



Volumen 7, Número1, Agosto 2004

Resúmenes SIIC

● ESTABLECEN EL PAPEL DE LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES EN PATOLOGÍA ESOFÁGICA

Tucson, EE.UU.

Los inhibidores de la bomba de protones han revolucionado el tratamiento de las patologías asociadas con el reflujo ácido. Hay evidencia firme de que esta clase de fármacos es superior a cualquier otro agente disponible.

Drugs 64(3):277-295, 2004

Autores:

Dekel R, Morse C y Fass R

Institución/es participante/s en la investigación:

Section of Gastroenterology, Department of Medicine, Southern Arizona Veterans Affairs Health Care System; University of Arizona Health Science Center, Tucson, EE.UU.

Título original:

[The Role of Proton Pump Inhibitors in Gastro-oesophageal Reflux Disease]

Título en castellano:

Papel de los Inhibidores de la Bomba de Protones en la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico

Enfermedad por reflujo gastroesofágico

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es una patología crónica muy frecuente que afecta sustancialmente la calidad de vida. Un estudio en Olmsted County, Minnesota, estimó que alrededor del 20% de la población adulta refiere síntomas de ERGE al menos una vez por semana y que el 60% tiene manifestaciones ocasionalmente. El efecto adverso de la ERGE sobre la calidad de vida es comparable al que originan otras enfermedades crónicas. En la práctica, el trastorno se diagnostica en presencia de síntomas clásicos como pirosis y regurgitación ácida. Sin embargo, la presentación clínica de la ERGE varía de un individuo a otro. La enfermedad puede clasificarse en tres categorías principales: patología por reflujo sin erosión, esofagitis erosiva y esófago de Barrett según la historia natural. La mayoría de los enfermos permanece en la misma categoría con el paso del tiempo. La ERGE también puede expresarse con manifestaciones atípicas, extraesofágicas, entre ellas asma, alteración de la voz, tos crónica y dolor precordial no cardiológico. La aparición de los síntomas en la ERGE aún no se comprende por completo; sólo una minoría de los episodios de reflujo es percibida por el paciente y, por ende, asociada con síntomas clínicos.

Farmacología de los inhibidores de la bomba de protones

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son prodrogas con una elevada selectividad en el ambiente ácido en los canalículos secretorios de las células parietales. Las drogas se unen a la bomba H^+/K^+ adenosina trifosfatasa (ATPasa), o bomba de protones, con lo cual se reduce la producción de secreción ácida. Todos los IBP se comercializan como gránulos o tabletas con cubierta entérica ya que la prodroga es sensible a la degradación ácida en el estómago. Deben tomarse unos 30 minutos antes de las comidas para que se inhiba por completo la producción de

ácido por las células parietales.

Interacciones farmacológicas, efectos adversos y seguridad

Los IBP son metabolizados por el sistema del citocromo P450 en el hígado; se eliminan esencialmente con la orina con excepción del pantoprazol que se excreta básicamente con la bilis. Habitualmente se recomienda la reducción de la dosis de los IBP sólo en sujetos con insuficiencia hepática grave. En cambio, el ajuste de dosis no es necesario en pacientes de edad avanzada o con patología renal. Se han referido pocas interacciones farmacológicas en relación con los IBP, la mayoría relacionadas con el omeprazol. El omeprazol disminuye la depuración de diazepam, fenitoína y warfarina, mientras que el lansoprazol se asocia con una leve disminución de los niveles de teofilina. Al incrementar el pH gástrico reducen la absorción de drogas que dependen de la acidez para ser absorbidas –digoxina y ketoconazol. Como clase de drogas, los IBP tienen un excelente perfil de seguridad. Los efectos adversos más comunes incluyen náuseas, diarrea, cefaleas y exantemas que se observan en el 0.5% al 5% de los enfermos. Aunque en algún momento se generó preocupación por la potencial inducción de cáncer gástrico o tumor carcinoide, los IBP se utilizan desde hace más de 17 años y no hay evidencia de que esto suceda.

Recidiva nocturna de la acidez

La recidiva nocturna de la acidez (*nocturnal acid breakthrough*, NAB) se define como una caída en el pH gástrico por debajo de 4 durante al menos una hora entre las 10:00 pm y las 6:00 am. Este fenómeno se observó en aproximadamente el 70% de los pacientes que reciben IBP por ERGE, inclusive en los enfermos que reciben la medicación dos veces por día. El reflujo asociado con NAB parece estar influido por la infección por *Helicobacter pylori* y por la existencia de trastornos de la motilidad esofágica. Se sugirió que el NAB es el mecanismo fisiopatológico responsable de la persistencia de los síntomas, pero su verdadera relevancia clínica aún se desconoce. De hecho, no se observó aumento de las manifestaciones clínicas o del compromiso esofágico en los individuos en los que se comprueba NAB. Más aun, no se constató correlación entre el NAB y la acidez nocturna. Varios estudios demostraron que el agregado de un antihistamínico H₂ (antiH₂) por la noche a un esquema de IBP dos veces por día es eficaz en los sujetos que no responden a la terapia exclusiva con IBP. Sin embargo, en este punto aún no hay acuerdo.

Características de los IBP

En la actualidad se dispone de 5 preparados –omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol y esomeprazol. Este último es el S-isómero del omeprazol y, por ende, difiere de los restantes integrantes de esta clase de drogas que son mezclas racémicas. El esomeprazol parece ser metabolizado más lentamente por las enzimas hepáticas. Es probable que sea más eficaz en la cicatrización de la esofagitis erosiva. Por su parte, se considera que el lansoprazol es el fármaco con inicio más rápido de acción y, por ello, del alivio de las manifestaciones clínicas. El pantoprazol parece tener menor afinidad por el sistema del citocromo P450 y, por lo tanto, un patrón más seguro en términos de interacciones farmacológicas. Es el único que se presenta también para administración intravenosa aunque la eficacia de esta vía en pacientes con ERGE nunca se estableció.

Papel de los IBP en el tratamiento agudo de la esofagitis erosiva

Los IBP son superiores a cualquier otra forma de tratamiento en pacientes con esofagitis erosiva (EE); se asocian con alivio sintomático excelente y con cicatrización de las lesiones. Un metaanálisis confirmó que luego de 12 semanas de tratamiento el índice de cicatrización es del 83.6% con los IBP; del 51.9% con los antiH₂; del 39.2% con sucralfato y del 28.2% con placebo. Además, los IBP se asocian con mejoría más rápida en comparación con los antiH₂. En la mayoría de los enfermos, una dosis diaria estándar del IBP es suficiente para lograr el efecto deseado. En resumen, los IBP son sumamente eficaces en la mejoría sintomática y en la cicatrización de la EE con algunas diferencias sutiles en el tiempo de acción entre un preparado y otro. Todos son superiores a los antiH₂ en sujetos con EE, pero los antagonistas pueden asociarse con alivio sintomático más rápido que el que se logra con los IBP. Las pequeñas diferencias que existen en las propiedades farmacológicas entre los IBP no parecen trasladarse a la clínica; una excepción es el esomeprazol que en dosis de 40 mg por día se asocia con un mayor índice de cicatrización y alivio sostenido de los síntomas.

Papel de los IBP en la terapia de mantenimiento de la EE

La ERGE es una patología crónica con períodos de remisiones y exacerbaciones. Es por ello que la mayoría de los enfermos requiere tratamiento sostenido a lo largo del tiempo. Luego de interrumpida la terapia, el índice de recurrencia de la EE a los 6-12 meses es de casi el 90%. La posibilidad de recidiva parece estar determinada por la presencia de hernia hiatal, por la gravedad de la EE y por la presencia de síntomas típicos. Se ha visto que el omeprazol, una vez por día, es superior a la ranitidina y al cisapride en mantener la EE cicatrizada. Un metaanálisis reciente de 15 estudios clínicos aleatorizados de comparación confirmó que los IBP son sustancialmente más eficaces que la ranitidina o placebo en mantener la cicatrización de la EE. Un estudio clínico reciente mostró que la recidiva de la EE es mayor en los dos primeros años que siguen al tratamiento; aun así la incidencia de recidiva es extremadamente baja cuando se emplean IBP en forma crónica. La investigación también confirmó la seguridad del omeprazol en tratamientos prolongados. La recurrencia habitualmente se observa en pacientes con evidencia de estrechez esofágica que interrumpen la terapia antirreflujo. Dos estudios clínicos controlados confirmaron que la evolución de enfermos con estrechez esofágica benigna es sustancialmente mejor con los IBP respecto de los antiH₂. Los primeros también son más eficaces en la mejoría de la disfagia. Se han propuesto dos formas de abordaje terapéutico. El primero (*step-up*) consiste en comenzar con medidas generales (dieta y modificaciones en el estilo de vida) e ir incorporando la medicación según necesidad. La otra estrategia (*step-down*) consiste en iniciar el tratamiento con IBP para pasar posteriormente a un antiH₂.

Papel de los IBP en el tratamiento agudo y de mantenimiento en la ERGE no erosiva

La ERGE no erosiva se define por la presencia de síntomas característicos de ERGE en ausencia de daño en la mucosa del esófago en el estudio endoscópico. Se ha propuesto que esta patología se clasifique en dos grupos: pacientes con un exceso de ácido en la parte distal del esófago y sujetos con exposición ácida en el espectro de la normalidad –hipersensibilidad ácida del esófago u otros estímulos. A pesar de que no se observa erosión de la mucosa, los enfermos con ERGE no erosiva tienen compromiso sustancial de la calidad de vida, semejante al que se comprueba en pacientes con EE. Nuevamente, en estos pacientes los IBP son superiores a cualquier otra forma de terapia. En general, el porcentaje de pacientes que responde a dosis convencionales de IBP es un 10% a un 30% inferior que el de enfermos con ERGE clásica.

Papel de los IBP en sujetos con esófago de Barrett

Los objetivos del tratamiento incluyen el control de los síntomas, la cicatrización de la inflamación del esófago, evitar la recidiva y las complicaciones y, potencialmente, prevenir la aparición de cáncer de esófago. Como grupo, los enfermos con esófago de Barrett tienen el mayor nivel de exposición ácida en la parte distal del esófago, fenómeno que sugiere la necesidad de un tratamiento más agresivo. Si bien el índice de recidiva en sujetos tratados con IBP es cercano al 80%, la resolución de los síntomas no es sinónimo de control ácido completo. Se ha visto que el 20% al 40% de los individuos que responden en forma satisfactoria a la terapia aún tiene evidencia de exposición ácida anormal, aun con dosis elevadas de IBP. No hay evidencia clínica de que el tratamiento con IBP se asocie con regresión de las modificaciones tisulares del esófago de Barrett, como tampoco de que eviten la progresión a adenocarcinoma. Aun así, parece lógico y prudente tratar a estos enfermos con medicación antiácida.

Prueba de los IBP

En la práctica, el diagnóstico de ERGE se basa primariamente en las manifestaciones clínicas. Los procedimientos diagnósticos invasivos rara vez son necesarios. Se considera que el monitoreo del pH intragástrico durante 24 horas es la prueba estándar para confirmar ERGE, pero estudios recientes mostraron que el procedimiento sólo se asocia con una sensibilidad del 65% al 78%. En cambio, cada vez hay más partidarios de efectuar un tratamiento de prueba con IBP sin estudios adicionales. Varias investigaciones mostraron que esta estrategia (60 a 80 mg diarios de omeprazol) se acompaña de una sensibilidad del 66% al 83% en el diagnóstico de ERGE pero con una especificidad relativamente baja, de sólo un 57%. Aun así, en la práctica diaria es una alternativa muy usada con excelentes resultados.

Utilidad de la prueba de los IBP en pacientes con manifestaciones extraesofágicas

Los síntomas atípicos de la ERGE incluyen trastornos pulmonares –asma, tos crónica, bronquitis recurrente y bronquiectasias– y alteraciones laríngeas como modificaciones en la voz, sensación de cuerpo extraño, dolor de garganta, pólipos o granulomas de las cuerdas vocales y laringitis posterior. Se estima que aproximadamente el 4% al 10% de los pacientes que consultan a un otorrinolaringólogo tiene ERGE con síntomas atípicos. El trastorno más común es la laringitis posterior. La utilidad de la prueba de los IBP es difícil de estandarizar ya que se han usado diversos fármacos en distintas dosis. El índice de respuesta oscila entre el 50% y el 96%. Una investigación mostró que las dos terceras partes de los enfermos con laringitis posterior estaban libres de síntomas luego de 8 semanas de tratamiento con 40 mg diarios de omeprazol. En conjunto se acepta que la prueba de los IBP puede ser un abordaje terapéutico apropiado en sujetos con laringitis crónica recurrente. La ERGE es la tercera causa más común de tos crónica, luego del asma y del drenaje posnasal; en casi el 20% de los casos. Los individuos no fumadores, aquellos no expuestos a irritantes ambientales, los sujetos con radiografía de tórax normal y los que no tienen asma, secreción posterior o bronquitis eosinofílica son los que con mayor probabilidad pueden tener tos crónica por ERGE. Los índices de respuesta en las investigaciones al respecto oscilaron entre un 70% y un 100%. El omeprazol en dosis de 20 a 40 mg diarios se asocia con una respuesta más rápida que los antiH₂. De hecho, muchos de los enfermos responden durante las dos primeras semanas de tratamiento. La evidencia en conjunto sugiere que una prueba de 2 semanas con 80 mg diarios de omeprazol es el mejor abordaje diagnóstico en pacientes con tos crónica a causa de la ERGE. Sin embargo, las recomendaciones más recientes avalan un tratamiento más agresivo durante 3 meses como mínimo antes de evaluar nuevamente al enfermo. Debido a que la patología es crónica, es probable que los pacientes con tos crónica requieran tratamiento sostenido para evitar recidiva de la tos. Se ha estimado que aproximadamente el 65% al 77% de los enfermos con asma también padece ERGE; el 33% al 82% muestra alteración en el monitoreo del pH esofágico de 24 horas. En forma típica, la enfermedad asmática asociada con ERGE se inicia en la edad adulta, el paciente tiene antecedente de pirosis y de regurgitación, y la patología bronquial suele empeorar con el sueño, la ingesta, la posición de decúbito y el alcohol. La asociación podría obedecer a un reflejo vago- vagal desencadenado por la acidificación de la porción distal del esófago o por aspiración de pequeñas cantidades del reflujo que originan irritación directa de las vías aéreas. Los resultados de varios estudios sugieren que los individuos con asma por ERGE requieren supresión ácida importante y sostenida, fenómeno que sólo se logra con los IBP.

Papel de los IBP en el dolor precordial no cardíaco

El dolor precordial es una situación médica muy común y se ha estimado que el 25% de las personas tiene, alguna vez en su vida, dolor torácico no cardíaco. Se encuentra una causa cardíaca sólo en el 11% al 39% de los enfermos que refieren este síntoma. El dolor por patología esofágica es una de las entidades más frecuentes; la ERGE puede originar hasta el 60% de los casos de dolor precordial no cardíaco. Aunque la dosis exacta del IBP y la duración precisa del tratamiento aún no se establecieron con exactitud, la prueba de los IBP sigue siendo una alternativa útil muy sensible en comparación con las pruebas diagnósticas invasivas. Los enfermos que responden satisfactoriamente al tratamiento con IBP deben continuar con la medicación durante largos períodos y es posible que se requiera al menos el doble de la dosis habitual.

IBP versus cirugía en ERGE

En la era anterior a los IBP, la cirugía (esencialmente la funduplicatura de Nissen) resultaba superior a los antiH₂ en la persistencia de la mejoría de los síntomas en pacientes con ERGE. Sin embargo, los estudios de comparación entre cirugía e IBP sólo se realizaron en forma reciente por lo que aún no se tiene información sobre la evolución a largo plazo. Una investigación en 239 individuos con ERGE grave y complicada mostró que el 62% de los enfermos sometidos a cirugía y el 92% de los asignados a tratamiento médico (antiH₂, sucralfato o metoclopramida) utilizaba antiácidos al momento del seguimiento de 10.5 años en promedio. Un 32% del grupo de cirugía y el 64% de los tratados en forma médica estaban utilizando IBP en el momento del control. El estudio revela que a largo plazo la cirugía antirreflujo no se asocia con eliminación sostenida de las manifestaciones clínicas. Además, reafirma la utilidad de los IBP independientemente de la cirugía o del tratamiento médico inicial. En opinión de los autores del estudio, el hecho de que el paciente

no quiera recibir medicación en forma prolongada no puede considerarse una indicación de cirugía. Además, un dato interesante es que no se registraron diferencias en la calidad de vida o en los hallazgos endoscópicos entre ambos grupos. Las técnicas antirreflujo por vía laparoscópica, supuestamente con menor morbilidad, internación más corta, mejor evolución cosmética y menor costo, despertaron gran interés. Una investigación reciente reveló que la funduplicación por vía laparoscópica puede tener una evolución muy ventajosa en términos de mejoría sintomática. Sin embargo, se asocia con un índice de complicaciones del 10% –neumotórax, neumonía, perforación esofágica y embolia de pulmón.

Cambio de un IBP a otro

Los datos en este sentido son mínimos aunque probablemente el hecho ocurra con frecuencia en la práctica diaria, esencialmente por motivos económicos. Como consecuencia es posible que un IBP sea cambiado por otro, independientemente de la eficacia. Durante 1997, en el *Veterans Affairs Health Care System* el omeprazol fue reemplazado por lansoprazol como el IBP de elección. Si bien la estrategia fue beneficiosa desde el punto de vista económico tuvo un efecto negativo en el 10% de los enfermos, quienes debieron volver a recibir omeprazol. El cambio también parece afectar desfavorablemente la calidad de vida. Otros estudios semejantes mostraron resultados similares.

Conclusión

Los IBP son los fármacos más útiles en el tratamiento de pacientes con ERGE. Tanto en el tratamiento agudo como en la terapia de mantenimiento de la EE, los IBP son superiores a cualquier otra forma de terapia. En enfermos con manifestaciones atípicas de la patología los IBP son los únicos fármacos eficaces.

Autoevaluación de Lectura

¿En qué patologías son útiles los inhibidores de la bomba de protones (IBP)?

- A. Esofagitis erosiva.**
- B. Tos crónica por reflujo.**
- C. Laringitis posterior por reflujo.**
- D. Todas ellas.**

[Respuesta Correcta](#)

COMPARACION DE TECNICAS POR IMAGENES PARA LA DETECCION PREOPERATORIA DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

Chonbuk, Corea del Sur

La combinación de imágenes por resonancia magnética realizadas con Gd-DTPA y SPIO mostró índices de precisión diagnóstica, especificidad y sensibilidad similares a los obtenidos con la combinación de portografía arterial y angiografía hepática por tomografía computarizada.

European Radiology 14:447-457, 2004

Autores:

Kwak H-S*, Lee J-M** y Kim C-S*

Institución/es participante/s en la investigación:

*Department of Diagnostic Radiology, Chonbuk National University Hospital, Chonbuk, Corea del Sur; **Department of Radiology, Seoul National University College of Medicine, Seúl; Corea del Sur

Título original:

[Preoperative Detection of Hepatocellular Carcinoma: Comparison of Combined Contrast-Enhanced MR Imaging and Combined CT during Arterial Portography and CT Hepatic Arteriography]

Título en castellano:

Detección Preoperatoria del Carcinoma Hepatocelular: Comparación entre Técnicas por Resonancia Magnética Realizadas por Contraste y entre la Combinación de Angiografía y Portografía por Tomografía Computarizada

Introducción

Para evitar la realización de cirugías innecesarias la detección del carcinoma hepatocelular (CHC) en pacientes con hepatopatía crónica requiere estudios por imágenes altamente sensibles y específicos. La sensibilidad para la detección de este carcinoma se encuentra entorpecida en pacientes cirróticos debido a los cambios nodulares asociados y las anomalías benignas de la perfusión que pueden observarse con frecuencia en el parénquima hepático. Estudios previos han descrito la utilidad de la portografía arterial por tomografía computarizada (PATC) en la evaluación preoperatoria de pacientes con sospecha de neoplasia hepática. Además, la combinación de PATC y de la arteriografía hepática por tomografía computarizada (AHTC) ha sido investigada como método para mejorar la detección del CHC; sin embargo, debido al elevado número de hallazgos falsos positivos y a su naturaleza invasiva, el uso de la PATC no se ha extendido. Con el advenimiento de protocolos por resonancia magnética (RM) más rápidos y efectivos, la utilización diagnóstica de imágenes dinámicas y multifásicas y las imágenes realizadas por óxido de hierro superparamagnético (SPIO [*superparamagnetic iron oxide*]), menos invasiva que la angiografía por TC, alcanzó una aceptación más amplia. Los autores establecieron como hipótesis que la combinación de imágenes de RM dinámicas realizadas por Gd-DTPA y por SPIO mejorarían la precisión para la detección de CHC en comparación con los métodos por imágenes más invasivos que emplean la combinación de PATC y AHTC. En consecuencia, se compararon las imágenes por RM dinámicas realizadas con Gd-DTPA, las imágenes por RM realizadas por SPIO, y la combinación de AHTC y PATC para la detección de CHC utilizando un análisis mediante curvas ROC.

Materiales y métodos

Entre agosto de 2000 y enero de 2002 fueron derivados 35 pacientes con sospecha de CHC sobre la base de los resultados de TC helicoidales previas (35 pacientes) o de ecografías (2 casos) para su preparación preoperatoria. De este manera, se realizó la combinación de AHTC y PATC y de imágenes por RM con empleo de SPIO y Gd-DTPA para la evaluación de las masas hepáticas. El antígeno de superficie del virus de la hepatitis B fue positivo en todos los casos. Sobre el número total de casos derivados se excluyeron once: cuatro por presentar CHC con distribución irresecable

(obstrucción portal o masas difusas); tres por haber sido sometidos a quimioembolización transarterial; dos por ausencia de prueba histopatológica diagnóstica; y dos por AHTC no satisfactoria debido a variantes en las características de la arteria hepática. Los 24 pacientes restantes –18 hombres y 6 mujeres, con una media de edad de 51.9 años, entre 36 y 65 años–, formaron la población de estudio. De acuerdo con la clasificación de Child-Pugh, 9 pacientes pertenecieron a la clase A de enfermedad, 9 a la B y 6 a la C. Para evaluar la reseccabilidad del tumor, la combinación de AHTC y PATC y las imágenes por RM con SPIO y Gd-DTPA se realizaron dentro del mes. Se realizó resección hepática en 13 pacientes; en 6 la resección fue en cuña y en 7 se efectuó lobectomía. Entre estos pacientes, 8 presentaron 1 CHC y 5 tuvieron 2 carcinomas. En los 11 casos restantes, la posterior biopsia hepática de las lesiones representativas confirmó el diagnóstico de CHC. El número de nódulos neoplásicos se determinó mediante la opinión consensuada de 2 radiólogos: 4 pacientes tuvieron 1 CHC, 5 presentaron 2 nódulos y en 2 se comprobaron 3 lesiones nodulares. De esta manera, sobre el total de los pacientes se identificaron 38 lesiones de CHC, incluyendo 10 histológicamente bien diferenciados, con un diámetro comprendido entre 5 mm y 60 mm. Diez de estos tumores fueron menores de 10 mm y 15 tuvieron un diámetro superior a 20 mm. Para la AHTC y PATC se obtuvo el acceso arterial mediante punción femoral bilateral con empleo de la técnica de Seldinger. La adquisición de datos para la primera y la segunda fase de PATC comenzó a los 25 segundos y a los 80 segundos tras la inyección de 90 ml de material de contraste no iónico, a razón de 2.5 ml/s. Luego de un intervalo de 10 minutos, se realizó la AHTC, cuya adquisición de datos comenzó a los 5 y 45 segundos siguientes a la administración de 45 ml de material de contraste no iónico, a razón de 1.5 ml/s. En la obtención de las imágenes por RM, primero se realizaron los estudios sin contraste, luego los realizados con Gd-DTPA (administrado en forma de bolo rápido de 0.1 mmol/kg seguido de 20 ml de solución fisiológica); las imágenes con SPIO se obtuvieron 2 días después de haberse completado el estudio dinámico con Gd-DTPA. Para este estudio, se infundió ferumóxidos a dosis de 10 μ mol/kg diluida en 100 ml de solución de dextrosa al 5% a través de un filtro y durante 30 minutos. Tres radiólogos revisaron de modo independiente las imágenes segmento por segmento; de esta manera, se analizaron 192 segmentos hepáticos totales. Cada uno revisó 4 juegos de imágenes: juego 1: imágenes por RM contrastadas mediante Gd-DTPA y sin contraste; juego 2: imágenes por RM realizadas por SPIO y no realizadas; juego 3: combinación de imágenes por RM con contraste; y juego 4: combinación de PATC y AHTC. Para disminuir al mínimo la posibilidad de sesgos, el procedimiento de revisión de las imágenes se realizó en 4 sesiones con intervalos de 2 semanas. Para evaluar la variabilidad interobservador en la interpretación de las imágenes se utilizaron estadísticas kappa como medición del grado de concordancia o de acuerdo entre los observadores. Se consideró que valores kappa superiores a 0 indicaron correlación positiva; valores hasta 0.4 señalaron correlación positiva pero escasa o poco importante; valores entre 0.41 a 0.75, correlación buena; y valores mayores a 0.75, correlación excelente.

Resultados

No se hallaron fallas técnicas en este estudio, y ningún paciente presentó reacciones adversas a la administración de SPIO y Gd-DTPA. El porcentaje de pérdida de señal en las imágenes ponderadas en T2 con contención de la respiración con realce por SPIO fue mayor entre aquellos con cirrosis leve –clasificación A (72%) y B (61%) de Child-Pugh–, respecto de los que presentaron cirrosis más grave (39%). La razón lesión/hígado y contraste/ruido en estas imágenes fue significativamente más alta en comparación con las imágenes por RM no realizadas (10.53 *versus* 1.36, $p < 0.001$). Sin embargo, 5 de los 10 CHC bien diferenciados tuvieron razones contraste/ruido de 0 o casi 0. La precisión diagnóstica para los CHC y para todos los observadores de la PATC y AHTC combinadas fue de 0.934, mientras que los valores hallados para la combinación de las imágenes por RM realizadas fue de 0.963 –para las imágenes realizadas por Gd-DTPA el valor encontrado fue de 0.878 y para las realizadas por SPIO, de 0.869–. La precisión diagnóstica de las imágenes por RM combinadas y de las imágenes por TC combinadas fue significativamente más elevada respecto de las imágenes por RM realizadas con SPIO o Gd-DTPA ($p < 0.005$). A su vez, la sensibilidad media de la combinación PATC y AHTC y de la combinación de imágenes realizadas por RM fue significativamente mayor respecto de cada una de las técnicas de resonancia realizadas por separado ($p < 0.05$). La especificidad media de la combinación AHTC y PATC fue del 93%, y del 95% para la combinación de las imágenes por RM con contraste, valores que superaron significativamente los correspondientes a las imágenes realizadas por SPIO (88%) o

Gd-DTPA (87%) ($p < 0.05$). Todos los observadores detectaron 63 imágenes positivas falsas en los estudios realizados por Gd-DTPA (más hiperintensas que el parénquima hepático en el 81% de los casos), 56 en estudios realizados por SPIO (en su mayoría atribuidas a los vasos intrahepáticos), y 36 en la combinación de los métodos tomográficos. El análisis kappa entre observadores mostró acuerdos comprendidos entre sustanciales a buenos o excelentes.

Discusión

Las partículas SPIO exhiben una distribución específica de tejido para el sistema reticuloendotelial; luego de su inyección intravenosa son captadas por los macrófagos y pueden identificarse histológicamente en las células de Kupfer. Las neoplasias hepáticas indiferenciadas carecen de estas células, por lo que el tiempo de relajación en T2 de los tumores no cambia tras la administración de SPIO. La pérdida resultante en la intensidad de la señal por el hígado, junto con la intensidad tumoral que permanece sin cambios, incrementa el contraste entre la lesión y el hígado. La precisión diagnóstica, sensibilidad y especificidad de las imágenes realizadas y combinadas con Gd-DTPA y SPIO para la detección de CHC fueron similares a las correspondientes a la combinación de PATC y AHTC. Las imágenes realizadas por Gd-DTPA contribuyeron a la distinción entre los vasos hepáticos periféricos y los CHC pequeños, y mostraron un refuerzo del contraste rápido e intenso de algunos de los CHC pequeños y bien diferenciados, que evidenciaron un realce negativo en las imágenes con SPIO. Además, las imágenes obtenidas con este último agente ayudaron a distinguir hallazgos falsos positivos como el realce temprano de seudolesiones en las imágenes por Gd-DTPA, y a identificar CHC poco vascularizados. Los resultados de este estudio, señalan los autores, confirmaron que la precisión diagnóstica, sensibilidad y especificidad de las imágenes por RM combinadas y realizadas con SPIO y Gd-DTPA en la detección de CHC fueron similares a las observadas con la combinación de los estudios tomográficos AHTC y PATC. Por esta razón, señalan los autores, se puede obviar la realización de estos dos últimos procedimientos (más invasivos) para la evaluación preoperatoria de pacientes con CHC. Por último, los expertos recomiendan que la combinación de las técnicas de RM realizadas con Gd-DTPA y SPIO reemplace a la combinación de AHTC y PATC para la detección de CHC en pacientes cirróticos.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta en relación a este estudio que comparó diferentes parámetros entre imágenes tomográficas y por resonancia magnética para la evaluación de pacientes cirróticos con carcinoma hepatocelular?

- A. La precisión diagnóstica de la combinación de AHTC y PATC fue mayor que la correspondiente a la combinación de imágenes por RM realizadas con Gd-DTPA y SPIO.**
- B. La especificidad media de la combinación AHTC y PATC fue superior a la hallada para la combinación de imágenes por RM realizadas.**
- C. Los autores recomiendan que la combinación de las técnicas de RM realizadas con Gd-DTPA y SPIO reemplacen a la combinación de AHTC y PATC.**
- D. Las partículas SPIO exhiben una distribución específica de tejido para los hepatocitos.**

[Respuesta Correcta](#)

ESTUDIAN LA RELACION ENTRE LA INFECCION POR VIRUS DE HEPATITIS C Y DIABETES

Tokio, Japón

Los ratones transgénicos con infección por el virus de hepatitis C presentan estado de resistencia a la insulina, muy probablemente por incremento de la producción de factor de necrosis tumoral α

Gastroenterology 126(3):840-848, 2004

Autores:

Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Departments of Internal Medicine and Metabolic Diseases, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokio, Japón

Título original:

[Hepatitis C Virus Infection and Diabetes: Direct Involvement of the Virus in the Development of Insulin Resistance]

Título en castellano:

Infección por Virus de Hepatitis C y Diabetes: Compromiso Directo del Virus en la Aparición de Resistencia a la Insulina

Se estima que aproximadamente unos 200 millones de personas están infectadas por el virus de hepatitis C (HCV) en todo el mundo. La infección crónica por HCV puede evolucionar a cirrosis y carcinoma hepatocelular por lo que representa un problema de salud pública sustancial. Además, la hepatitis crónica por HCV es una enfermedad polifacética que se asocia con múltiples manifestaciones clínicas como crioglobulinemia mixta esencial, porfiria cutánea tarda y glomerulonefritis mixta membranoproliferativa. Estudios epidemiológicos recientes sumaron una complicación adicional – diabetes tipo 2 – al espectro de las alteraciones clínicas asociadas con la infección por HCV. Sin embargo, esta última relación es menos cierta por la posible confusión que confiere la presencia de otros factores como obesidad, edad y lesión hepática en sujetos con infección viral crónica. La diabetes tipo 2, recuerdan los autores, es una enfermedad de múltiples órganos cuya fisiopatología incluye un defecto en la secreción de insulina, aumento en la producción hepática de glucosa y resistencia a la acción de la insulina, fenómenos que contribuyen con la aparición de hiperglucemia, probablemente como consecuencia final del fracaso de las células β ; del páncreas para compensar el estado de resistencia a la insulina. Si bien la hiperinsulinemia en ayunas se observa en etapas relativamente precoces de la diabetes tipo 2 se considera que es una respuesta secundaria compensatoria a la resistencia a la insulina. Cuando la compensación deja de ser suficiente aparece diabetes franca. En este trabajo, los autores intentan dilucidar el papel del HCV en la aparición de diabetes tipo 2 mediante la utilización de un modelo murino transgénico en el que surge resistencia a la insulina en respuesta a una dieta hipercalórica e hipergrasa.

Materiales y métodos

Se empleó la nucleocápside (*core*) del HCV genotipo 1b para infectar embriones de ratones C57BL/6 (ratones transgénicos con el gen de HCV: RTHCV). Los animales fueron alimentados con una dieta hipercalórica y con un elevado contenido de grasas o con una cantidad normal de grasas en distintos momentos. Los RTHCV y los animales de control fueron sometidos a pruebas de tolerancia a la glucosa y a la insulina con infusión intraperitoneal de glucosa e insulina, respectivamente. Mediante análisis morfométrico con inmunofijación y coloración con hematoxilina y eosina se conocieron el área y la cantidad de islotes en páncreas; con ensayo inmunoenzimático se determinó el nivel de factor de necrosis tumoral α (TNF- α) en hígado. Se realizaron estudios de inducción de hiperinsulinemia-euglucemia y se valoró la captación de glucosa en músculo esquelético. Se determinó el efecto del tratamiento con anticuerpos anti-TNF- α sobre la fosforilación del sustrato del receptor de insulina (IRS-1 e IRS-2).

Resultados

No se registraron diferencias significativas en el peso entre los RTHCV y los de control entre 1 y 12 meses de edad aunque el nivel de glucosa en ayunas fue ligeramente más alto en los primeros. En cambio, la concentración de insulina fue significativamente superior en los RTHCV. La hiperinsulinemia fue evidente al mes de vida. La administración de glucosa a los RTHCV de 2 meses de edad reveló intolerancia leve en comparación con animales control de la misma edad aunque la diferencia no fue sustancial en ningún momento de evaluación. La prueba de tolerancia a la insulina realizada a los 2 meses de vida mostró una alteración en la reducción en la concentración de la glucosa plasmática luego de la infusión de insulina por vía intraperitoneal en los RTHCV. En estos últimos el nivel de glucosa fue más alto que en los animales control, en todos los puntos de análisis. Las diferencias fueron sustanciales a los 40 y 60 minutos. Los hallazgos sugieren un defecto en la acción de la insulina sobre la disponibilidad o la producción de glucosa en los RTHCV. Debido a que la capacidad de las células β del páncreas para responder a una mayor demanda de secreción de insulina es un factor crucial en la progresión de resistencia a la insulina a diabetes, en un paso posterior se evaluó la morfología del páncreas. Los RTHCV mostraron un incremento de casi 3 veces en la masa de islotes, coincidente con un fenómeno de compensación frente a la resistencia a la insulina. No se observaron infiltrados inflamatorios en los islotes o alrededor de ellos. Probablemente por las características genéticas de los ratones C57BL/6 se genera un estado de resistencia a la insulina con nivel normal o sólo levemente aumentado de glucosa, añaden los autores. En un paso siguiente se determina la influencia de la dieta en este estado prediabético, mediante la administración de una elevada cantidad de grasas durante 8 semanas. Tanto los RTHCV como los animales control presentaron un incremento semejante de peso (alrededor del 30%). A las 8 semanas el 100% de los RTHCV tuvieron elevación en los niveles de glucosa por encima de 250 mg/dl mientras que ninguno de los animales del grupo control presentó una concentración de glucosa superior a este umbral. Los niveles de insulina fueron significativamente más altos en los RTHCV respecto de los ratones control. Los hallazgos confirman que el incremento del peso corporal, esencialmente por aumento de la ingesta de grasas, puede desencadenar el proceso que culmina con diabetes franca en un modelo murino de resistencia a la insulina con hiperplasia compensatoria de los islotes de células β . Luego de los 3 meses de vida, los RTHCV presentaron esteatosis hepática, una de las causas que se sabe origina resistencia a la insulina en el hombre. Sin embargo, en ratones de un mes de vida utilizados en el análisis de resistencia a la insulina no se observó esteatosis y no hubo diferencias en el nivel de ácidos grasos libres en suero de RTHCV y animales control. En un paso posterior se evaluó el papel del hígado en la patogenia de la resistencia a la insulina en los RTHCV mediante la inducción de hiperinsulinemia-euglucemia. Los RTHCV mostraron un índice normal o ligeramente inferior de producción hepática de glucosa (PHG) durante el período basal respecto de los animales del grupo control. Si bien la infusión de insulina suprimió la PHG en un 60% en los ratones control, la insulina indujo pocos cambios en los RTHCV, en coincidencia con la idea de que la resistencia a la insulina en este modelo murino depende de la falta de acción de la hormona sobre el hígado. Los experimentos con músculos periféricos no mostraron diferencias en la captación de glucosa entre los animales control y RTHCV, con lo cual se confirma que la contribución de los músculos esqueléticos en la aparición de resistencia a la insulina es insignificante. Se ha observado un incremento del TNF- α en hígado de RTHCV, fenómeno que también se observó en sujetos infectados por el virus. Por otro lado, se constató que esta citoquina induce resistencia a la insulina en animales y en células en cultivo. Por este motivo se analizó el nivel de expresión de la proteína en el hígado de RTHCV. El TNF- α estuvo más de dos veces aumentado en los animales transgénicos y este cambio podría explicar la aparición de resistencia a la insulina, añaden los autores. La supresión de la fosforilación del residuo de tirosina de IRS-1 e IRS-2 es uno de los mecanismos por el cual el TNF- α origina resistencia a la hormona. Veinte minutos después de la administración de insulina, el IRS-1 de hígado de los animales control mostró marcada fosforilación del residuo de tirosina. En cambio, la fosforilación no aumentó en el hígado de los RTHCV. Los hallazgos indican que la supresión de la fosforilación de la tirosina del IRS-1 en el hígado es, al menos, uno de los mecanismos de generación de resistencia a la insulina en los RTHCV. Las alteraciones se normalizaron 24 horas después de la administración de anticuerpos anti-TNF- α , con lo cual se confirma que el incremento de la concentración de dicha citoquina es uno de los elementos que contribuye con el estado de resistencia a la insulina en los RTHCV.

Discusión

Aunque los resultados de estudios epidemiológicos sugieren la posible asociación entre la infección por HCV y diabetes tipo 2, hay dificultades en establecer con certeza dicha correlación. De hecho, en los enfermos existen numerosos factores de confusión como obesidad, edad y lesiones hepáticas avanzadas. Más aun, los mecanismos biológicos subyacentes en la aparición de diabetes o resistencia a la insulina en la infección por HCV se desconocen. Los estudios *in vitro* o en cultivos de células son de utilidad muy limitada en el análisis de la resistencia a la insulina porque ésta es una condición que involucra múltiples órganos, como músculos e hígado. Es por ello que la aplicación de un buen modelo animal parece esencial. En el trabajo actual, el modelo murino transgénico presenta resistencia a la insulina a partir del mes de vida a pesar de la aparente ausencia de intolerancia a la glucosa. La presencia de resistencia a la hormona sin signos de lesión hepática o de incremento excesivo del peso corporal indica claramente que la infección *per se* es causa de resistencia a la insulina. La aparición temprana del trastorno también elimina la edad como posible factor de contribución en la aparición de diabetes. Estudios previos mostraron esteatosis hepática en animales transgénicos pero la resistencia a la insulina invariablemente precedía a la esteatosis, lo cual indica que la resistencia hormonal no es consecuencia de la esteatosis hepática en este modelo animal. Sin duda es posible que la resistencia a la insulina en el modelo de RTHCV se agrave luego de la aparición de esteatosis. El mecanismo subyacente de la resistencia a la insulina no se conoce con exactitud pero es muy probable que sea multifactorial y que involucre el consumo de glucosa por el músculo y la producción por el hígado. En combinación, los resultados de este estudio sugieren que la resistencia a la insulina en este modelo animal obedece a alteración metabólica hepática causada, al menos en parte, por la elevación en el nivel de TNF- α que suprime la fosforilación del residuo de tirosina del IRS-1 inducida por insulina. Cabe destacar que los niveles de TNF- α ; están invariablemente altos en pacientes con infección por HCV. Más aun, la recuperación de la sensibilidad a la insulina luego del tratamiento con anticuerpos anti-TNF- α ; avala la idea de que la citoquina es un factor crucial en la aparición de resistencia a la insulina en la infección por HCV. Asimismo, los hallazgos coinciden con el hecho de que el antígeno de la nucleocápside del virus sólo está presente en el hígado de los animales transgénicos. En conclusión, afirman los autores, las observaciones en conjunto sugieren una participación directa del HCV en la patogenia de la diabetes en pacientes infectados, ya que la proteína de la nucleocápside (transfectada en hígado de ratones) *per se* induce un estado de resistencia a la insulina a edades tempranas, sin necesidad de un incremento del peso corporal.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de los siguientes factores parece central en la aparición del estado de resistencia a la insulina en relación con la infección por el virus de hepatitis C (HCV), a juzgar por observaciones en modelos murinos transgénicos?

- A. Factor de necrosis tumoral α (TNF- α).
- B. Incremento de peso.
- C. Esteatosis hepática.
- D. Interleuquina 1.

[Respuesta Correcta](#)

RECOMIENDAN LA DETERMINACION DEL RIESGO GLOBAL EN LA OPERACION DEL CARCINOMA DUCTAL PANCREATICO

Lund, Suecia

Los pacientes con adenocarcinoma ductal del páncreas deben contar con determinación del riesgo global como para cualquier otra cirugía mayor abdominal, teniendo en cuenta la magnitud del procedimiento operatorio y el pronóstico generalmente menos favorable.

HPB 6(1):5-12, 2004

Autores:

Andersson R, Vagianos C y Williamson R

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Surgery, Lund University Hospital, Lund, Suecia

Título original:

[Preoperative Staging and Evaluation of Resectability in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma]

Título en castellano:

Estadificación Preoperatoria y Evaluación de la Resecabilidad del Adenocarcinoma Ductal Pancreático

Introducción

En la mayoría de los países la incidencia de adenocarcinoma ductal del páncreas supera los 100 casos por 1 000 000 de habitantes. En forma global, la enfermedad tiene mal pronóstico y representa entre la 4ª y la 6ª causa de muerte por cáncer. Los estudios muestran índice de supervivencia global < 0.4%, y el mejor índice de supervivencia en los estudios llegó a solamente el 3.6%, con costo promedio de cada resección de por lo menos 150 000 dólares estadounidenses. Los índices de reseccabilidad generalmente varían entre el 15% y el 20% para todos los estadios, aunque algunos centros especializados informan índices de supervivencia a los 5 años luego de la pancreatoduodenectomía de hasta el 15%, con mortalidad hospitalaria entre 2% y 5% e índice de complicaciones del 30% al 40%, que incluyen retardo del vaciamiento gástrico, fístula pancreática e infecciones de la herida. Hasta el presente, sin embargo, la resección quirúrgica ofrece al paciente la mejor esperanza mientras se aguardan terapias alternativas o adyuvantes futuras que sean efectivas.

Operabilidad

Los factores que influyen en la operabilidad y la reseccabilidad pueden ser clasificados como relacionados con el paciente, con la neoplasia, y aquellos que se relacionan con el hospital, el cirujano y el equipo de manejo del curso perioperatorio total. La experiencia individual del cirujano es de importancia indudable para la evolución, así como la existencia de un equipo determinado para manejar el perioperatorio, sumados a las rutinas bien definidas para la resección pancreática, que incluyen la evaluación adecuada de la evolución y el seguimiento.

Factores relacionados con el paciente

La malnutrición, definida como pérdida de peso de por lo menos 10% y especialmente la malnutrición grave con disminución del 15% pueden estar asociadas con el incremento de los índices de morbilidad y mortalidad posoperatoria. La malnutrición es frecuente en los pacientes con neoplasias pancreáticas y la caquexia se incrementa durante la progresión de la enfermedad. Los efectos de la malnutrición incluyen riesgo aumentado de complicaciones infecciosas, rehabilitación prolongada, alteración de la cicatrización de las heridas, afeción de la respuesta inmunitaria y de la función del músculo esquelético, con alteración de la calidad de vida. La determinación de la

operabilidad debe incluir evaluación del riesgo global, tomando en consideración la condición general del paciente. Es válida la clasificación de 1 a 5 de la *American Society of Anesthesiologists*, en la cual 1 indica un individuo completamente saludable y 5 un paciente moribundo. La existencia de dolor preoperatorio moderado o grave se ha informado como predictor negativo de la resecabilidad y de la supervivencia global, en comparación con los pacientes sin dolor. Aun en individuos a quienes se les va a efectuar la resección la presencia de dolor preoperatorio se asoció con mal pronóstico, y el dolor lumbar predice tanto la no resecabilidad como mal pronóstico a largo plazo luego de la resección. Varios estudios han informado que la resección pancreática radical puede ser efectuada en forma segura en los pacientes añosos, si bien el umbral para edad avanzada variaba entre los 65 y los 70 años. La observación de que la supervivencia a largo plazo luego de la resección de neoplasias de la cabeza del páncreas disminuía en los pacientes de más de 74 años junto con la presencia de índice aumentado de complicaciones en el grupo más añoso, enfatiza la necesidad de selección cuidadosa de los pacientes. La presencia de una fase aguda de respuesta en individuos con neoplasias del páncreas ha sido asociada con pérdida de peso acelerada, hipermetabolismo, anorexia y supervivencia acortada. En esos estudios, la fase aguda de respuesta se determinó por el incremento de la proteína C reactiva, y esa asociación entre mal pronóstico y nivel de proteína C reactiva se hizo principalmente en pacientes con cáncer pancreático no resecable. Resta aún determinar si la magnitud de dicha respuesta inflamatoria aguda también representa un determinante para la resecabilidad y un factor pronóstico en los pacientes sometidos a resección radical. Las complicaciones posteriores a la resección pancreática son peligrosas, amenazan la vida del paciente, y resultan extremadamente costosas para la sociedad debido a la necesidad de cuidados intensivos, prolongada estadía hospitalaria y rehabilitación. En la determinación de la operabilidad y de la resecabilidad, es necesario considerar dónde y por quién es efectuada la pancreatomectomía potencial, y los datos actuales y prácticas futuras parecen dirigirse hacia la regionalización de las operaciones de neoplasias del páncreas.

Resecabilidad

Además de las distintas técnicas de diagnóstico por imágenes, la laparoscopia, la aspiración con aguja fina, la citología y el empleo de marcadores tumorales pueden ser de potencial ayuda, y la quimiorradiación preoperatoria puede ser utilizada para intentar el pasaje del tumor desde no resecable a resecable. Existe un pequeño papel de la operación paliativa en los ancianos o en los pacientes con tumores de resecabilidad limítrofe, para quienes la colocación de un stent ofrece una alternativa segura para aliviar la ictericia. Por otro lado, en pacientes con mayor riesgo y enfermedad diseminada la laparotomía permite la confirmación del diagnóstico, y la resecabilidad es un medio seguro para evitar obstrucciones presentes o futuras del conducto biliar y del duodeno.

Diagnóstico por imágenes

La ecografía es con frecuencia empleada como la primera técnica de diagnóstico por imágenes en pacientes en quienes se presume obstrucción biliar extrahepática, debido a su rápida disponibilidad y a su bajo costo. Si bien la ecografía Doppler color y con escala de grises pueden ser tan certeras como la tomografía computarizada y la angiografía para determinar la resecabilidad del cáncer periampollar, las burbujas de gas pueden limitar su exactitud, y el éxito es altamente dependiente de la habilidad y perseverancia del operador. La tomografía espiral con potenciación por contraste endovenoso ha sido considerada el método óptimo para el diagnóstico y la estadificación del adenocarcinoma pancreático, si bien una limitación mayor es su sensibilidad para demostrar las pequeñas metástasis hepáticas. Las técnicas modernas que utilizan un protocolo pancreático con cortes delgados parecen mejorar la detección de las metástasis distantes y de la invasión vascular, destacando el papel de la tomografía computarizada en el diagnóstico y la estadificación. La ecografía endoscópica puede mejorar la certeza del diagnóstico de estadificación del carcinoma pancreático por mejor demostración de la invasión vascular local, suplementada con la biopsia por aguja fina dirigida. La resonancia magnética es potencialmente tan certera o aun más que la tomografía computarizada para la estadificación y para la detección de pequeñas metástasis en el hígado. Hasta el presente, la resonancia magnética debería ser por lo menos considerada como medio de evaluación adicional, si las dificultades diagnósticas persisten luego de la tomografía computarizada. La tomografía con emisión de positrones es una técnica relativamente nueva y que podría potencialmente mejorar la estadificación y la detección de metástasis, si bien requiere aún

más refinamiento. La colangiopancreatografía retrógrada con endoscopia permite medir la extensión de la constricción ductal pancreática, que se correlaciona tanto con el tamaño como con el estadio de la neoplasia, y podría ser una ayuda adicional para diferenciar entre pancreatitis crónica y cáncer, aunque su uso ha sido cuestionado en los pacientes ictericos. La verificación histológica de las neoplasias pancreáticas sospechadas tiene alta especificidad, si bien una citología por aspiración con aguja fina negativa no excluye ciertamente un adenocarcinoma debido a la posibilidad de error en el muestreo. En la mayoría de los centros no es considerada como determinación de rutina, sino que se reserva a los pacientes con enfermedad no resecable que no son candidatos para la laparotomía, para obtener el diagnóstico histológico antes de iniciar la quimioterapia. La laparoscopia diagnóstica puede revelar la presencia de metástasis hepáticas no visualizadas con la tomografía computarizada en hasta el 40% de los pacientes, y en combinación con la ecografía laparoscópica puede mejorar aun más la certeza del diagnóstico, aunque puede subestimar la afección nodular linfática regional y venosa portal. La citología peritoneal positiva se asocia con enfermedad avanzada, aunque raramente es positiva si el tumor es resecable, por lo que su valor es limitado. Los valores predictivos de los marcadores tumorales individuales han sido usualmente bajos, y aunque su combinación puede mejorar la certeza diagnóstica, su determinación tiene un papel limitado para evaluar la resecabilidad de los tumores pancreáticos. El hallazgo de micrometástasis en la médula ósea puede predecir tiempo de supervivencia significativamente acortado, si bien la coloración de la citoqueratina puede ser falsamente positiva, por lo que no se ha establecido el valor de dicha biopsia en médula ósea. La quimiorradiación preoperatoria es bien tolerada en pacientes con adenocarcinoma potencialmente no resecable y avanzado, pudiendo disminuir el estadio en algunos tumores y mejorando los índices de resecabilidad. El valor de dicha quimiorradiación necesita todavía ser confirmado mediante estudios clínicos aleatorizados, si bien resultados preliminares sugieren potencial beneficio en el subgrupo de pacientes con cáncer pancreático marginalmente resecable. La resección del cáncer pancreático raramente es adecuada con evidencia de invasión vascular, si bien la resección de la vena porta puede ser técnicamente posible, aunque disminuye el índice de supervivencia.

Conclusión

Los pacientes con sospecha de adenocarcinoma ductal pancreático deberían tener una determinación del riesgo global al igual que para cualquier otra intervención abdominal mayor, tomando en cuenta la magnitud del procedimiento operatorio y el pronóstico generalmente menos favorable. Las nuevas técnicas de diagnóstico por imágenes y de estadificación deberían ser evaluadas, concluyen los autores, en estudios clínicos aleatorizados antes de ser incorporadas a la práctica clínica rutinaria.

Autoevaluación de Lectura

La incidencia global de casos de carcinoma ductal del páncreas por 1 000 000 de habitantes es de:

- A. más de 100.**
- B. más de 500.**
- C. más de 1 000.**
- D. más de 2 000.**

[Respuesta Correcta](#)

ETIOLOGIA Y TRATAMIENTO DE LAS ALTERACIONES OSEAS EN ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INTESTINALES

Pittsburgh, EE.UU.

Los pacientes con enfermedades inflamatorias del intestino tienen más riesgo de presentar osteoporosis y fracturas patológicas que afectan considerablemente la calidad de vida. Los bifosfonatos representan una de las estrategias de tratamiento farmacológico de mayor eficacia.

Journal of Clinical Gastroenterology 38(3):218-224, Mar 2004

Autores:

Harpavat M, Keljo DJ y Regueiro MD

Institución/es participante/s en la investigación:

Inflammatory Bowel Disease Program, Children's Hospital of Pittsburgh; Division of Pediatric Gastroenterology, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, EE.UU.

Título original:

[Metabolic Bone Disease in Inflammatory Bowel Disease]

Título en castellano:

Patología Metabólica Osea en Enfermedades Inflamatorias del Intestino

La osteoporosis (OP) se caracteriza por descenso de la masa ósea; tiene un efecto negativo sustancial sobre la calidad de vida. La OP se asocia con elevado índice de morbilidad y se estima que el 20% de las personas que experimentan una fractura de cadera morirá en el transcurso del año siguiente. Cada vez se reconoce más que los enfermos con patologías intestinales inflamatorias tienen mayor riesgo de OP por diversos mecanismos. Varios estudios confirmaron el descenso de la densidad mineral ósea (DMO) en sujetos con enfermedad de Crohn y, en menor medida, con colitis ulcerosa en comparación con individuos sanos. Sin embargo, los resultados no han sido uniformes en términos de mayor riesgo de fracturas en pacientes con estas enfermedades inflamatorias del intestino (EII). En este artículo, los autores revisan la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la OP en estos pacientes.

Fisiología ósea normal

El hueso sano sufre permanentemente remodelamiento en las denominadas unidades básicas multicelulares (BMU). Estas unidades consisten en osteoclastos que participan en la resorción ósea y osteoblastos, responsables de la formación de hueso nuevo. En respuesta al estrés mecánico o a la agresión, los osteoblastos se activan y envían una cascada de señales a los osteoclastos y a los precursores de osteoclastos. El resultado final es la diferenciación y activación de estos últimos. Los osteoclastos maduros son atraídos a la superficie del hueso donde comienzan con la resorción. Una vez que se completa la resorción, los osteoclastos sufren apoptosis. Posteriormente los osteoblastos son reclutados a la región; comienzan a sintetizar colágeno y empieza el proceso de mineralización. Cuando este proceso culmina, el remodelamiento comienza nuevamente. La actividad de los osteoclastos y osteoblastos está estrechamente regulada, de manera tal que la resorción ósea es igual que la formación de hueso. Cuando la primera es superior, hay pérdida neta de masa ósea. Alteraciones en cualquier etapa del proceso de reclutamiento, activación, diferenciación o apoptosis pueden asociarse con desequilibrio en el remodelamiento óseo con pérdida de hueso y OP.

OP en la población general

La edad avanzada, el sexo femenino, el antecedente familiar o personal de OP o fracturas, la raza blanca, el bajo peso, la menopausia precoz, tabaquismo y ciertos tratamientos son algunos de los factores de riesgo de OP. El pico de masa ósea se logra entre los 20 y los 30 años; tanto los hombres como las mujeres pierden masa ósea en relación con la edad, esto se inicia en la cuarta a la quinta década de la vida. A medida que se envejece, la masa ósea disminuye y el riesgo de OP aumenta. La pérdida de hueso se acelera en las mujeres luego de la menopausia. Las pacientes caucásicas y asiáticas tienen más riesgo de OP que las afroamericanas.

OP en EII

La causa de la OP en estas patologías es multifactorial. Obedece al tratamiento con corticoides, a la presencia de citoquinas inflamatorias y a trastornos en la nutrición y absorción. *Corticoides* Contribuyen de manera importante con la desmineralización del hueso. Ejercen un efecto inhibitorio directo sobre los osteoblastos, inhiben factores de crecimiento e incrementan la apoptosis de osteoblastos. Asimismo, aceleran la resorción ósea al reducir la producción de andrógenos y estrógenos y al incrementar la producción de hormona paratiroidea. Los glucocorticoides también afectan la absorción intestinal de calcio y elevan su eliminación renal. Independientemente de la enfermedad, más del 50% de las personas que son tratadas con esteroides en forma prolongada presentan OP. La mayor parte de la pérdida de masa ósea tiene lugar en las primeras semanas a meses de terapia. Varios estudios demostraron una correlación directa entre los esteroides y el descenso de la DMO en pacientes con EII. Un estudio transversal en 117 individuos con enfermedad de Crohn mostró que los sujetos con OP tenían una mayor dosis acumulada de corticoides a lo largo de la vida en comparación con aquellos que no habían recibido estos fármacos. Otra investigación mostró un descenso en la formación de hueso nuevo en los enfermos tratados con corticoides. Los esteroides que se metabolizan rápidamente (budesonida) tienen menor absorción sistémica en comparación con los esteroides estándar (prednisona y prednisolona). Sin embargo, hasta la fecha el único trabajo publicado al respecto mostró que los enfermos tratados con budesonida no tenían ventajas en términos de preservación de la masa ósea en comparación con los pacientes que recibieron dosis bajas de prednisona. Los esteroides son drogas ampliamente indicadas en niños con EII. Se ha visto que la dosis de más de 7.5 mg por día o la exposición durante más de 12 meses a lo largo de la vida se asocian con un descenso significativo de la DMO. Cuanto mayor la dosis acumulada de prednisolona, menor la DMO de columna lumbar. No obstante, no todas las investigaciones han mostrado una relación entre el uso de corticoides y DMO baja en pacientes con EII. Por otra parte, se ha diagnosticado OP en niños con estas patologías, nunca tratados con esteroides.

Otros factores de pérdida de masa ósea

Las citoquinas proinflamatorias circulantes aumentan la actividad de los osteoclastos. El factor de necrosis tumoral α inhibe la diferenciación de los osteoblastos e induce la diferenciación y supervivencia de los osteoclastos. La nutrición inadecuada en pacientes con EII es consecuencia de la anorexia, malabsorción, pérdida excesiva de nutrientes y aumento de la demanda metabólica. La absorción escasa de calcio y de vitamina D puede contribuir con la reducción de la DMO en algunos pacientes. Se detectaron niveles bajos de 1,25 dihidroxivitamina D en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa respecto de los controles. Finalmente, añaden los autores, las proteínas necesarias para la mineralización del hueso dependientes de la vitamina K pueden absorberse mal por alteraciones en la flora del colon y por trastornos en la absorción de las grasas que conducen a deficiencia de la vitamina.

Evaluación de la OP

DMO La medición de la DMO representa el mejor método para diagnosticar OP, para predecir el riesgo de fracturas y para monitorear la progresión de la pérdida de masa ósea y la respuesta al tratamiento. La densitometría (DXA) es la herramienta estándar de medición ya que es rápida, económica, requiere mínima radiación y es reproducible. Se utilizan varias partes del cuerpo para calcular el contenido mineral óseo y el área de hueso. El contenido mineral en gramos se divide por el área en cm^2 y se obtiene la DMO en g/cm^2 . La DMO calculada se compara con valores de referencia que se basan en el pico de masa ósea de adultos sanos jóvenes y que se expresan como *puntaje T*: número de desviaciones estándar alejadas del promedio. La Organización Mundial de la Salud define osteopenia al *puntaje T* de -1 a -2.5 y OP al *puntaje T* de -2.5 o inferior. En niños se

emplea el *puntaje Z* que representa el número de desviaciones estándar alejadas de la DMO esperada en función de la edad, sexo y raza. La mineralización ósea en niños se correlaciona con el tamaño del cuerpo y con la maduración sexual; a menudo se compromete en niños con EII. Por el momento no se dispone de definiciones de osteopenia y OP en poblaciones pediátricas. La tomografía computarizada cuantitativa (QCT) brinda una medición volumétrica verdadera. La desventaja de la DXA, en comparación con la QCT, es que la DMO real en personas de baja estatura puede ser subestimada. Por este motivo, los niños con retraso del crecimiento por EII pueden tener DMO baja por DXA pero DMO normal por QCT. Aun así, se prefiere la DXA por la menor exposición a radiación, por el menor costo y por el mayor índice de precisión. La medición cuantitativa por ultrasonido (QUS) se está explorando cada vez más en términos de DMO y estructura del hueso. No emplea radiación y podría ser otro instrumento útil en la determinación de la DMO. *Marcadores de recambio óseo* Parece existir relación entre los marcadores bioquímicos de recambio óseo y las mediciones de DMO. Los marcadores son productos del metabolismo óseo que circulan en plasma y se eliminan por orina. Se los relaciona con la formación y resorción ósea en un momento determinado. Se vio que los pacientes que responden a los tratamientos que inhiben la resorción ósea tienen menor concentración de N-telopéptidos, marcadores de resorción ósea y de actividad de osteoclastos en orina. También se vio que los N-telopéptidos urinarios son marcadores sensibles de la resorción ósea y de la pérdida de masa ósea en vértebras en pacientes con EII. La concentración de osteocalcina, un marcador de formación ósea, es inhibida por la prednisona.

Tratamiento

Los tratamientos aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) para la prevención y tratamiento de la OP en adultos incluyen la terapia hormonal de reemplazo, el raloxifeno, los bisfosfonatos y la calcitonina. Las recomendaciones actuales de la *National Osteoporosis Foundation* establecen el tratamiento farmacológico en las siguientes situaciones: mujeres con una fractura de vértebra o cadera; pacientes con *puntaje T* mayor de -2 en ausencia de factores de riesgo; mujeres con *puntaje T* inferior a -1.5 y factores de riesgo y enfermos tratados con corticoides con *puntaje T* inferior a -1 . La información en términos de tratamiento de la DMO baja en pacientes con EII es escasa. Un estudio en sujetos con enfermedad de Crohn tratados con 1 g de calcio y 400 UI de vitamina D o placebo no encontró beneficio en la DMO al año en las determinaciones de la DXA. En cambio, en otra investigación se observó que la administración de 1 000 UI de vitamina D por día en pacientes con enfermedad de Crohn evitaba la pérdida ósea en muñeca. Aunque el beneficio de los bisfosfonatos en la prevención y tratamiento de la OP ha sido bien establecido, la información en pacientes con EII es limitada. En el único estudio a doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo la administración de 10 mg diarios de alendronato se asoció con aumento de la DMO de columna lumbar. La FDA aprobó el uso de esta droga en la prevención de la OP posmenopáusica y en el tratamiento de la pérdida de masa ósea en hombres y mujeres en asociación con el uso prolongado de corticoides.

Abordajes para lograr la salud ósea en pacientes con EII

Los sujetos con fractura vertebral, las mujeres posmenopáusicas y los pacientes tratados con esteroides durante 3 meses o más deberían ser sometidos a DXA. En presencia de un *puntaje T* inferior a -1 (normal) están indicadas las medidas preventivas como la ingesta de cantidades adecuadas de calcio y de vitamina D, ejercicio físico, interrupción del hábito de fumar, evitar el consumo excesivo de alcohol, minimizar el uso de esteroides y corregir el hipogonadismo. Los enfermos con DXA normal pero con factores de riesgo deben ser sometidos a un nuevo estudio en 2 a 3 años. En presencia de un *puntaje T* de -1 a -2.5 (osteopenia) corresponde indicar medidas profilácticas y repetir la DXA. En cambio, si se registra osteopenia en un enfermo que ha recibido esteroides en forma prolongada está indicado el tratamiento con bisfosfonatos. Aunque no hay recomendaciones pediátricas puntuales, el abordaje en términos de rastreo y de ingesta adecuada de calcio y vitamina D parece semejante.

Conclusión

Los enfermos con EII tienen más riesgo de tener reducción de la DMO y OP. La DXA está indicada en sujetos con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa con fracturas vertebrales o con uso prolongado de esteroides. Los pacientes con osteopenia u OP deben comenzar las medidas

preventivas y debe plantearse en ellos el inicio del tratamiento con bisfosfonatos.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué elementos contribuyen a la osteoporosis que suele observarse en pacientes con enfermedades inflamatorias del intestino?

- A. Tratamiento prolongado con esteroides.**
- B. Citoquinas proinflamatorias.**
- C. Trastornos de nutrición y absorción.**
- D. Todos ellos.**

[Respuesta Correcta](#)

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