

## Resúmenes SIIC

### ● ASOCIACION ENTRE VITAMINA B6 Y RIESGO DE NEOPLASIAS COLORRECTALES

Boston, EE.UU.

En este estudio de casos y controles anidados realizado en mujeres estadounidenses se determinó una relación inversa entre la concentración plasmática de fosfato 5' de piridoxal –la principal forma activa de la vitamina B6– y el riesgo de neoplasias colorrectales.

**Journal of the National Cancer Institute** 97 (9):684-692, May 2005

*Autores:*

Wei EK, Giovannucci E, Selhub J, Fuchs CS y colaboradores

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Channing Laboratory, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School; Departments of Epidemiology and Nutrition, Harvard School of Public Health; Jean Mayer U.S. Department of Agriculture Human Nutrition Research Center on Aging, Tufts University; Department of Adult Oncology, Dana-Farber Cancer Institute; Boston, EE.UU.

*Título original:*

[Plasma Vitamin B6 and the Risk of Colorectal Cancer and Adenoma in Women]

*Título en castellano:*

Niveles Plasmáticos de Vitamina B6 y Riesgo de Cáncer Colorrectal y Adenomas en Mujeres

#### Introducción

Las vitaminas B6 y B12, los folatos y la metionina desempeñan papeles importantes en la síntesis de nucleótidos y en la metilación del ADN. Las alteraciones en cualquiera de estas 2 funciones contribuiría a la carcinogénesis en general y al cáncer colorrectal (CCR) en particular. De los nutrientes mencionados, el folato ha sido el más estudiado en relación con el riesgo de CCR. La mayoría de los trabajos epidemiológicos informan una relación inversa, en especial con el folato de la dieta.

La vitamina B6, que se encuentra en forma de suplementos dietarios y multivitamínicos, en el pollo, la carne, los cereales fortificados, el brócoli y la banana, es necesaria para regenerar el 5,10 metilen-tetrahidrofolato, involucrado en la conversión de uracilo en timidilato. Los niveles inadecuados pueden provocar la incorporación de uracilo en lugar de timidilato en la síntesis del ADN y, en consecuencia, generar inestabilidad cromosómica. Además, esta vitamina actúa como cofactor para al menos otros 100 procesos fisiológicos.

Comentan los autores que en ningún estudio previo se estudió la relación entre la concentración plasmática de fosfato 5' de piridoxal (PLP [*pyridoxal 5'- phosphate*], la principal forma activa de vitamina B6), el CCR y el adenoma colorrectal (ACR), por lo que realizaron un estudio de casos y controles anidados del *Nurses' Health Study* para evaluar dicha relación.

#### Participantes y métodos

El *Nurses' Health Study* comenzó en 1976, cuando se incluyeron 121 700 enfermeras entre 30 y 55 años que completaron un cuestionario acerca de sus antecedentes médicos y hábitos de vida. Con posterioridad, estas mismas mujeres completaron un formulario autoadministrado y enviado por correo en forma bianual para actualizar la información brindada en el cuestionario inicial. En 1989 se realizó un análisis de sangre para la determinación de PLP, 25- hidroxivitamina D, folato y vitamina B12 y se obtuvieron muestras de 32 826 mujeres en total entre 43 y 69 años. Se solicitaron los registros médicos a todas aquellas participantes de la cohorte que informaron la presencia de ACR o de CCR. Para el análisis de la asociación con el cáncer de colon, se incluyeron a

todos los casos cuyo diagnóstico se realizó entre la fecha del análisis de laboratorio y el 31 de mayo de 2000. Las participantes del grupo control fueron seleccionadas de la cohorte que no informó antecedentes de la neoplasia en estudio. Cada caso se agrupó con 2 controles según el año de nacimiento, el mes y el año de la recolección de la muestra de sangre y las horas de ayuno realizadas. Por último, para el análisis se incluyeron 194 casos de CCR y 350 controles, y 410 casos y 410 controles para el análisis del ACR. Al comienzo de 2000, la tasa de seguimiento en la subcohorte que aportó la muestra de sangre fue del 99%.

Para la evaluación de la ingesta dietaria de los nutrientes, se empleó un cuestionario alimentario semicuantitativo que se realizó en 1980, 1984, 1986 y 1990. El consumo de los nutrientes se calculó mediante la multiplicación de cada alimento consumido y especificado por el contenido del nutriente del tamaño de la porción.

Para el análisis estadístico se emplearon los riesgos relativos (RR) ajustados por variables múltiples y los intervalos de confianza del 95% (IC) según el método de la regresión logística.

## Resultados

Resultó menos probable que las pacientes con cáncer empleasen hormonas en el período posmenopáusico en 1990 y que tuvieran una menor ingesta de folatos, de vitamina B6, B12 y D a partir de los alimentos. En cuanto a los marcadores plasmáticos, las pacientes con cáncer presentaron concentraciones más bajas de 25OH vitamina D y un poco menores de PLP que las participantes asignadas al grupo control. Los niveles plasmáticos de folato, homocisteína y vitamina B12 no se diferenciaron entre ambos grupos.

Las pacientes con ACR habían fumado más que las del grupo control (en paquetes/año), emplearon terapia de reemplazo hormonal con menos frecuencia y resultó más probable que informasen antecedentes familiares de cáncer de colon o de recto que el grupo control. En estos 2 grupos, las concentraciones plasmáticas de los nutrientes evaluados no se diferenciaron en forma significativa. Como se esperaba, la concentración plasmática de PLP se asoció de forma positiva con la determinación de folato, vitamina B12 y D; esta asociación resultó inversa en relación con los niveles de homocisteína; a su vez, se correlacionó con mayor fuerza con el promedio del total de ingestión de vitamina B6 de todas las fuentes probables que con la vitamina consumida con los alimentos, lo que reflejó la influencia de los suplementos con esta vitamina en las concentraciones plasmáticas de PLP. El consumo de vitamina B6 con la dieta representó aproximadamente el 60% de la ingestión total de la vitamina. Sólo se halló una relación modesta entre la concentración de PLP y la ingestión de folatos, vitamina D y B12.

Las concentraciones plasmáticas de PLP se asociaron de manera inversa con el riesgo de CCR (RR entre aquellas con valores en los cuartiles más altos en comparación con los cuartiles más bajos = 0.54, IC 0.31 a 0.92). Luego del ajuste según variables distractoras en potencia, el RR sólo se atenuó un poco, con IC más amplios (RR 0.56; IC 0.31 a 1.01).

Al realizar análisis separados para el cáncer de colon y el de recto, se halló que las concentraciones plasmáticas de PLP se asociaron de manera inversa con el riesgo para el primero (RR por multivariadas entre los cuartiles más altos y los más bajos = 0.42, IC 0.21 a 0.85). No se observó una asociación clara con el cáncer de recto (RR = 1.26; IC 0.22 a 7.52), pero este número fue pequeño (46).

La relación entre PLP y el CCR no varió con el consumo de alcohol, con los niveles plasmáticos de folato o con la ingesta de metionina. Además, la asociación entre las concentraciones de PLP y el cáncer de colon no se modificaron tanto entre las mujeres con antecedentes familiares de estas neoplasias como entre aquellas que no los presentaron, aunque el poder estadístico para el estudio de estos subgrupos fue limitado.

Las mujeres que se encontraron en el cuartilo más alto de la concentración plasmática de PLP tuvieron un RR no ajustado significativamente menor de riesgo de ACR distal que aquellas participantes ubicadas en los cuartiles más bajos (RR = 0.66, IC 0.44 a 1.00). El ajuste según variables distractoras disminuyó el RR (RR = 0.72, IC 0.46 a 1.12) y el ajuste posterior según los factores de la dieta no lo alteraron de forma destacada. Al comparar el riesgo de adenoma de acuerdo con la localización anatómica, la asociación global con la concentración plasmática de PLP pareció ser más firme para los adenomas rectales que para los sigmoideos (RR = 0.15 y RR = 0.91, respectivamente).

Se halló una asociación inversa sugestiva entre la concentración de PLP y el adenoma avanzado (clasificado como aquellos con un tamaño igual o mayor a 1 cm o con histología vellosa o tubulovellosa), pero existieron menos indicios de una vinculación con los adenomas precoces (pequeños y tubulares).

Para determinar si la relación inversa observada varió con el empleo de suplementos vitamínicos, se obtuvieron datos de que el aumento en las concentraciones de PLP se asociaron con un riesgo

más bajo de CCR, tanto en aquellas mujeres que recibían los suplementos como entre las que no los consumían.

### Discusión

En este trabajo de casos y controles anidados efectuado en mujeres se determinó una asociación inversa y significativa entre las concentraciones plasmáticas de PLP y el riesgo de cáncer de colon y colorrectal; y una relación inversa y sugestiva con el riesgo de adenomas colorrectales distales, en particular, con el adenoma avanzado. Aunque las asociaciones resultaron más firmes para el CCR que para el adenoma, el patrón de resultados fue similar entre ambos.

Los autores concluyen afirmando que los resultados de su investigación sugieren una relación inversa entre la vitamina B6 y el riesgo de neoplasias colorrectales.

Además, se necesitan estudios epidemiológicos, en animales y de intervención para clarificar la asociación descrita en este trabajo.

## Autoevaluación de Lectura

---

**En relación con las concentraciones plasmáticas de vitamina B6 y el riesgo de neoplasias colorrectales en mujeres, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?**

- A. Se asocia de forma directamente proporcional con el riesgo de adenomas sigmoideos.
- B. Se asocia de manera inversamente proporcional con el riesgo de neoplasias colorrectales.
- C. Se asocia de forma directamente proporcional con el riesgo de cáncer de recto.
- D. No existen asociaciones de valor estadístico según este estudio.

### Respuesta Correcta

---

## CAUSAS DE EROSIONES GASTRICAS LUEGO DE LA ERRADICACION DEL *HELICOBACTER PYLORI*

Tokio, Japón

La presencia de gastritis grave o atrofia del cuerpo estomacal previas al tratamiento por *Helicobacter pylori* incrementan el riesgo de erosiones gástricas luego de la terapia de erradicación.

**Digestive and Liver Disease** 37(6):394-401, Jun 2005

*Autores:*

Miyake K, Tatsuguchi A, Suzuki K, Ueki, N y colaboradores

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Third Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokio, Japón

*Título original:*

[Implications of Corpus Gastritis, Atrophy and Cyclooxygenase in the Development of Gastric Erosions after Curing *Helicobacter pylori* Infection]

*Título en castellano:*

Consecuencias de la Gastritis del Cuerpo Estomacal, Atrofia y Ciclooxygenasa en el Desarrollo de Erosiones Gástricas Luego de la Curación de la Infección por *Helicobacter pylori*

### Introducción

La erradicación de *Helicobacter pylori* reduce la recurrencia de úlcera péptica, con minimización de los hallazgos histológicos como inflamación o actividad de la gastritis crónica. Por lo tanto, resulta en la estabilización de la mucosa gástrica. Además, puede causar esofagitis por reflujo, que se presenta en el 13% de los pacientes aproximadamente. La recuperación de la secreción ácida luego de la terapia de erradicación quizá podría ser un factor involucrado.

Los autores especularon que si la recuperación de la secreción ácida se asocia con esofagitis por reflujo, también podría inducir erosión gástrica. La aparición de erosiones gástricas luego de la erradicación del *H. pylori* puede controlarse por el tratamiento de supresión ácida con antagonistas de los receptores histaminérgicos H<sub>2</sub> (ARH<sub>2</sub>).

Con el objetivo de investigar los mecanismos responsables de la aparición de erosiones gástricas luego de la erradicación de la bacteria, los autores analizaron varios factores de riesgo e incluyeron puntajes histológicos de gastritis relacionada con *H. pylori* que podrían asociarse con la manifestación posterior de lesión de la mucosa gástrica. Además, determinaron la relación entre dos isoformas de ciclooxigenasa (COX), COX-1 y COX-2, que participan en el mantenimiento de la integridad de la mucosa gástrica y en las respuestas inflamatorias. También estudiaron la incidencia de lesiones gástricas luego de la curación de la infección por *H. pylori*.

## Métodos

Participaron 60 pacientes con gastritis o úlcera péptica, a quienes se estudió durante un período de 2 años entre 1998 y 2000 y se les realizó una endoscopia antes, 3, 6 y 12 meses luego de la erradicación del *H. pylori*. Los factores de riesgo asociados con el desarrollo de erosiones gástricas después de la erradicación se evaluaron por análisis multivariado y la inmunorreactividad de COX-1 y COX-2 se examinó mediante histología de la mucosa gástrica antes y después de la erradicación. Los criterios de exclusión comprendieron gastrectomía previa, enfermedad neoplásica, embarazo, edad inferior a 16 años o mayor de 75, y consumo de fármacos como antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corticoides, antibióticos o inhibidores de la bomba de protones (IBP) en las 4 semanas previas al estudio.

La infección por *H. pylori* se confirmó en los pacientes con positividad de 2 o más de los siguientes métodos: prueba rápida de ureasa, estudios histológicos de biopsias del antro y cuerpo y medición de anticuerpos séricos (inmunoglobulina glucosilada) anti-*H. pylori*. El criterio de valoración consistió en la presencia de erosiones gástricas.

Luego de la endoscopia inicial, los pacientes fueron tratados con rabeprazol 10 mg 2 veces por día, amoxicilina 1 000 mg 2 veces por día y claritromicina 400 mg 2 veces por día por 1 semana. Luego de la erradicación del *H. pylori*, los pacientes con úlcera gástrica recibieron tratamiento con rabeprazol 10 mg/d por 7 semanas; los pacientes con úlcera duodenal, rabeprazol 10 mg/d por 5 semanas para curar la úlcera y, aquellos con gastritis, no recibieron tratamiento.

Luego de 3 meses de la finalización del tratamiento, mediante histología del cuerpo y antro y estudio de <sup>13</sup>C-urea en aire espirado, se evaluó de nuevo a cada paciente; si ambos resultaban negativos, el paciente se consideraba negativo para *H. pylori*.

## Resultados

Dos pacientes presentaron erosiones gástricas luego de la curación de la infección y 23 pacientes desarrollaron erosiones durante 1 año de seguimiento. Por lo tanto, la prevalencia de erosiones gástricas luego de la erradicación del *H. pylori* fue de 38.3% en 1 año. Cinco de los pacientes con lesiones erosivas presentaron náuseas, pirosis, dolor epigástrico y malestar abdominal. Los 18 restantes no refirieron dichos síntomas y las lesiones se hallaron en la endoscopia realizada durante el seguimiento. De los 23 pacientes, 16 mostraron de 3 a 10 áreas de erosión y 7 presentaron más de 10 lesiones. La ubicación gástrica de las erosiones en 9 pacientes resultó sólo la región antral; en 5, el cuerpo y en 9, ambas.

Mediante la utilización de análisis multivariado, los puntajes de gastritis del cuerpo (puntaje de inflamación más puntaje de actividad o [GS]), los puntajes de atrofia del cuerpo y la edad superior a 50 años resultaron factores independientes asociados con el desarrollo de erosiones gástricas luego de la terapia de erradicación con *odds ratio* de 7.39, 0.13 y 5, respectivamente.

La inmunorreactividad para COX-2 del cuerpo se redujo en el grupo sin erosiones luego de la erradicación, pero no en el grupo con lesiones erosivas.

## Discusión

Los autores hallaron que la presencia de gastritis grave del cuerpo o atrofia del cuerpo menos grave parecen incrementar el riesgo de lesiones gástricas luego de la curación de la infección por *H. pylori*.

Se sugirió que la curación de la gastritis y el incremento de la secreción ácida luego de la curación de la infección por *H. pylori* podrían contribuir a la aparición de esofagitis por reflujo en pacientes con gastritis grave del cuerpo.

Aunque el mecanismo más importante responsable de la esofagitis por reflujo no se relaciona con la hiperacidez, pero sí con la presencia de reflujo, la exacerbación de la esofagitis por reflujo luego de la erradicación del *H.*

*pylori* resulta de cambios cualitativos y cuantitativos de este último. Después de la erradicación, aumentan la acidez gástrica basal y el reflujo gastroesofágico.

La mayoría de las cepas gástricas de *H. pylori* aisladas en Japón presentan citotoxina vacuolizante y proteína CagA, lo que refleja la observación de que la gastritis del cuerpo predomina más en la población japonesa. Los pacientes infectados con cepas positivas para CagA se encuentran en riesgo de desarrollar esofagitis por reflujo luego de la erradicación; dicha enfermedad resulta de una mayor gravedad debido a la recuperación de la secreción gástrica. Por lo tanto, una elevada proporción de los pacientes del presente estudio parece haber sido susceptible a hipersecreción ácida con la resolución de la gastritis.

Respecto de la atrofia del cuerpo, aún no se determina si la terapia de erradicación se traduce en la resolución de los cambios atróficos de la mucosa gástrica. Dado que la atrofia antral no mejora en 1 año luego de la erradicación del *H. pylori*, se cree que la atrofia grave del cuerpo tampoco mejora durante este tiempo y que la aparición de erosiones gástricas, dentro del año posterior a la erradicación, involucra la recuperación de la acidez gástrica que resulta de la mejoría de la gastritis del cuerpo más que atrofia del cuerpo.

El GS del cuerpo para pacientes con úlceras duodenales resultó elevado y casi idéntico al de los pacientes con úlceras gástricas o gastritis. Esto difiere de reportes previos que mostraron que el patrón de gastritis en pacientes con úlcera duodenal predomina en el antro más que en el cuerpo. Por el contrario, el puntaje de atrofia del cuerpo fue significativamente menor en pacientes con úlcera duodenal que en aquellos con úlcera gástrica o gastritis.

Por otro lado, el tratamiento prolongado con ARH2 previo a la erradicación en pacientes con úlcera duodenal puede conducir a la progresión de la gastritis del cuerpo. La administración de ARH2 inhibe el desarrollo de erosiones gástricas luego de la curación de la infección por *H. pylori*. En el presente estudio, la hipersecreción ácida de rebote luego de la finalización del tratamiento con IBP para curar úlceras, por 5 a 7 semanas luego de la erradicación, debería asociarse en parte con la aparición de erosión gástrica en pacientes con úlcera péptica.

La edad superior a 50 años también se asoció con riesgo incrementado de erosiones gástricas luego de la erradicación de *H. pylori*. Con el paso de los años, disminuye la secreción de mucus, bicarbonato y el flujo sanguíneo mucoso, lo que puede relacionarse con la reducción de la producción de prostaglandinas.

Las isoenzimas COX parecen ser factores esenciales para la defensa de la mucosa, por lo que el desequilibrio en la expresión de COX-1 y COX-2 luego de la erradicación también podría asociarse a erosiones gástricas. La COX-2 produce prostaglandinas involucradas en reacciones como la inflamación. En este estudio, se halló que la inmunorreactividad para COX-2 del cuerpo se redujo sólo en el grupo sin erosión y persistió en el grupo con lesiones; esto último podría reflejar los efectos de otros irritantes luminales como el reflujo de ácido biliar, el consumo de alcohol y sal, además de la infección por *H. pylori*. La expresión de COX-2 en la mucosa afectada o ulcerada por la gastritis participa en la reparación de los daños mucosos y podría involucrarse en la reparación de la erosión.

### **Conclusiones**

La gastritis grave o la atrofia menos grave de las glándulas oxínticas, pero no de las pilóricas, antes de la erradicación puede estar involucrada en el desarrollo de erosiones gástricas luego de la curación de la infección por *H. pylori*.

Esto apoya la hipótesis de que la recuperación de la secreción ácida podría relacionarse con la lesión de la mucosa gástrica luego de la curación de la infección. Sin embargo, concluyen los autores, es posible que el deterioro de las defensas mucosas se asocie con el desarrollo de erosiones gástricas. Aún resta esclarecer el mecanismo por el cual se producen erosiones gástricas luego de la curación de la infección por *H. pylori*.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

### **Luego de la terapia de erradicación de *H. pylori*:**

- A. La aparición de erosiones gástricas es muy infrecuente.**
- B. Pueden aparecer erosiones gástricas en personas con gastritis o atrofia del cuerpo previas.**
- C. Los pacientes con erosiones gástricas presentan inmunorreactividad negativa para ciclooxygenasa 2 del cuerpo.**
- D. Las personas menores de 50 años presentan mayor riesgo de erosiones gástricas.**

### **Respuesta Correcta**

## ● RELACION ENTRE COSTO Y BENEFICIO PARA EL EMPLEO DE CELULAS TUMORALES AUTOLOGAS-BCG EN CANCER DE COLON

Rotterdam, Países Bajos

La relación entre el costo y la efectividad es favorable y se encuentra dentro de los márgenes económicos de otros tratamientos oncológicos.

**Vaccine** 23(17-18):2379-2387, Mar 2005

*Autores:*

Uyl-de Groot CA, Vermorken JB, Hanna Jr. MG y colaboradores

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Department of Health Care Policy and Management, Institute for Medical Technology Assessment, Erasmus Medical Center Rotterdam; Países Bajos

*Título original:*

[Immunotherapy with Autologous Tumor Cell-BCG Vaccine in Patients with Colon Cancer: A Prospective Study of Medical and Economic Benefits]

*Título en castellano:*

Inmunoterapia con Vacuna de Células Tumorales Autólogas-BCG en Pacientes con Cáncer de Colon: Un Estudio Prospectivo de los Beneficios Médicos y Económicos

### Introducción

El cáncer de colon es una patología frecuente en los países desarrollados. En los EE.UU. es el segundo cáncer en frecuencia tanto en hombres como en mujeres y el riesgo de padecerlo se incrementa luego de los 40 años. Entre 1985 y 1997, los índices de fallecimiento por esta patología disminuyeron levemente en los EE.UU., fenómeno que puede atribuirse a la detección precoz de los tumores primarios y a la quimioterapia adyuvante con 5-fluorouracilo y levamisole o leucovorina asociada con el tratamiento quirúrgico del estadio III.

La supervivencia del cáncer de colon se asocia con el estadio en el momento del diagnóstico inicial. Alguna evidencia preliminar sugiere que la inmunoterapia específica activa (IEA) del cáncer de colon mediante vacunas de células tumorales autólogas es, en potencia, una opción terapéutica valiosa para mejorar la supervivencia y el intervalo libre de recurrencia. Este tratamiento tiene como objetivo la activación de las defensas del huésped contra los antígenos asociados con el tumor, mediante la potenciación de la inmunogenicidad de las propias células tumorales del paciente (células tumorales autólogas) con adyuvantes inmunomoduladores como el bacilo de Calmette-Guérin (BCG).

Los autores completaron la fase III del ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado del plan terapéutico de los pacientes con cáncer de colon en estadios II y III tratados con IEA (4 vacunas). Este plan emplea células tumorales autólogas con un adyuvante inmunomodulador, la vacuna BCG (OncoVAX-BCG). En este ensayo clínico los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir sólo tratamiento quirúrgico (grupo control) o tratamiento con OncoVAX-BCG luego de la resección quirúrgica del tumor primario. Se analizaron los resultados de este estudio para relacionar los beneficios a largo plazo con las ventajas económicas del OncoVAX-BCG.

### Métodos

*Pacientes.*

Este análisis se basó en la fase III de un ensayo multicéntrico y aleatorizado que se realizó en Holanda, el cual abarcó a 254 pacientes con cáncer de colon en estadios II y III. Luego de la cirugía, los pacientes fueron asignados al azar a un tratamiento con OncoVAX-BCG o al control, sin tratamiento ulterior. Entre los requerimientos se menciona un número adecuado de células provenientes del tumor primario y un desempeño de 0 o 1. Los pacientes fueron clasificados de acuerdo con la institución en que se realizó la cirugía, la localización del tumor primario y el estadio tumoral histológico.

*Esquema de vacunación.*

El tratamiento con OncoVAX-BCG consiste en la administración de 4 vacunas de células tumorales autólogas, la primera de las cuales se realiza en el día 28-35 posterior a la resección del tumor.

Los pacientes en tratamiento recibieron una vacuna intradérmica por semana durante 2 semanas, que contenía alrededor de  $10^7$  células tumorales autólogas viables e irradiadas y  $10^7$  organismos tipo BCG viables y congelados. En la tercera semana y el sexto mes, los pacientes recibieron una vacuna de alrededor de  $10^7$  células tumorales irradiadas y aisladas.

#### *Diseño del estudio.*

El estudio se realizó en diversos hospitales de Holanda. Para preparar la vacuna se emplearon células tumorales autólogas, molidas y disociadas para obtener suspensiones unicelulares. La calidad del compuesto se determinó por el número de células, su viabilidad y esterilidad. Tanto los pacientes inmunizados como los controles se evaluaron cada 3 meses durante el primero y el segundo año posteriores a la cirugía; cada 6 meses, hasta el quinto año y, luego, cada año. Estos controles se realizaron mediante la determinación de las concentraciones del antígeno carcinoembrionario, radiografía de tórax, tomografía axial computarizada y colonoscopia.

#### *Análisis estadístico.*

Se realizaron análisis estadísticos para calcular los cocientes de recurrencia y supervivencia. Los protocolos se separaron por estadio II y III. El protocolo original aludía a una muestra de 515 pacientes (377 en estadio II y 138 en estadio III) a acumularse durante 5 años. Los resultados de este estudio, con un seguimiento promedio de 5.3 años, se publicaron en *The Lancet*; en este artículo, los autores presentan los resultados obtenidos luego de un seguimiento promedio de 5.8 años. Las variables primarias fueron las diferencias significativas halladas en todos los criterios de valoración luego de los 5 años.

#### **Diseño del modelo de decisión**

Se desarrolló un modelo analítico de decisión para modelar el curso de la patología en los pacientes con estadio II de cáncer de colon. Se tuvieron en cuenta la supervivencia libre de recurrencia, la recurrencia de cualquier tipo y el fallecimiento por cualquier causa.

#### **Información económica**

La información económica se centró en los costos directos de la asistencia sanitaria. En este estudio se consideraron los días de internación, las consultas ambulatorias, los tratamientos asistenciales, los exámenes de laboratorio, los procedimientos médicos, la medicación y los cuidados domiciliarios y terminales. Se calcularon los años de vida, los años de vida libre de recurrencia y los años de vida ajustados por calidad de vida (QALY [*quality adjusted life years*]).

#### *Criterios de valoración primarios y secundarios*

Los criterios de valoración primarios fueron la supervivencia libre de recurrencia y la supervivencia general; los criterios de valoración secundarios, los intervalos libres de recurrencia. Además, los autores documentaron y analizaron los costos del tratamiento, los años de vida, los años de vida libre de recurrencia, la QALY, el costo-efectividad y el costo-utilidad.

#### **Resultados**

En general, las características del grupo OncoVAX-BCG y del control fueron comparables.

#### *Supervivencia libre de recurrencia*

Los pacientes del grupo control presentaron mayor incidencia de progresión de la enfermedad respecto del grupo tratado con OncoVAX-BCG. Entre estos últimos, se constató una disminución del riesgo relativo del 20.4%. La misma tendencia se verificó entre los pacientes en estadio II, con una disminución del riesgo relativo del 41.4%. Por el contrario, esta reducción del riesgo relativo no tuvo carácter significativo entre los pacientes en estadio III tratados con OncoVAX-BCG, comparados con el grupo control.

#### *Supervivencia general*

El índice de supervivencia general fue mayor entre los pacientes tratados en comparación con el grupo control y la reducción del riesgo relativo fue del 11.1%. Entre los pacientes del estadio II, la reducción del riesgo relativo fue del 9.8%; entre los pacientes en estadio III, los valores no fueron estadísticamente significativos.

#### *Costo-efectividad y costo-utilidad*

La cantidad de años de vida ganados en el grupo tratado con OncoVAX-BCG fue, aproximadamente, de 0.71 en comparación con el control. El número de años libres de recurrencia fue de alrededor de 1.10. Las mismas tendencias se presentaron respecto de los años referidos a la



QALY. Los costos promedio de los pacientes tratados con OncoVAX-BCG fueron US\$ 28 101; los del control, US\$ 8 784. La suma de los costos inherentes a los años de vida ganados, los años de vida libres de recurrencia y los referidos a la QALY resultó en US\$ 67 289.

## Discusión

Este estudio representa una prueba adicional de los beneficios clínicos a largo plazo del OncoVAX-BCG y sus ventajas económicas. Su mecanismo de acción es distinto al de los citotóxicos convencionales. Las vacunas tumorales no son directamente citotóxicas y su efecto se produce a través de la inmunidad mediada por células. Por lo tanto, su eficacia involucra la interacción huésped-vacuna. La potencia de la vacuna se determina por su capacidad de inducir en el huésped una respuesta inmune, sistémica y antitumoral, mediada por células.

Los autores señalan que este abordaje inmunoterapéutico novedoso produjo mejorías estadísticamente significativas en el intervalo libre de recurrencia, supervivencia libre de recurrencia y supervivencia general. Estos resultados se hicieron notar en el estadio II del cáncer de colon. Se reconoce que la introducción de tecnologías nuevas usualmente incrementa los costos asistenciales. Este estudio mostró que la aplicación de un abordaje terapéutico mediado por células tumorales autólogas en un marco coadyuvante, en pacientes con cáncer de colon mínimo, es rentable al tiempo que incrementa los años libres de enfermedad y mejora la calidad de vida.

En esta investigación, los beneficios económicos correspondientes a los años de vida ganados, los años de vida libres de recurrencia y los referidos a la QALY fueron US\$ 67 289. En el contexto de los tratamientos farmacológicos citotóxicos, el OncoVAX-BCG es una alternativa óptima, cuyos costos se encuentran dentro de los márgenes económicos aceptados. Se trata, concluyen los expertos, de un tratamiento seguro y altamente efectivo para pacientes en estadio II de cáncer de colon, con un cociente de costo-beneficios favorable.

## Autoevaluación de Lectura

---

### ¿Cuál es la frecuencia del cáncer de colon en los EE.UU.?

- A. Es el primero en frecuencia en hombres y mujeres.
- B. Es el segundo en frecuencia en hombres y mujeres.
- C. Es el segundo en frecuencia en hombres, pero no en mujeres.
- D. Es el segundo en frecuencia en mujeres, pero no en hombres.

### Respuesta Correcta

---

## ● TRATAMIENTO DE LA INFECCION POR VIRUS DE HEPATITIS C EN ADICTOS A DROGAS INTRAVENOSAS

Baltimore, EE.UU.

La decisión de tratar a pacientes infectados por el virus de hepatitis C adictos a drogas intravenosas requiere considerar varios puntos en particular y un abordaje multidisciplinario.

**Clinical Infectious Diseases** 40(Supl. 5):263-269, Abr 2005

*Autores:*

Sulkowski MS y Thomas DL

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Division of Infectious Diseases, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, EE.UU.

*Título original:*

[Epidemiology and Natural History of Hepatitis C Virus Infection in Injection Drug Users: Implications for Treatment]

*Título en castellano:*

Epidemiología e Historia Natural de la Infección por Virus de Hepatitis C en Adictos a Drogas Intravenosas: Consecuencias para el Tratamiento



### **Consecuencias de la epidemiología de la infección por hepatitis C**

La utilización de drogas por vía intravenosa representa la principal forma de transmisión del virus de hepatitis C (HVC). La información proveniente de los *Centers for Disease Control and Prevention* indica que al menos las dos terceras partes de las nuevas infecciones por HVC en los Estados Unidos se asocian con el uso de drogas ilícitas. Debido a que en la actualidad el contagio por transfusiones casi no existe, la proporción de casos debidos a aquella vía de transmisión ha aumentado considerablemente. Más aun, en casi cualquier ámbito, la prevalencia de HVC entre adictos a drogas intravenosas (ADIV) es superior al 50% y en algunos contextos supera el 95%. Sin embargo, en estos grupos de riesgo, la infección por HVC es sólo uno de los problemas. En virtud de que el este virus es casi 10 veces más infeccioso que el HIV mediante la exposición percutánea de sangre, los ADIV que adquieren la infección por HIV habitualmente están infectados por HVC. Por lo tanto, la prevalencia de infección por este virus en personas ADIV HIV positivas se aproxima al 90%. Si bien la infección por HIV no representa una contraindicación para el tratamiento de la infección por HVC, los sujetos con infección simultánea por ambos virus pueden tolerar menos la medicación y responder en forma inadecuada a los tratamientos convencionales. Además, muchos pacientes con infección por HVC también presentan depresión mayor u otras patologías psiquiátricas que complican la terapia y conducen a conductas de riesgo elevado. El tratamiento actual de la infección por HVC incluye la administración de interferón alfa (IFN-alfa) que origina depresión, especialmente en personas con dicho antecedente.

El primer paso en la terapia es la detección de infección activa por HVC. Si bien se dispone de pruebas de laboratorio sensibles, específicas y relativamente económicas, muchos casos no se diagnostican correctamente, en particular en el grupo de ADIV. Aun después del diagnóstico preciso, muchos no reciben el tratamiento adecuado. El costo es uno de los obstáculos principales de la terapia.

### **Consecuencias de la historia natural de la infección por HVC**

En ocasiones la infección remite en forma espontánea; aunque en la mayoría de los casos se torna persistente, tal como lo indica la presencia permanente del ARN del HVC en sangre. Es habitual que la infección persistente se asocie con inflamación hepática y necrosis. Las consecuencias médicas más importantes tienen que ver con la evolución a fibrosis hepática y, eventualmente, a cirrosis y hepatocarcinoma. Estas complicaciones potencialmente fatales ocurren más de 20 años después de la infección aunque se han referido casos de progresión más rápida. Si bien la probabilidad de que ocurra cirrosis durante las dos primeras décadas de infección persistente varía en forma considerable de un estudio a otro (5% a 25%) se ha registrado una tendencia homogénea a menor incidencia de progresión de la patología en personas que se infectan a edades menores (por debajo de los 40 años). Los estudios realizados en pacientes con hepatitis postransfusional –que habitualmente ocurre en personas de más edad– encontraron mayor frecuencia de cirrosis. Una vez que la patología se presenta, el índice de progresión a insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular es de alrededor de 2-4% y de 1-7% por año, respectivamente. Debido a que la infección crónica por HVC por lo general no causa síntomas o signos fácilmente reconocibles es difícil, en ausencia del estudio histológico, establecer la progresión de la enfermedad hepática antes de que se manifieste la cirrosis descompensada. La clasificación de la fibrosis hepática mediante biopsia brinda importante información pronóstica en personas con infección crónica. Sin embargo, debido a que la influencia de otros múltiples factores sobre el índice de progresión varía a lo largo del tiempo, no se conoce con precisión si las estimaciones de los diversos estudios (que asumen que la fibrosis tiene una progresión lineal) pueden ser utilizadas para predecir el riesgo de enfermedad futura en una persona en particular. Más aun existe considerable variabilidad en la gravedad de la patología entre distintos enfermos, por motivos que todavía no se comprenden con exactitud.

Uno de los principales elementos que determina la evolución a cirrosis es el consumo de alcohol. Si bien la ingesta excesiva y la infección por HVC pueden ser causas independientes de cirrosis, la combinación de los dos factores ejerce un efecto sinérgico.

Se ha visto que el consumo elevado de alcohol eleva el riesgo de cirrosis en casi 100 veces. Asimismo, la infección simultánea por HIV incrementa el nivel de HVC en sangre y se asocia con progresión más rápida de la hepatopatía. No obstante, puede ocurrir cirrosis en ausencia de dichos factores de riesgo; la determinación del estadio de la fibrosis del hígado representa, en estos casos, la forma más confiable para establecer el riesgo individual.

### **Soluciones al problema de la infección por HVC**

No existen dudas de que la situación requiere un abordaje multidisciplinario. El uso de drogas ilícitas representa en sí misma una condición compleja que afecta a personas de todos los niveles

socioeconómicos. Varía en muchos aspectos, entre ellos, si es actual o si sólo fue en el pasado y si es ocasional o constante e incontrolado y diario. También difiere de acuerdo al tipo de droga que se emplee y según la vía. Por lo tanto, añaden los autores, es imposible realizar recomendaciones categóricas y generalizadas para todos los ámbitos.

Existen tres elementos críticos que deben contemplarse para mejorar la atención de los sujetos ADIV con infección por HVC: en primer lugar detectar la infección, segundo, identificar enfermedad y, por último, brindar el tratamiento indicado en cada caso. En virtud de los efectos adversos asociados con los tratamientos actuales para la infección por HVC y los recursos disponibles limitados, el abordaje óptimo no consiste en tratar a todas las personas infectadas. En cada paciente debe valorarse la relación entre riesgos y beneficios asociados con la terapia, tal como ocurre en otras situaciones y como ha sido recomendado por el *National Institutes of Health Consensus Panel*, la *American Association for the Study of Liver Disease* y la *Infectious Diseases Association of America*.

#### *Pesquisa para detectar infección*

Los datos en conjunto indican que muchas personas que se contagian por el uso de drogas intravenosas desconocen su estado. Por lo tanto, el primer paso en cualquier programa es incluir pruebas serológicas para diagnosticar infección en toda persona de riesgo. Por fortuna, las pruebas de laboratorio disponibles en la actualidad son fáciles de usar, no resultan costosas y se asocian con elevada sensibilidad y especificidad. El valor predictivo positivo es superior al 80%. El abordaje requiere, no obstante, un mayor número de personas que puedan interrogar acerca de los hábitos del enfermo para decidir en quiénes está indicado efectuar el estudio serológico y ampliar el espectro de sujetos evaluados (prisioneros; pacientes que asisten a salas de urgencia y a clínicas de enfermedades de transmisión sexual, entre otros centros).

#### *Pesquisa para identificar enfermedad*

Entre las personas con anticuerpos anti-HVC, un punto esencial es confirmar la infección activa y establecer la necesidad potencial de iniciar tratamiento, para lo cual se requiere la determinación adicional de la carga viral –ARN del HVC– mediante reacción en cadena de polimerasa, un estudio más costoso y menos accesible que la búsqueda de anticuerpos. Una vez que se identifica infección activa es importante determinar si el tratamiento es urgente o si puede postergarse sin complicaciones. La carga viral no es útil en este sentido porque la magnitud de la viremia no se correlaciona con la evolución clínica e histológica. Las guías actuales establecen que la biopsia del hígado es la única forma precisa para tomar esta decisión, ya que este procedimiento brinda importante información en relación con 4 procesos diferentes relacionados con la infección por HVC: necrosis periportal, daño parenquimatoso, inflamación portal y fibrosis. La magnitud de la fibrosis probablemente sea uno de los parámetros más importantes a valorar en los pacientes con infección por HVC. Sin embargo, este abordaje tiene múltiples limitaciones.

Por un lado pueden existir diferencias en la apariencia histológica en las muestras de distintas secciones y se ha descrito variación entre observadores. Por su parte puede producirse sangrado grave y ocasionalmente muerte y no siempre es posible predecir la evolución futura de la enfermedad. Además, la biopsia de hígado es un procedimiento costoso; obviamente se requieren otros métodos para seleccionar los enfermos que necesitan ser tratados.

Recientemente se suscitó gran interés por marcadores sanguíneos de fibrosis hepática, entre ellos la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), gamma- glutamil transferasa (GGT); la medición directa e indirecta de moléculas producidas y procesadas por el hígado (tiempo de protrombina; recuento de plaquetas, albúmina sérica, bilirrubina, gammaglobulinas y apolipoproteína A-I) y marcadores de inflamación; fibrinólisis y fibrinogénesis.

La determinación de enzimas hepáticas es un procedimiento económico y fácilmente disponible. Un estudio de población reveló que, entre ADIV, el nivel normal de enzimas hepáticas se asociaba con un valor predictivo negativo de enfermedad del 97%. Por su parte, la tendencia longitudinal de ALT y AST puede mejorar la correlación con la alteración histológica. Asimismo, se sugirió que la modificación en la relación entre AST y ALT puede ser un marcador confiable para detectar cirrosis. El descenso en el recuento de plaquetas, la reversión de la razón AST/ALT y la prolongación del tiempo de protrombina son los marcadores más precoces de cirrosis. Sin embargo, en la mayoría de los casos estas pruebas no son suficientemente sensibles o específicas como para tomar decisiones clínicas. El grupo europeo MULTIVIRC encontró que la combinación de 6 factores (alfa-2-macroglobulina, haptoglobina, ALT, apolipoproteína A-I, GGT y bilirrubina total) se asocia con valores predictivos positivos y negativos relativamente altos. Sin embargo, los datos deben ser confirmados.

### **Programas para brindar asistencia médica**

Debe establecerse qué pacientes requieren tratamiento y quiénes no presentan contraindicaciones para éste. En ADIV con enfermedad hepática mínima debe realizarse un máximo esfuerzo para evitar la progresión de la enfermedad –promover el abandono del alcohol e indicar vacunación contra virus A y B de hepatitis, entre otras medidas.

Deben identificarse otras posibles barreras para el tratamiento de la infección, por ejemplo depresión mayor u otras patologías psiquiátricas. Aunque el uso activo de drogas o alcohol ya no se considera una contraindicación absoluta para el tratamiento de la infección por HVC existen indicios de que dichas situaciones limitan la disponibilidad y la eficacia de los tratamientos.

### **Conclusión**

Debido a que la transmisión del HVC es relativamente alta, la prevalencia de hepatitis crónica entre los ADIV en los Estados Unidos es importante. El tratamiento de estos enfermos es complejo en virtud de la elevada frecuencia de otros problemas médicos tales como depresión e infección simultánea por HIV que afectan la seguridad y eficacia de las terapias actualmente disponibles para la infección por HVC. En cada paciente deben evaluarse los beneficios y riesgos asociados con el tratamiento antiviral específico. Puesto que la infección crónica por HVC generalmente no causa síntomas y debido a que en algunos individuos puede ser causa de hepatopatía fatal, la identificación de los enfermos con mayor riesgo de evolucionar a cirrosis es crucial. La epidemiología y los recursos disponibles limitados indican que el tratamiento no debe ser masivo; el abordaje tiene que ser multidisciplinario y la decisión debe tomarse en forma individual, concluyen los autores.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

**¿Qué elementos deben tenerse en cuenta antes de iniciar el tratamiento de la infección por virus de hepatitis C en sujetos adictos a drogas intravenosas?**

- A. Consumo de alcohol.*
- B. Presencia de infección activa.*
- C. Infección simultánea por virus de la inmunodeficiencia humana.*
- D. Todos ellos.*

### **Respuesta Correcta**