo y el nivel socioeconómico. Se incluyeron como controles a 8 personas no fumadoras sometidas a broncoscopia para descartar algún proceso neoplásico.

El día del estudio, los participantes fueron sometidos a evaluación clínica completa y espirometría. La anestesia de la vía aérea se realizó con lidocaína al 5% por nebulización. Se tomaron biopsias de los lóbulos más comprometidos por las bronquiectasias según la tomografía. En todos los individuos se buscaron anticuerpos de tipo IgG anti-*H. pylori* por enzimoimmunoensayo. Las biopsias se tiñeron con hematoxilina-eosina y tinción de Giemsa. En todas se buscaron lesiones epiteliales, epitelio columnar, infiltrados inflamatorios y microorganismos (con anticuerpos anti-*H. pylori*, NCL-HPp). Sólo se consideraron evaluables las muestras con epitelio preservado debido a que se asume que *H. pylori* se une a las células superficiales de la mucosa, como sucede en la mucosa gástrica. Se incluyeron 2 muestras de gastritis crónica activa secundaria a *H. pylori* como controles positivos.

### Resultados

La cohorte evaluada estuvo integrada por 65% de mujeres. El 63% de los pacientes tenía expectoración crónica; el cuadro bronquial que motivó la aparición de las bronquiectasias había aparecido antes de los 14 años en el 60% de los casos. Los valores del examen funcional respiratorio estuvieron dentro de parámetros normales en todos los casos, pero la capacidad vital forzada (CVF) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>) fueron significativamente más bajos en los pacientes que en los controles. El 52% de los sujetos tuvo obstrucción bronquial: VEF<sub>1</sub>/CVF inferior al 70% y VEF<sub>1</sub> por debajo del 80% del valor esperado. El 74% presentaba bronquiectasias cilíndricas, el 16%, quísticas y el 8%, varicosas. En el 43% de los casos se observaron infiltrados inflamatorios asociados con las lesiones. Por otra parte, en 46 pacientes se efectuó estudio serológico; en el 46% se detectaron anticuerpos de tipo IgG anti-*H. pylori*. Se analizaron 48 biopsias: 40 de pacientes y 8 de controles. No se registraron diferencias sustanciales en las variables clínicas, espirométricas ni serológicas en pacientes con biopsias no evaluables, en comparación con aquellos con muestras de buena calidad. En 14 pacientes con bronquiectasias se constató un infiltrado inflamatorio leve, integrado principalmente por linfocitos maduros. En los controles no se observaron cambios inflamatorios. Se realizó inmunohistoquímica en 31 muestras de pacientes y en 7 de controles; ninguna de ellas mostró la presencia de *H. pylori*.

### Discusión

Los resultados de esta investigación, comentan los expertos, «no avalan el papel patogénico de *H. pylori* en las bronquiectasias en pacientes clínicamente estables». La teoría de que *H. pylori* podría estar involucrado en la etiología de la lesión bronquial surgió como consecuencia de que el germen tiene posibilidad, por diversos motivos, de alcanzar el tracto respiratorio y porque existen numerosas semejanzas entre las

bronquiectasias y la úlcera gástrica péptica. Algunos grupos encontraron mayor prevalencia de anticuerpos contra este microorganismo en pacientes con bronquitis crónica y con bronquiectasias.

La presencia de *H. pylori* en placas dentales, amígdalas y adenoides sugiere que la cavidad oral constituye un reservorio natural para este microorganismo; asimismo, *H. pylori* en el estómago podría ser transportado a la orofaringe por reflujo gastroesofágico y desde allí pasar al bronquio. Esta hipótesis fue avalada por algunas investigaciones, que encontraron el microorganismo en aspirados traqueobronquiales de pacientes con asistencia ventilatoria mecánica. Sin embargo, el trabajo recientemente publicado por Llvan y col., en el cual se aplicó prueba rápida de la ureasa, cultivos y evaluación histopatológica, dio resultados negativos, al igual que el presente estudio.

En la investigación realizada en esta oportunidad se incluyó una muestra más heterogénea de pacientes, de ambos sexos, con una edad promedio de 56 años y sin discriminación según la presencia o ausencia de patología gastrointestinal. A pesar de ello, los resultados fueron coincidentes, dado que en ninguno de los 2 trabajos pudo demostrarse la presencia de *H. pylori* en las biopsias bronquiales de pacientes con bronquiectasias. Sin embargo, todavía se requiere más investigación para establecer conclusiones definitivas, concluyen los autores.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat049/06817003.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat049/06817003.htm)

## 9 - Tratamiento Farmacológico del Dolor en la Pancreatitis Crónica

Wilder-Smith O, Jansen J, Drenth J, Van Esch A y colaboradores

Pain Knowledge Center, Department of Anaesthesiology, University Nijmegen Medical Center; Department of Gastroenterology and Hepatology, Radboud University Nijmegen Medical Center, Nijmegen, Países Bajos

[Pharmacological Management of Pain in Chronic Pancreatitis]

**Digestive and Liver Disease** 38(7):518-526, Jul 2006

*Análisis de los mecanismos responsables del dolor en la pancreatitis crónica y las diferentes estrategias actuales de tratamiento.*

El dolor es el síntoma principal en la mayoría de los pacientes con pancreatitis crónica. Suele afectar más a hombres que a mujeres y la descripción de los pacientes consiste en un dolor epigástrico continuo que irradia al dorso y al hombro izquierdo, con un rango de intensidad variable pero generalmente moderado a grave, cuya aparición puede relacionarse con la ingesta o no. Al comienzo de la enfermedad, el dolor pasa por períodos de remisión que, con el transcurrir del tiempo, se tornan cada vez más cortos. Esto gravita sobre la calidad de vida de los pacientes porque provoca dificultades laborales y hospitalizaciones frecuentes.

La patogenia del dolor no está del todo clara. Diversas teorías han sido propuestas para explicarlo.



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): autores, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

### ***Elevación de la presión intrapancreática***

Algunas teorías sostienen que la causa principal del dolor reside en la hipertensión intraductal generada por la deformación de los conductos intrapancreáticos a causa de la fibrosis, por obstrucción por cálculos o disfunción del esfínter de Oddi, aunque no hay estudios que avalen estas teorías.

En los últimos años surgieron ensayos que postulan que el dolor es consecuencia de la elevación de la presión intraparenquimatosa, fundamentalmente por un incremento de la presión intersticial que determina un aumento de la resistencia vascular por compresión y disminución del flujo pancreático (una suerte de síndrome compartimental intrapancreático).

### ***Estrés oxidativo***

De acuerdo con esta teoría, el dolor se produciría como consecuencia de la liberación de radicales libres de oxígeno inducida por diversos tóxicos como el alcohol y el tabaco. Esto desencadena una reacción inflamatoria local, con el consiguiente daño en el tejido pancreático.

### ***Daño en la innervación periférica***

Una serie de estudios anatomopatológicos sugieren que la inflamación crónica del páncreas lesiona los nervios encargados de inervar el parénquima. A nivel pancreático se comprobó la presencia de infiltrados de eosinófilos que liberan mediadores del dolor y en los nervios infiltrados linfocitarios que ocasionan neuritis local.

### ***Hiperalgnesia y sensibilización central***

Esta teoría sostiene que el daño en la innervación periférica produce una entrada de estímulos intensa y sostenida en el sistema nervioso central, que hace que el procesamiento central de estímulos se incremente, lo que se denomina sensibilización central. De este modo, en los pacientes con pancreatitis crónica se genera un estado de hiperalgnesia difícil de controlar, incluso con altas dosis de opiáceos. Con el avance de la enfermedad, el sistema nervioso central se vuelve autónomo y la sensación de dolor se independiza de la estimulación periférica, lo que explica el fracaso de los procesos de desnervación esplácnica para promover analgesia.

### ***Tratamiento del dolor pancreático***

El dolor representa el factor más importante en el deterioro de la calidad de vida. Otros factores relevantes abarcan la diarrea crónica, el descenso de peso y el desempleo.

Los autores consideran que el manejo del dolor debe involucrar un grupo interdisciplinario conformado por cirujanos, gastroenterólogos, radiólogos, anestesiólogos y psiquiatras. Previamente deben descartarse causas extrapancreáticas de dolor como úlcera péptica, enfermedad vesicular, trastornos de la motilidad abdominal y resolver toda complicación asociada con la pancreatitis crónica: pseudoquistes, obstrucción biliar o duodenal. Los pacientes deben abandonar el consumo de alcohol, porque el avance de la enfermedad es más rápido y la mortalidad tres veces mayor en aquellos que continúan la ingesta.

### ***Dieta***

En general, se recomienda una dieta reducida en grasas (menor de 60 g/día) y limitada en cantidad para evitar una excesiva estimulación pancreática, con micronutrientes específicos en caso de deficiencia.

### ***Tratamiento farmacológico***

#### ***Analgésicos***

Los antiinflamatorios no esteroideos o el paracetamol en general no son eficaces para promover una analgesia adecuada, por lo que muchos pacientes requieren opioides en forma temprana. Puede comenzarse con tramadol, que tiene efectos adversos gastrointestinales menores que la morfina. Para minimizar los problemas de abuso y dependencia asociados con el uso crónico de opioides, se deben prescribir aquellos con larga duración de acción (preparados de liberación prolongada) y lento acceso al sistema nervioso

central (para evitar los efectos euforizantes), como la morfina en liberación controlada y la metadona. En segundo lugar, se pueden emplear los parches de liberación prolongada de fentanilo.

Los opioides no son tan efectivos si el dolor está relacionado con la hiperalgnesia provocada por sensibilización central, donde el receptor del N-metil-D-aspartato (NMDA) desempeña un papel central. Hasta el momento, el único fármaco potencialmente eficaz es la ketamina que, en menor dosis que la utilizada en anestesia, es capaz de bloquear a este receptor e inducir analgesia. Su utilización está limitada por la ausencia de estudios clínicos y la necesidad de su administración por vía intravenosa.

### ***Enzimas pancreáticas***

Su empleo se ha evaluado en diferentes estudios clínicos de dimensiones reducidas con resultados dispares. Un metaanálisis de 6 ensayos aleatorizados y a doble ciego concluyó que el tratamiento con enzimas pancreáticas con fines analgésicos no se asoció con beneficio significativo.

### ***Loxiglumida***

En los pacientes con pancreatitis crónica, los niveles plasmáticos elevados de colecistoquinina inducen hiperalgnesia. La loxiglumida es un fármaco que antagoniza el efecto de la colecistoquinina al bloquear sus receptores específicos. En un estudio clínico de 207 pacientes que cursaban un episodio de reagudización fue eficaz para disminuir el dolor en una dosis de 600 mg/día.

### ***Secretina***

Es un fármaco que actúa sobre la viscosidad de la secreción pancreática y sobre los niveles plasmáticos de tripsina y lactoferrina. En un estudio aleatorizado demostró eficacia analgésica en pacientes con pancreatitis crónica sin obstrucción de los conductos pancreáticos ni pseudoquistes.

### ***Alopurinol y antioxidantes***

La mayoría de los pacientes con pancreatitis crónica tiene una ingesta reducida de micronutrientes, que podría incrementar el estrés oxidativo y la activación de radicales libres de oxígeno con efecto deletéreo sobre el tejido pancreático. Un estudio de dimensiones reducidas (13 pacientes) con alopurinol no demostró eficacia analgésica. En otro trabajo con 10 pacientes, el suplemento de antioxidantes en la dieta (vitaminas C y E, selenio, metionina, betacarotenos) a lo largo de un año resultó en una reducción significativa en la intensidad del dolor y en el número de hospitalizaciones.

### ***Inhibidores de la proteasa por vía oral***

Si bien el camostat, un inhibidor de la proteasa, se asoció con disminución de la fibrosis y la inflamación pancreática en animales de experimentación, no hay ensayos clínicos en seres humanos que avalen su uso.

### ***Antagonistas de los receptores de leucotrienos***

Los leucotrienos son mediadores inflamatorios que pueden desempeñar un papel en la pancreatitis crónica.

En un estudio a doble ciego y controlado con placebo en 15 pacientes, el empleo de montelukast (un antagonista del receptor de leucotrienos) no resultó efectivo para aliviar el dolor.

### ***Octreotide***

Opiniones de expertos sugieren que podría aliviar el dolor refractario en pacientes con pancreatitis crónica grave pero, hasta el presente, no hay trabajos clínicos que confirmen esta suposición.

### ***Conclusión***

El tratamiento del dolor en los pacientes con pancreatitis crónica por lo general es una tarea dificultosa. Se desconoce la fisiopatología del dolor; la población de pacientes que lo presentan es muy heterogénea y no hay una manera objetiva de evaluarlo. Los autores señalan que el enfoque más



adecuado es comenzar, en forma escalonada, con paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos, luego pasar a tramadol y, después, a preparados orales de morfina de liberación controlada o metadona, que son los fármacos de elección. Hasta el momento, las demás estrategias farmacológicas analizadas no han resultado efectivas o, como en el caso de la loxiglumida, requieren estudios de mayores dimensiones para confirmar su beneficio.



Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat050/06o09003.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat050/06o09003.htm)

## 10 - Restricciones de la Calidad de Vida en Pacientes con Cáncer Colorrectal a lo Largo de 3 Años después del Diagnóstico: Estudio Poblacional

Arndt V, Merx H, Brenner H y colaboradores

German Centre for Research on Ageing, Heidelberg; University of Ulm, Ulm, Alemania

[Restrictions in Quality of Life in Colorectal Cancer Patients over Three Years after Diagnosis: A Population Based Study]

European Journal of Cancer 42(12):1848-1857, Ago 2006

*La comparación entre la calidad de vida de pacientes tratados por cáncer colorrectal y la población general demuestra que los trastornos físicos son escasos, no así los emocionales y el compromiso de las funciones sociales, en especial en quienes tienen colostomías.*

Con más de un millón de nuevos casos por año, el cáncer colorrectal (CCR) es una de las neoplasias más frecuentes en todo el mundo. A lo largo de las últimas décadas, el pronóstico ha mejorado como resultado de los avances en el diagnóstico temprano y en la terapéutica.

Los valores estimados de las supervivencias a 5 y 10 años son de 62% y 55% respectivamente, lo cual indica que sobrevive la mayoría de la población diagnosticada en la actualidad. En el pasado, los estudios prospectivos se enfocaron en las tasas de remisión y supervivencia, pero durante los últimos 10 años se presta mayor atención a la calidad de vida (CV) de los pacientes, a pesar de lo cual no existe mucha información proveniente de estudios poblacionales, en especial aquellos integrados por pacientes que sobrevivieron más allá del primer año posterior al tratamiento.

La escasa investigación disponible indica que cuando se compara una cohorte de pacientes con neoplasias con controles de la población general, los sobrevivientes de CCR parecen experimentar sólo deficiencias menores en relación con las mediciones genéricas como estado general de salud y CV.

Otras limitaciones más específicas, como pérdida de peso y de fuerzas, trastornos psicosociales como el estrés y la depresión, parecen ser más importantes en pacientes que cursaron CCR.

También se discutió acerca del papel desempeñado por factores vinculados con la edad y las enfermedades crónicas, como influyentes en la salud física y mental de los sobrevivientes, más que otros factores considerados al momento del diagnóstico oncológico inicial.

Los hallazgos en el grupo de pacientes estudiados por los autores de este trabajo muestran que las modificaciones desfavorables en el funcionamiento emocional y social tienen más trascendencia sobre la CV en pacientes con CCR al cabo del año de realizado el diagnóstico, y se ven afectadas sobre todo las personas más jóvenes.

El objetivo del trabajo consistió en averiguar si las modificaciones desfavorables sobre la CV persisten a lo largo de un período prolongado y si los pacientes más jóvenes continúan con su sufrimiento o si, por el contrario, comienzan a adaptarse y a experimentar una recuperación de las secuelas físicas y psicosociales del CCR al final del tratamiento primario.

### Metodología

Se realizó un estudio con una cohorte de población integrada por 439 pacientes, perteneciente a un estado de Alemania de un millón de habitantes, entre octubre de 1996 y febrero de 1998.

Las características sociodemográficas individuales se obtuvieron por entrevistas personales; en cambio, las particularidades de los tumores se averiguaron por revisión de las historias clínicas de los respectivos hospitales que participaron en el estudio.

El primer seguimiento se llevó a cabo al año después del diagnóstico; para ello se envió un cuestionario estructurado con preguntas acerca de los aspectos de la CV. Dos años más tarde, es decir a los 3 años del diagnóstico, se repitió el interrogatorio a quienes habían contestado con anterioridad para averiguar si hubo cambios en la CV a lo largo del tiempo. El cuestionario estuvo integrado por 30 ítem y fue oportunamente elaborado por la EORTC, organismo europeo dedicado a la investigación y el tratamiento del cáncer. Cinco escalas evalúan el estado físico, el desempeño, los aspectos emocionales sociales y cognitivos y la relación entre el estado de salud global y una escala que define la CV. Además, 3 escalas referidas a síntomas midieron la fatiga, el dolor, las náuseas, los vómitos, la disnea, el insomnio, la pérdida del apetito, la constipación y la diarrea. El módulo específico por tumor denominado CV-CR38 comprendió 38 preguntas destinadas a evaluar síntomas, efectos colaterales del tratamiento, imagen corporal, sexualidad y perspectivas futuras.

### Resultados

Trescientos setenta y ocho pacientes de los 439 sobrevivieron al cabo del primer año después del diagnóstico del tumor (86%). De ellos, 309 completaron el cuestionario, que configuró una proporción del 82% y constituyeron la población en estudio.

En el 58% de los casos, el tumor se encontraba confinado al intestino, mientras que el 10% tenía signos de diseminación a distancia. En conjunto, la cohorte incluyó a 186 pacientes con cáncer colónico y 119 con cáncer de recto; en 4 no hubo registro claro sobre el sitio de implantación del tumor.

Todos, excepto uno, fueron tratados mediante alguna intervención quirúrgica. Se practicó colostomía a 12 pacientes con cáncer colónico y a 47 con cáncer de recto. Murieron 67 varones y mujeres entre el primer y el tercer año a partir del diagnóstico. La mayoría había tenido tumores en etapa avanzada con metástasis a distancia y, por lo general, habían sido tratados con drogas quimioterápicas. Ellos refirieron peor CV global al año del diagnóstico que los otros 241 pacientes con CCR que sobrevivieron durante el seguimiento programado.

Doscientos veintidós participantes (92% de los sobrevivientes) contestaron el segundo cuestionario a los 3 años del diagnóstico. En ese momento, la mayoría informó tener una buena CV y experimentaban deficiencias físicas y funcionales leves en comparación con los controles de la población general. Se consideró que había reducciones clínicamente significativas si se informaba 10 puntos o más de disminución en síntomas como disnea, constipación y diarrea. Los



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): autores, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

trastornos en personas jóvenes fueron más graves que en pacientes mayores de 60 años.

La prevalencia de insomnio y disnea aumentó entre el primero y el tercer año después del diagnóstico. Entre los síntomas específicos ocasionados por el tumor, los cambios más importantes se registraron en la actividad sexual, que declinó en forma muy marcada.

La recurrencia del cáncer se presentó en 26 de los sobrevivientes durante el intervalo de seguimiento, hecho que tuvo un efecto dañino profundo sobre la CV. La CV empeoró en los pacientes libres de enfermedad y mayor edad; en tanto que la CV, y el estado físico, emocional y social mejoraron en los más jóvenes respecto del cuestionario previo.

Los pacientes en que se realizó colostomía definitiva tuvieron peor CV que aquellos que conservaron la función esfinteriana, aunque la situación mejoró con el tiempo.

### Discusión

A pesar de que 3 años después del diagnóstico de CCR la mayoría de los pacientes en general informó una alta CV y que la disminución en las funciones físicas y sociales fueron leves, los resultados de este estudio demostraron que, en verdad, se producen trastornos en las esferas social y emocional con limitaciones orgánicas debidas a fatiga, disnea, insomnio, constipación, diarrea y hasta dificultades financieras. La mejoría experimentada entre el primer y el tercer año de seguimiento fue muy escasa y limitada a la evolución favorable de ciertos aspectos financieros, una mejor perspectiva a futuro y menos problemas vinculados con el osteoma.

Los resultados también muestran que los pacientes de menor edad se encuentran más afectados por las secuelas físicas y psicosociales, aun cuando recuperan algunas capacidades funcionales a medida que pasa el tiempo. Sin embargo, la influencia de la edad sobre la carga de la enfermedad es tal, que las personas mayores consideran su salud física en un marco de referencia distinto y tienden a evaluarla en términos de la edad de sus pares más que en relación con un parámetro ideal, que es la salud perfecta. Por el contrario, los pacientes más jóvenes ven el cáncer como una gran amenaza para sus vidas y manifiestan peor salud mental que los individuos mayores.

En parte, ello explica por qué los pacientes más jóvenes con CCR expresan más deficiencias psicosociales; además, utilizan menos estrategias para sobrellevar la enfermedad y cuentan con menores recursos para enfrentarla.

La recurrencia de la neoplasia tiene un efecto deletéreo sobre la CV. Los resultados de este estudio concuerdan con los de una investigación reciente. Los autores también hallaron que los sobrevivientes que permanecen libres de enfermedad aún sufren trastornos psicosociales, probablemente relacionados con un decremento en la contención emocional y con la declinación del apoyo funcional a medida que transcurre el tiempo.

Se ha informado que el distrés psicosocial y los síntomas depresivos pueden persistir a lo largo de muchos años y continuar como un problema aun en sobrevivientes de larga data sin signos de persistencia o recurrencia lesional. Además, pueden presentarse afecciones intestinales y sexuales, que permanecen sin cambios favorables a lo largo del tiempo.

Los autores consideran que entre los puntos fuertes de su trabajo se cuentan la alta tasa de respuestas, el amplio reclutamiento de enfermos dentro del estado y los numerosos hospitales que intervinieron para aportar pacientes a los que se aplicó el mismo instrumento para medir la CV. Sin embargo, estiman que quienes informaron los mejores resultados en la CV al fin del primer año son los que con mayor probabilidad participaron en el segundo seguimiento, lo cual a su juicio podría arrojar resultados demasiado optimistas al cabo del tercer año.

El estudio tampoco refleja la situación de los pacientes que murieron durante el período de seguimiento y la de quienes se rehusaron a participar en la primera instancia. Otra limitación

se refiere al hecho de que no se recogieron datos sobre CV antes del tratamiento. También debe tenerse en cuenta que el interrogatorio fue elaborado para pacientes oncológicos y no para la población sana que se empleó como control.

No obstante estas limitaciones, los autores consideran que a pesar de que el estudio demuestra que los pacientes al cabo de 3 años informan acerca de su buena CV, se perciben deficiencias significativas en el funcionamiento social y emocional y problemas específicos como constipación, diarrea, insomnio, fatiga, etc., que persisten a lo largo de los años. Las diferencias entre pacientes con CCR y la población general se encontraron predominantemente en los sujetos más jóvenes, pero la prevalencia absoluta de los síntomas y las limitaciones funcionales fueron más altas en las personas mayores. Puesto que la percepción individual del impacto del cáncer puede cambiar a lo largo del tiempo y dado que el número de quienes sobreviven muchos años aumenta progresivamente, los autores señalan que se requieren estudios ulteriores dirigidos a evaluar las consecuencias a largo plazo del CCR y las posibilidades de programar intervenciones para incrementar la CV de la población afectada.

 **Información adicional en**  
[www.siicsalud.com/dato/dat051/06d04002.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat051/06d04002.htm)



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com):  
autores, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.