



Volumen 8, Número 6, Febrero 2006

Resúmenes SIIC

● LA ASOCIACION ENTRE GRASAS ALIMENTARIAS Y CANCER COLORRECTAL O PROSTATICO NO ES CONCLUYENTE

París, Francia

Revisión de los estudios epidemiológicos que investigaron la asociación entre los ácidos grasos alimentarios, en particular de los poliinsaturados en n-6 o en n-3, con los riesgos de padecer cáncer colorrectal o de próstata.

Bulletin du Cancer 92(7-8):670-684, Jul 2005

Autores:

Astorg P

Institución/es participante/s en la investigación:

Epidémiologie Nutritionnelle, Institut Scientifique et Technique de l'Alimentation, Conservatoire National des Arts et Métiers, París, Francia

Título original:

[Acides Gras Alimentaires, Cancer Colorectal et Cancer de la Prostate : Études Épidémiologiques]

Título en castellano:

Acidos Grasos Alimentarios, Cáncer Colorrectal y Cáncer de Próstata: Estudios Epidemiológicos

Introducción

Como en otras neoplasias, el cáncer colorrectal y el de la próstata están influidos por los lípidos alimentarios. Los estudios epidemiológicos efectuados acerca de la relación entre los ácidos grasos de la alimentación y los riesgos de neoplasias, se basan ya sea en la determinación de la cantidad de ácidos grasos consumidos, o bien en la evaluación de los ácidos grasos plasmáticos o tisulares, marcadores del consumo de esos ácidos grasos. Los que resultan más interesantes, señala el autor, son los ensayos con casos y controles, los estudios de cohortes, o los de casos y controles anidados en cohortes, a los que se les pueden agregar algunos ensayos ecológicos de comparación de poblaciones.

Acidos grasos y cáncer colorrectal

Varios estudios de casos y controles demostraron asociación positiva entre el riesgo de cáncer colorrectal y el aporte de grasas totales, pero esa relación desaparece si se toma en cuenta el aporte energético, ya que los lípidos de la alimentación no se asociaron con el riesgo en forma independiente de su contribución al aporte energético colorrectal.

La influencia de este último no está aclarada, ya que se encuentran relacionados otros factores

como la obesidad y el gasto en la actividad física. Esa falta de asociación significativa se pudo constatar también cuando se estudió la relación para los adenomas.

Los ácidos grasos *trans* se nombran en los estudios sin ninguna otra precisión, por lo que se supone que se trata de ácidos grasos *trans* totales o de ácidos grasos *trans* monoinsaturados. Los ácidos grasos poliinsaturados de la alimentación están constituidos en su mayor parte, fundamentalmente en los países occidentales, por el ácido linoleico, aunque también incluyen el ácido alfa linolénico y los ácidos grasos poliinsaturados en n-3 y n-6 de cadena larga, aportados esencialmente por los productos de origen animal como la carne de vaca, la de aves y el pescado. Los ensayos existentes no muestran asociación entre los niveles de consumo de los ácidos linoleico y alfa linolénico con el riesgo de cáncer colorrectal.

El autor concluye que de acuerdo con los resultados de numerosos estudios de casos y controles y de cohortes basados en un cuestionario alimentario, no se puede demostrar que los ácidos grasos poliinsaturados o monoinsaturados, el ácido oleico, el ácido linoleico, el ácido linolénico o los ácidos grasos poliinsaturados en n-3 de cadena larga se asocien con el riesgo de padecer cáncer colorrectal, si no es debido al aumento del riesgo que produce su contribución al aporte energético. Desde ese punto de vista, esas clases de ácidos grasos no se distinguen de otros macronutrientes como los hidratos de carbono y las proteínas, si bien la pregunta queda sin respuesta en el caso de los adenomas rectales.

Los resultados de esos ensayos deberían ser confirmados por estudios prospectivos basados en biomarcadores, al igual que las evaluaciones que sugieren aumento del riesgo cancerígeno para los ácidos grasos *trans*; lo mismo se puede considerar con respecto a los ácidos grasos conjugados, para los que no se cuenta con resultados de ningún ensayo, señala el autor. De todas maneras, el análisis de las interacciones entre los aportes de ácidos grasos poliinsaturados y los de otros nutrientes como los carotenoides o la vitamina E sobre la incidencia de carcinoma colónico y rectal podría producir nuevas revelaciones.

Ácidos grasos y cáncer de próstata

Muchos estudios antiguos demostraban asociación positiva entre el consumo de lípidos y de ácidos grasos saturados con el riesgo de padecer cáncer de próstata. Pero la mayoría de esos ensayos no tomaban en cuenta el aporte energético, y esa asociación constatada se debía en gran parte al hecho de que los lípidos, y fundamentalmente los ácidos grasos saturados, se correlacionan en forma importante con ese aporte. La ingesta energética en exceso respecto del consumo de energía es factor de riesgo para el cáncer de próstata, y el ajuste de los datos respecto de los valores para la energía hace, en la mayoría de los casos, desaparecer esa asociación. Por otra parte, muy pocos ensayos han investigado la relación entre el consumo de ácidos grasos *trans* y el cáncer de próstata.

La asociación entre el riesgo de cáncer de próstata y el aporte de ácido alfa linolénico fue evaluada en los mismos estudios que investigaron el ácido linolénico; la mayoría de esos ensayos tanto de casos y controles como de cohortes, demostraron asociación positiva entre el consumo o el tenor de los lípidos en sangre o del tejido adiposo en ácido alfa linolénico, con el riesgo de sufrir cáncer de próstata. Esta relación se observó en poblaciones muy diversas respecto de sus hábitos alimentarios, y los estudios estuvieron basados en biomarcadores. Las grasas animales aportadas por la carne de vaca, de ave y los productos lácteos son, en efecto, fuentes importantes de ácido alfa linolénico, y es conocido que el consumo de carnes y derivados lácteos se asocia frecuentemente con aumento para el riesgo de padecer cáncer de próstata.

De todas maneras, esa asociación con el ácido alfa linolénico no se demuestra en los casos de carcinoma de próstata preclínico y, cuando existe, es más marcada con el cáncer prostático avanzado.

Los ácidos grasos poliinsaturados en n-3 de cadena larga se encuentran en la carne de vaca y de ave, pero los pescados y frutos del mar constituyen la principal fuente alimentaria, fundamentalmente para los más importantes, que son el ácido eicosapentanoico y el docosahexaenoico. En los estudios epidemiológicos, los aportes alimentarios de ácidos grasos están muy correlacionados con la ingesta de pescado y frutos del mar, por lo que resulta legítimo

tratarlos en forma conjunta. Además, debido a la débil conversión en el ser humano del ácido alfa linolénico en ácidos grasos poliinsaturados en n-3 de cadena larga, las concentraciones sanguíneas o tisulares de esos ácidos grasos están relacionadas directamente con el aporte alimentario, fundamentalmente en la forma de pescado, más que con los aportes de ácido alfa linolénico. El resumen de los estudios publicados, señala el autor, demuestra que el consumo de pescado y de ácidos grasos poliinsaturados en n-3 de cadena larga no se asocia, en la mayoría de los ensayos, con riesgo para el cáncer de próstata y algunos de esos estudios sugieren incluso un efecto protector. En particular, el consumo de pescado se relacionó, en ensayos de cohorte recientes, con reducción para el riesgo de padecer cáncer de próstata en los estadios más avanzados (metastásicos) y de mortalidad debido a esa neoplasia, si bien no resulta claro si esa disminución se debe a los ácidos grasos del pescado.

Al igual que los ácidos grasos saturados, los ácidos grasos monoinsaturados y el ácido oleico de la alimentación no muestran asociación específica con el riesgo de cáncer de próstata, si se tiene en cuenta el aporte energético. Se realizaron numerosos estudios, basados en un cuestionario alimentario o en biomarcadores, sobre ácidos grasos poliinsaturados particulares, fundamentalmente los ácidos linoleico, alfa linolénico y los ácidos grasos poliinsaturados en n-3 de cadena larga; no se encontró asociación entre el ácido linoleico y el riesgo de cáncer de próstata, por el contrario, el ácido linolénico se relacionó repetidamente con aumento para el riesgo de padecer cáncer prostático, independientemente de otros potenciales factores de confusión. Ese efecto no se constató con el pescado o con los ácidos grasos poliinsaturados en n-3 de cadena larga, los que contrariamente podrían estar asociados con disminución del riesgo para los estadios más avanzados de las neoplasias. Estos importantes resultados exigen confirmación y profundización acerca de sus mecanismos de acción, en particular en lo concerniente al ácido alfa linolénico.

El autor concluye que los datos epidemiológicos sobre los ácidos grasos *trans* o los ácidos grasos conjugados y el cáncer de próstata son escasos o inexistentes, por lo que se debería continuar con las investigaciones en ese tema.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de las siguientes es la principal fuente alimentaria de ácidos grasos poliinsaturados en n-3?

- A. Carnes de aves.
- B. Legumbres.
- C. Frutos del mar.
- D. Frutas secas.

Respuesta Correcta

● LA PROLILENDOPEPTIDASA AYUDA A CONTROLAR LA ENFERMEDAD CELIACA

París, Francia

La administración de prolilendopeptidasa puede ser coadyuvante de la dieta pobre en gluten y mejorar el control de la enfermedad celíaca.

Gastroenterology 129(3):786-796, Sep 2005

Autores:

Matysiak-Budnik T y Colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Título original:

Limited Efficiency of Prolyl-Endopeptidase in the Detoxification of Gliadin Peptides in Celiac Disease

Título en castellano:

Limitada Eficacia de la Prolilendopeptidasa en la Detoxicación de Péptidos de Gliadina en la Enfermedad Celíaca

Introducción

La enfermedad celíaca (EC) es una enteropatía inducida por prolaminas derivadas del cereal que afecta a individuos genéticamente susceptibles y en la que la inmunidad adaptativa desempeña un papel central al interactuar con factores ambientales, prolaminas y el haplotipo HLA-DQ2/8.

Debido a su contenido en prolina y glutamina, los péptidos de gliadina, luego de desaminarse, adoptan una configuración que favorece su unión con el HLA-DQ2 para así ser presentados a la lámina propia de las células T CD4, activándolas e induciendo liberación de interferón gamma e inflamación intestinal. Por otro lado las prolaminas, como consecuencia de su alto contenido en prolina, muestran resistencia a la digestión por las enzimas presentes en la luz y en el ribete en cepillo de la célula del epitelio del intestino.

Modelos de digestión de alfa₂-gliadina identificaron un concatémero de 3 epitopes principales de células T contenidos en un péptido 33-mer (56-88) que es resistente a la digestión y una fuente estimulante de las células T CD4⁺ en pacientes con EC.

La inmunidad innata, representada por la interleuquina 15, promueve hiperplasia de los linfocitos intraepiteliales, maduración de células dendríticas y presentación de epitopes de células T con contenido de gliadina a los linfocitos CD4 de la lámina propia intestinal de pacientes con EC. Esta citoquina se produce masivamente en la EC activa y su expresión puede ser desencadenada en cultivos de preparados de intestino de pacientes con EC que se hallan con dieta sin gluten, por el péptido 31-49. En diversos estudios se corroboró la toxicidad de este péptido para la mucosa de pacientes con EC.

El único tratamiento eficaz y seguro de la EC es la dieta sin gluten, pero su implementación resulta poco práctica y se asocia con poca adhesión; hechos que obligan a la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas. Dado que las gliadinas se caracterizan por su alto contenido en prolina, que les confiere resistencia a la degradación por las enzimas digestivas, algunos autores han propuesto el uso de prolilendopeptidasas (PEP) bacterianas para facilitar su hidrólisis.

Estudios de perfusión de asas de intestino de rata mostraron la desaparición de péptidos intactos en presencia de PEP aunque no pudo excluirse la persistencia de péptidos residuales pero aún inmunogénicos; pero el efecto de las PEP sobre el transporte y procesamiento de la gliadina por la mucosa intestinal en pacientes con EC no fue abordado en esos estudios. Los mismos autores demostraron recientemente que el transporte transepitelial anormal en pacientes con EC permite la entrada en la mucosa intestinal del péptido intacto 31-49 y de epitopes inmunoestimuladores derivados del péptido 56-88.

Fue así necesario verificar que las PEP puedan abolir el transporte transepitelial de estos péptidos de gliadina que ejercen supuestas funciones complementarias en la patogenia de la EC. A fin de determinar la cinética y concentración de PEP necesaria para la degradación total de péptidos 31-49 y 56-88 se marcó a estos últimos con ³H y los metabolitos residuales fueron detectados con cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa (RP-HPLC) e identificados por espectrometría de masa.

El efecto de la PEP sobre el transporte intestinal y el procesamiento de ambos péptidos fue además estudiado *ex vivo* mediante preparados de biopsia de duodeno de pacientes con EC montados en cámaras de Ussing. Finalmente se analizó la actividad y resistencia de las PEP a pH extremo y a la

degradación por pepsina y tripsina.

Material y métodos

Los péptidos de gliadina 31-49 y 56-88 fueron sintetizados reemplazando la prolina por 3-4 deshidroprolina y luego marcados isotópicamente con ^3H . La técnica no modifica la estructura original del péptido y el marcado isotópico permite su monitoreo durante el transporte intestinal. La PEP, obtenida de *Flavobacterium meningosepticum*, fue adquirida en un laboratorio local. Se incubaron los péptidos 31-49 o 56-88 (0.2 mg/ml) en solución Ringer a 37°C con diferentes concentraciones de PEP. Las reacciones se detuvieron por congelación a -80° C a diferentes tiempos entre 10 minutos y 24 horas. El análisis de péptidos y metabolitos se efectuó por RP-HPLC.

Con el fin de caracterizar el transporte intestinal de gliadina también se estudiaron 7 pacientes con EC activa, 2 con EC en remisión con dieta sin gluten, y 2 sin EC que fueron sometidos a biopsia intestinal por diversas causas y que presentaban histología intestinal normal. El estudio fue aprobado por un comité de ética local y los participantes firmaron su consentimiento informado. Se montaron en cámara de Ussing con un área de exposición de 0.025 cm² 2 a 6 especímenes de biopsia duodenal de cada paciente. Dichos preparados se bañaron de cada lado con 1.2 ml de solución de Ringer con control termostático, oxigenada y man tenida a pH 7.4 mediante burbujeo de gas carbónico. Las soluciones serosa y mucosa se conectaron a electrodos mediante puentes de agar con el fin de monitorear la diferencia de potencial transmural, la corriente de cortocircuito y la resistencia eléctrica. Los preparados provenientes de biopsias de pacientes con EC activa presentaban resistencia eléctrica más baja que los de los otros dos grupos. El agregado de PEP no modificó este parámetro, lo que sugiere ausencia de toxicidad para la mucosa intestinal.

El flujo epitelial se cuantificó en sentido mucosa a serosa, de los péptidos marcados isotópicamente. Los péptidos no marcados se agregaron al lado mucoso a una concentración final de 2 mg/ml con el añadido de 50 µCi de péptido marcado con ^3H .

Junto con el péptido se agregó en la solución mucosa, PEP a diferentes concentraciones finales (20, 500, o 1 000 mU/ml). El flujo del péptido ^3H se calculó contando la radioactividad de 10 µl de los compartimentos mucoso y seroso al final de cada experimento. Los epitopes generados durante el transporte intestinal se analizaron por RP-HPLC.

Los péptidos y metabolitos formados luego de la incubación *in vitro* con PEP (estudios *in vivo*) o que se hallaban presentes en los compartimentos mucoso y seroso de las cámaras de Ussing (estudios *ex vivo*) se analizaron por RP-HPLC.

Se usó una columna WRP (250 mm) de sílice y un sistema de HPLC acoplado a un contador en línea para detección de radiactividad.

Para determinar la secuencia de fragmentos retenidos luego de la digestión *in vitro* de los péptidos 31-49 y 56-88 por PEP debido a la muy pequeña cuantía de péptidos rescatados en el compartimento seroso de los especímenes de biopsia se utilizó espectrometría de masa. La actividad de PEP se analizó por ensayo enzimático luego de la incubación *in vitro* de diferentes concentraciones de PEP (20, 100, 500, y 1 000 mU/ml) con pepsina (pH: 1.8) y tripsina (pH: 7.4) así como luego de la incubación a pH 1.8 por 4 horas.

Análisis estadístico

Los resultados se expresaron como media \pm desvío estándar. Las comparaciones entre grupos se efectuaron mediante análisis de varianza o las pruebas no paramétricas de Wilcoxon y Kruskal-Wallis. Se consideraron estadísticamente significativos valores de $p < 0.05$.

Resultados

Tras la incubación con PEP se observó una cinética dependiente de la dosis en la velocidad y porcentaje de degradación de los péptidos 31-49 y 56-88. Un 40% y 100% de péptido 31-49 fue degradado luego de 4 y 24 horas, respectivamente, del agregado de 40 µU/ml de PEP, en tanto que el péptido 56-88 permaneció intacto por más de 24 horas.

En presencia de 20 mU/ml de PEP el péptido 31-49 desapareció dentro de los 30 minutos, mientras

que el péptido 56-88 lo hizo más lentamente (50% de degradación en 1 hora y cerca del 100% a las 2 horas). A concentraciones de PEP de 100 mU/ml, el péptido 31-49 desapareció dentro de los 10 minutos; se necesitaron concentraciones de 500 mU/ml para digerir al péptido 56-88 dentro del mismo período.

El análisis por espectrometría de masa de los metabolitos recuperados del péptido 31-49 que habían sido detectados por HPLC sirvió para descubrir la presencia de un metabolito tóxico (secuencia 31-42), entre otros. Los estudios de transporte intestinal y procesamiento de péptidos 31-49 y 56-88 efectuados con marcación radioisotópica mostraron que la PEP en el compartimiento mucoso produjo un incremento significativo, dependiente de la concentración, en el flujo de ambos péptidos (31-49 y 56-88) en sentido mucosa a serosa respecto del flujo en ausencia de PEP en pacientes con EC activa.

El análisis de los péptidos y sus metabolitos mediante HPLC mostró que la PEP favoreció la hidrólisis del péptido 31-49. En el compartimiento mucoso, 20 mU/ml de PEP condujeron a degradación y posterior recuperación de metabolitos de este péptido (10% como ^3H prolina y 90% como metabolitos intermedios). En el compartimiento seroso el 50% del péptido se degradó a ^3H prolina mientras que el 50% fue recuperado como metabolitos intermedios con un 30% de estos que correspondió a la fracción tóxica 31-42. Se requirieron concentraciones muy altas de PEP (500 mU/ml) para inhibir en forma total el transporte de fragmentos tóxicos. Al analizar estas características para el metabolito 56-88 se obtuvieron resultados similares.

En los individuos sin EC, así como en los portadores de EC tratados con dieta sin gluten, ambos péptidos fueron completamente degradados durante el proceso de transporte a través del epitelio intestinal. No se observaron alteraciones en la actividad de PEP tras dos incubaciones sucesivas de 4 horas cada una, con pepsina y tripsina. Ello sugiere que la PEP puede administrarse oralmente y alcanzar la luz intestinal sin inconvenientes. Igualmente, la actividad de la PEP fue abolida casi completamente a pH 1.8 pero restaurada con el retorno a pH neutro.

Discusión

El presente estudio confirma la capacidad de destoxicación para los péptidos de gliadina por parte de la PEP, pero pone en duda su eficacia en pacientes con EC. Diversos estudios demostraron que la mucosa de los pacientes con enfermedad celíaca procesa inadecuadamente la gliadina y se comunicó una expresión deficiente de enzimas de ribete en cepillo en estos pacientes. Los autores del presente trabajo confirman que los péptidos de gliadina son degradados totalmente en pacientes con EC que reciben tratamiento así como en controles sanos, mientras que ello no ocurre en pacientes con EC activa.

Dado que la prolina confiere a los péptidos de gliadina gran resistencia a su digestión intraluminal y en el ribete en cepillo, se propuso recientemente el uso de PEP a fin de degradar los péptidos de gliadina ricos en prolina. Si bien las PEP endógenas tienen poco impacto en la digestión de la gliadina, dado que ésta es preponderantemente citosólica, el procesamiento normal de las proteínas ingeridas tiene lugar en los compartimientos endolisosómicos. Diversos estudios mostraron que la PEP es capaz de degradar derivados de la gliadina muy resistentes a la digestión y que contienen un concatémico de 3 epitopes de células T que estimulan notablemente las células T CD4⁺.

En el presente estudio se evaluó el efecto de la PEP sobre dos péptidos capaces de desencadenar la inmunidad adaptativa y que juegan un papel complementario en la patogénesis de la EC. Los resultados de los estudios *in vitro* e *in vivo* indican que la digestión de la gliadina depende de la concentración de PEP y que 33-mer es más resistente a la degradación que el péptido 31-49, y esto probablemente se deba a una mayor longitud del primero.

A concentraciones bajas de PEP se forman metabolitos potencialmente tóxicos derivados de ambos péptidos en tanto que se necesitan concentraciones de PEP de al menos 100 mU/ml y tiempos de exposición largos (3 h) para conseguir su degradación completa. Los estudios en preparados de biopsia de duodeno de pacientes con EC mostraron una degradación mayor de los péptidos 31-49 y 56-88 en los estudios *ex vivo* que en aquellos *in vitro*, hecho que sugiere un efecto hidrolítico colaborador entre las peptidasas del ribete en cepillo y las PEP.

También se sugirió, a partir de los resultados de los mismos experimentos, que 1 cm² de mucosa intestinal puede absorber 5 µg de fragmentos inmunoestimulantes en 1 hora en pacientes con EC activa en tanto que 1 µmol/l de péptido 56-88 fue suficiente para estimular células T policlonales de intestino humano de pacientes con EC.

Cálculos estimativos relacionados con la cinética del transporte intestinal de péptidos 33-mer y 9-31-49 y sus metabolitos sugieren que las concentraciones alcanzadas durante este proceso pueden ser suficientes para ejercer toxicidad y surge del presente estudio que los péptidos intactos o sus fragmentos inmunogénicos pueden atravesar la mucosa antes de ser completamente hidrolizados por las PEP.

Los autores aseveran también que es dificultoso estimar la dosis teórica necesaria para degradar totalmente el gluten en una dieta normal, aunque sugieren que la relación enzima/péptido óptima es cercana a 1/10. Esta dosis debería ser mayor si se considera el efecto "dilucional" ejercido por las secreciones intestinales, así como debe tenerse en cuenta que los trastornos de la motilidad esofágica y gastrointestinal, habitualmente presentes en pacientes con EC, pueden tener impacto sobre la digestión de gluten.

La eficacia de la PEP depende fuertemente de su arribo y disponibilidad en el intestino delgado, sitio donde deben ejercer su efecto. Los resultados provistos por los autores y que surgen de los estudios *in vitro* muestran que la PEP es resistente a la degradación por enzimas del jugo gástrico y pancreático y sugieren que la administración oral es suficiente para que la PEP alcance el intestino delgado en su forma activa.

Finalmente, concluyen que la PEP en altas concentraciones y luego de un largo tiempo de exposición podría ser eficaz para digerir los péptidos de gliadina y proponen su uso como complemento de la dieta pobre en gluten para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de EC.

Autoevaluación de Lectura

Los resultados de este estudio demostrarían que la disponibilidad de prolinendopeptidasas (PEP) en la luz intestinal sería, tras su administración oral:

- A. Alta.
- B. Baja.
- C. Insuficiente.
- D. Presencia de peptidos.

Respuesta Correcta

● TRATAMIENTOS ADYUVANTES DE LA CIRUGIA EN PACIENTES CON CANCER DE COLON

Glasgow, Reino Unido

En los pacientes con cáncer de colon, la quimioterapia adyuvante brinda beneficios adicionales a la cirugía; en la actualidad, se evalúan nuevas estrategias terapéuticas de este tipo.

Drugs 65(14):1935-1947, 2005

Autores:

Waterston AM y Cassidy J

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Oncology, Cancer Research UK, Beatson Oncology Centre, Glasgow, Reino Unido

Título original:

[Adjuvant Treatment Strategies for Early Colon Cancer]

Título en castellano:

Estrategias Terapéuticas Adyuvantes en el Cáncer de Colon Temprano

Introducción

En los países desarrollados, el cáncer colorrectal es una causa importante de morbilidad y mortalidad y en los EE.UU. constituye la segunda causa de muerte. La mayoría de los pacientes presentan tumores resecables y, por lo tanto, la cirugía es la primera opción terapéutica. El índice de recaída depende del estadio anatomopatológico en el momento de la intervención. Los pacientes se estadifican de acuerdo con el sistema *Tumor size-lymph Nodes-Metastases* (TNM) o el de Dukes. Estos son los criterios más comunes para establecer la necesidad de quimioterapia adyuvante. En este artículo, donde sólo se analiza el cáncer de colon, los autores evaluaron cuál es la terapia adyuvante óptima y qué pacientes se benefician más después del tratamiento quirúrgico. En general, en el cáncer de recto se implementa la radioterapia junto con la quimioterapia, por lo cual las dos enfermedades se consideran por separado. En el caso del cáncer de colon, un órgano móvil con importantes estructuras adyacentes como el hígado y los riñones, es difícil aplicar radioterapia sin toxicidad para estos órganos. No obstante, una revisión de la bibliografía sobre radioterapia adyuvante en el cáncer de colon sugiere los beneficios de la radioterapia locoregional para los tumores T4 N0-1, en tanto para las neoplasias T3 N0-1 los resultados son discordantes y este tratamiento no se recomienda.

Estadio y marcadores de pronóstico

La mayoría de las neoplasias de colon son adenocarcinomas. Se considera que se desarrollan mediante un proceso escalonado de errores genéticos, que llevan sucesivamente a la hiperplasia, al adenoma y al carcinoma franco. En principio, el adenocarcinoma de colon se desarrolla dentro del epitelio y se estadifica de acuerdo con su invasividad de la pared intestinal. Dentro de la clasificación de Dukes, el estadio D define al de las metástasis. En realidad, existen diversos factores involucrados en el pronóstico, como el compromiso linfático y perineural. En un estudio se halló que, independientemente del estadio, la localización del tumor es un factor pronóstico significativo. Los tumores del colon izquierdo presentan el mejor pronóstico, mientras que los rectosigmoideos y rectales se asocian con la peor evolución. La obstrucción intestinal por el tumor, la perforación y el sangrado rectal son factores de pronóstico adverso. Por su parte, el compromiso de los ganglios linfáticos y la resección marginal constituyen factores pronósticos significativos. Un estudio concluyó que para lograr una probabilidad mayor al 25% de que una estadificación sea realmente negativa para T0 y T1 se requiere la evaluación mínima de 18 ganglios linfáticos, y un mínimo de 10 respecto de los estadios T2 y T3. Por otra parte, los tumores muestran 3 márgenes de resección que el anatomopatólogo debe comentar: el distal, el proximal y el circunferencial radial. Estos márgenes se consideran positivos si contienen indicios macroscópicos (R2) o microscópicos de enfermedad (R1). Los autores señalan que, en la mayoría de los pacientes, la recaída se presenta en el hígado, y se asocia con pronóstico adverso. Por último, los niveles preoperatorios elevados de antígeno carcinoembrionario constituyen otro elemento significativo de mal pronóstico.

Nuevos indicadores pronóstico

La homeostasis celular normal se mantiene mediante el balance entre la proliferación celular y la muerte mediante apoptosis. El desarrollo del cáncer se debe a la acumulación de eventos genéticos que conducen a la disrupción de estos mecanismos. Se conocen numerosas moléculas que estarían

comprometidas, como el gen *APC* (*adenomatous polyposis coli*), el *SMAD2* y el *SMAD4*. Otro factor pronóstico lo constituye el marcador Ki-67; un incremento en su expresión se asocia con mejores desenlaces clínicos, aunque no necesariamente por una mejor respuesta a la quimioterapia. Otro defecto molecular en los pacientes con cáncer de colon esporádico es la metilación aberrante de la citosina con secuencias cortas ricas en dinucleótidos CpG, conocidos como islas CpG, en la región 5' de la mitad de todos los genomas humanos. En algunos cánceres, la metilación de estas regiones se asocia con la silenciación de genes supresores de la transformación neoplásica, mientras que en otros se observa una hipometilación general.

Indicadores de sensibilidad a la quimioterapia

En la actualidad, la mayoría de los pacientes con cáncer de colon de grado C de la clasificación de Dukes (compromiso ganglionar) reciben quimioterapia adyuvante basada en 5-fluorouracilo. No obstante, se debería predecir cuáles de estos pacientes realmente se benefician con esta terapia. Diversos estudios mostraron que los niveles de una enzima afectada por la droga –la timidilato sintetasa– se correlaciona con el grado de resistencia al fluorouracilo. Por otro lado, los niveles altos de dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD) también se asocian con resistencia a la droga. Por otra parte, es interesante que en pacientes con cáncer de colon metastático, los niveles bajos de timidilato sintetasa, la timidina fosforilasa o el DPD se asocian con mayor respuesta a la quimioterapia y mayor supervivencia. Se necesitan nuevos estudios para determinar si los pacientes con bajos niveles de timidilato sintetasa y altos niveles de DPD podrían beneficiarse con quimioterapias alternativas como la de irinotecan administrado en forma adyuvante.

Quimioterapia adyuvante en el cáncer de colon Dukes C

Antes de la era del tratamiento adyuvante, los pacientes con carcinoma de colon Dukes C presentaban un riesgo de recurrencia tumoral del 60%. El *United States Gastrointestinal Intergroup study 0035*, que investigó sobre el tratamiento adyuvante con fluorouracilo y levamisole, a los 3 años demostró una reducción del 41% en el índice de recurrencia, y del 33% en el índice de fallecimiento por cáncer de colon. A los 5 años, los resultados fueron los mismos, lo que indica que los beneficios de la quimioterapia se deberían a la curación, más que a la simple prolongación del tiempo hasta la recaída. La eficacia del levamisol no fue convincente, por lo que se lo descartó del tratamiento.

El fluorouracilo es uno de los agentes quimioterápicos más antiguos en el tratamiento del cáncer y se lo ha empleado como tratamiento adyuvante del cáncer de colon metastático durante varias décadas. Otro de los agentes empleados es capecitabina. En diversos estudios se demostró mayor tolerancia que al fluorouracilo; sólo el síndrome mano-pie fue peor en los pacientes tratados con capecitabina. Por último, en los últimos años se comprobaron los efectos beneficiosos de 2 anticuerpos monoclonales en el tratamiento del cáncer de colon: el bevacizumab y el cetuximab.

Relevancia de la quimioterapia adyuvante en el cáncer de colon Dukes B

En los pacientes con cáncer de colon sin compromiso linfático, el papel de la quimioterapia adyuvante es muy discutible. Los estudios sólo han reflejado tendencias respecto de la supervivencia de los pacientes, sin resultados concluyentes. Tampoco está claro si determinados pacientes se beneficiarían más que otros.

Inmunoterapia adyuvante

En general, la combinación entre una vacuna elaborada con células tumorales autólogas relacionadas con el bacilo Calmette-Guerin y la quimioterapia no mostró incremento de la supervivencia. Por el contrario, la fase II de un ensayo sobre inmunoterapia aislada indicó un mayor período libre de recurrencia, y en los pacientes con cáncer de colon Dukes B, una tendencia al incremento de la supervivencia. En la actualidad, existen escasos indicios de los beneficios de la inmunoterapia adyuvante en el tratamiento de este tipo de cáncer.

Conclusión

Durante los últimos 5 a 10 años, se presentaron grandes avances en el tratamiento del cáncer de colon. En el pasado, la única opción terapéutica era la cirugía; en la actualidad, se reconoce la efectividad de la quimioterapia adyuvante en los pacientes con cáncer de colon en estadio Dukes C. Asimismo, en el abordaje clínico se introdujeron nuevos regímenes terapéuticos que utilizan agentes biológicos y quimioterápicos de última generación.

Numerosos ensayos aleatorizados todavía se encuentran en desarrollo y no evalúan sólo las terapias adyuvantes óptimas sino que además analizan qué pacientes recibirían los mayores beneficios de estos tratamientos. Los autores señalan que se encuentran interesados especialmente en identificar a los pacientes con ganglios negativos (Dukes B) que se beneficiarían más con este tipo de tratamiento; para ello, se basan en diversos marcadores moleculares que predicen el pronóstico. Hasta no contar con indicios concluyentes, las ventajas y desventajas de la quimioterapia adyuvante en los pacientes con ganglios negativos, jóvenes y con riesgo de recurrencia, al menos deberían discutirse.

En los pacientes con compromiso ganglionar (Dukes C), los autores recomiendan el agregado de oxaliplatino al tratamiento vigente de fluorouracilo y ácido folínico; en especial en pacientes jóvenes y en buen estado físico. Por último, la utilización de la quimioterapia oral – como la capecitabina– resultará en un cambio positivo en la forma en la cual se administra la quimioterapia, con mayor compromiso de la comunidad y beneficios adicionales para los pacientes.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es la primera opción terapéutica en los pacientes con cáncer de colon?

- A. La cirugía.
- B. La quimioterapia.
- C. La radioterapia.
- D. La inmunoterapia.

Respuesta Correcta

LANSOPRAZOL ES UTIL EN TRATAMIENTO DEL REFLUJO GASTROESOFAGICO DE NIÑOS Y ADOLESCENTES

Auckland, Nueva Zelanda

Lansoprazol es útil en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en niños y adolescentes y se asocia con un buen perfil de seguridad.

Drugs 65(15):2129-2135, 2005

Autores:

Croom KF y Scott LJ

Institución/es participante/s en la investigación:

Adis International Limited, Auckland, Nueva Zelanda

Título original:

[Lansoprazole: In the Treatment of Gastro-Oesophageal Reflux Disease in Children and Adolescents]

Título en castellano:

Lansoprazol en el Tratamiento de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico en Niños y Adolescentes

Introducción

La prevalencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en niños no ha sido bien establecida; sin embargo, los estudios de comunidad en pacientes de 3 a 18 años sugirieron una frecuencia del 1.8% a 22%. Los niños muy pequeños que padecen esta enfermedad pueden presentar vómitos o disfagia, mientras que en los pacientes mayores se manifiesta con síntomas similares a los de los adultos, como pirosis, regurgitación y dolor abdominal. El objetivo principal del tratamiento consiste en aliviar las manifestaciones clínicas y lograr la cicatrización de las lesiones esofágicas.

Entre todas las opciones terapéuticas, los inhibidores de la bomba de protones (IBP), como lansoprazol y omeprazol, son más eficaces que los antihistamínicos (antiH₂) en la supresión ácida gástrica; en la actualidad, representan la terapia de primera línea en pacientes adultos con ERGE. Por su parte, las recomendaciones actuales de la *North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition* (de 2001) establecen el tratamiento corto con IBP o con antiH₂ en niños y adolescentes con ERGE con o sin esofagitis. Las propiedades de lansoprazol han sido recientemente revisadas. En el presente artículo se resumen las características de esta droga y las recomendaciones de uso en el tratamiento de la ERGE y de la esofagitis erosiva en niños y adolescentes de 1 a 17 años.

Propiedades farmacodinámicas

Lansoprazol inhibe la secreción ácida gástrica inicial e inducida, con lo cual se produce un aumento del pH intragástrico. Los metabolitos activos de la droga, que inactivan la bomba H⁺/K⁺-ATPasa en las células parietales del estómago, ocasionan el efecto, con lo cual se bloquea el paso final en la secreción de ácido.

En niños de 1 a 11 años y en adolescentes de 12 a 17 años con ERGE, el pH intragástrico promedio de 24 horas y el porcentaje de tiempo durante el cual el pH del estómago es superior a 3 o 4 aumentan significativamente después del tratamiento con 15 mg o 30 mg de lansoprazol por día, durante 5 días. Asimismo, se observó que en niños de 1 a 11 años, la administración de lansoprazol mejora el pH esofágico. El 87.5% de los pacientes con esofagitis erosiva y el 64.3% de aquellos con enfermedad no erosiva mostró pH normal al quinto día de terapia. La dosis empleada fue de 15 mg diarios en pacientes de 30 kg o menos y de 30 mg en sujetos con más peso.

En voluntarios sanos, la inhibición de la secreción ácida se relaciona con la dosis, en el espectro de 15 mg a 60 mg; una dosis única de 30 mg reduce la secreción en un 81% a 97%. Además, el control de la acidez intragástrica se logró más rápidamente con lansoprazol (30 mg) que con 20 mg o 40 mg de omeprazol, 20 mg de rabeprazol o 40 mg de pantoprazol. Por su parte, en sujetos sanos o en pacientes con ERGE, el pH > 4 se mantuvo igual o durante mayor tiempo con 30 mg de lansoprazol respecto de 20 mg de omeprazol y 20 mg de rabeprazol, y por más tiempo que con 40 mg diarios de pantoprazol o 600 mg de ranitidina por día. Sin embargo, estas diferencias no se correlacionan necesariamente con la evolución clínica.

Lansoprazol se asocia con elevación de los niveles séricos de gastrina; en adultos con ERGE, el tratamiento con 15 mg o 30 mg diarios de lansoprazol durante 12 meses se relaciona con hipertrofia reversible de las células parietales gástricas. La misma dosis y duración de la terapia inducen hiperplasia de las células basales y elongación de papilas de la mucosa del esófago, efectos semejantes a los observados con 20 mg diarios de omeprazol.

Propiedades farmacocinéticas

La información en niños es similar a la que se obtuvo en adultos. Se dispone de varios preparados: cápsulas, suspensión oral y tabletas para desintegración oral. Las cápsulas se pueden tragar intactas o abrir, y el contenido se puede mezclar con comidas blandas o jugos sin que se modifiquen los parámetros farmacocinéticos. Los nuevos comprimidos de desintegración oral son bioequivalentes a las cápsulas cuando se administran en la misma dosis.

En voluntarios sanos, lansoprazol se absorbe rápidamente luego de su administración oral, con una

farmacocinética lineal entre los 15 mg y 60 mg. Cuando se lo ingiere con alimentos, la concentración pico en plasma ($C_{m\acute{a}x}$) y el área bajo la curva concentración-tiempo (ABC) descienden aproximadamente en un 50%. La absorción en niños y adolescentes con ERGE también es rápida; la $C_{m\acute{a}x}$ se logra entre 1.5 a 1.7 horas posingesta, con aumentos graduales entre los 15 mg y 30 mg. En niños con enfermedades asociadas con acidez gástrica, luego de una dosis única y de dosis múltiples de 17 mg/m²/día de lansoprazol, el volumen de distribución fue de 0.61 y de 0.90 l/kg, respectivamente. Lansoprazol se une en un 97% a las proteínas del plasma. La edad y el peso no tienen efecto significativo sobre la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC en niños y adolescentes con ERGE.

En las células parietales gástricas, lansoprazol se convierte en dos metabolitos activos que inhiben la secreción ácida; estos metabolitos no se encuentran en plasma. En la circulación sistémica, lansoprazol se metaboliza por el sistema enzimático citocromo P450 (CYP), isoenzimas CYP3A4/5 y CYP2C19; los productos prácticamente carecen de actividad antisecretoria. Se elimina por bilis y como metabolitos por orina. La media de vida de eliminación en plasma en niños y adolescentes que reciben múltiples dosis de lansoprazol de 15 mg o 30 mg por día es de 0.68 a 0.95 horas. En adultos con enfermedad hepática crónica, este parámetro casi se duplica y el ABC aumenta prácticamente un 500% en comparación con adultos sanos, de manera tal que es necesario reducir la dosis de la droga. En cambio, ésta no debe ajustarse en sujetos con insuficiencia renal.

En pacientes sanos no se producen interacciones farmacológicas clínicamente importantes entre lansoprazol y la mayoría de las otras drogas que se metabolizan por el sistema citocromo P450, entre ellas, claritromicina, diazepam, ibuprofeno, indometacina, fenitoína, propranolol, prednisona o warfarina. Tampoco se registraron interacciones relevantes con amoxicilina. En cambio, cuando lansoprazol se administra simultáneamente con teofilina, la depuración de esta última aumenta en un 10%. Si bien el fenómeno no se considera clínicamente importante se sugiere evaluar la concentración sanguínea de teofilina cuando se indica tratamiento simultáneo con lansoprazol.

Usos terapéuticos

Numerosos estudios clínicos controlados y de buen diseño establecieron la eficacia en adultos con ERGE. Dos trabajos que incluyeron pocos pacientes brindaron información adicional en pacientes pediátricos con ERGE sintomática con o sin esofagitis erosiva; ambos fueron de diseño abierto, no controlado y multicéntricos de 8 a 12 semanas en niños de 1 a 11 años y en adolescentes de 12 a 17 años. Todos los participantes presentaban ERGE sintomática y casi todos habían recibido tratamiento médico con anterioridad. En pacientes de 1 a 11 años, lansoprazol se administró en dosis de 15 mg o 30 mg una vez por día según el peso corporal fuese inferior o superior a los 30 kg. En caso de que los síntomas persistieran luego de 2 semanas de terapia, la dosis pudo elevarse hasta un máximo de 30 mg 2 veces por día.

En el estudio que incluyó adolescentes, el fármaco se administró en dosis de 15 mg una vez por día en pacientes con ERGE no erosiva y de 30 mg diarios en presencia de esofagitis erosiva; en ambos casos, la terapia se prolongó durante 8 semanas con la posibilidad de un mes más de tratamiento en los pacientes con enfermedad erosiva en caso de falta de cicatrización hacia el segundo mes de terapia. Al inicio del estudio, la mayoría de los pacientes presentaba síntomas leves o moderados. La cicatrización de las lesiones se determinó mediante endoscopia. Ambos estudios confirmaron la eficacia de la droga, en dosis de 15 mg y 30 mg por día para aliviar los síntomas y cicatrizar las lesiones de la esofagitis erosiva en niños y adolescentes, en comparación con los registros iniciales (frecuencia y gravedad de las manifestaciones clínicas).

En niños de 1 a 11 años, los síntomas de ERGE remitieron o mejoraron respecto de los valores de inicio en el 76% de los casos después de 8 a 12 semanas de tratamiento. El 78% de los pacientes con esofagitis erosiva y endoscopia de seguimiento mostró cicatrización de las lesiones hacia el segundo mes de terapia; el resto mejoró hacia la semana 12. El 64% de los pacientes permaneció con la dosis de inicio; los restantes, necesitaron un aumento. En estos pacientes se registró un descenso sustancial ($p = 0.05$) a partir del comienzo y durante las 2 primeras semanas de tratamiento hasta la semana 10, tanto en la frecuencia, en la gravedad de las manifestaciones clínicas como en la demanda de antiácidos.

En adolescentes de 12 a 17 años, 15 mg diarios de lansoprazol durante 8 semanas se asociaron

con mejoría de los síntomas de ERGE en los 64 casos de enfermedad no erosiva. Por su parte, 30 mg una vez por día fueron útiles para cicatrizar las lesiones de esofagitis erosiva (n = 23). Después de 2 meses de tratamiento, la frecuencia y gravedad se redujeron en un 63% y 69%, respectivamente. El 96% de los pacientes con esofagitis erosiva presentó cicatrización mucosa después de 8 semanas de terapia con 30 mg diarios de lansoprazol. Un paciente requirió tratamiento durante 3 meses.

Según refirieron los pacientes, se produjo una disminución significativa ($p < 0.001$) desde el comienzo de la terapia y hacia la octava semana en los 2 grupos de tratamiento: con ERGE erosiva y no erosiva en términos de días libres de síntomas, en la gravedad promedio de las manifestaciones y en la demanda de antiácidos. La mejoría fue notoria a partir del primer mes de tratamiento.

En los estudios de gusto, más del 92% de los niños prefirió el sabor de lansoprazol para desintegración oral y más del 95% eligió la suspensión oral, ambos preparados con sabor a frutilla, respecto de ranitidina.

Tolerancia

Por lo general, el lansoprazol en dosis de 15 mg o 30 mg por día fue bien tolerado. El 15% de los niños y de los adolescentes tratados durante 8 a 12 semanas presentó efectos adversos en relación con el tratamiento, habitualmente leves o moderados en intensidad y semejantes en frecuencia y naturaleza a los que se observan en adultos. No se produjeron cambios en los parámetros bioquímicos o hematológicos. Las manifestaciones secundarias más frecuentes consistieron en efectos gastrointestinales (constipación, diarrea, vómitos, dolor abdominal), mareos y cefalea. Un paciente presentó una reacción alérgica leve que remitió al interrumpir el tratamiento.

Tal como se observó en adultos, los niveles séricos de gastrina aumentaron en niños y adolescentes tratados con lansoprazol. En niños de 1 a 11 años, la concentración se eleva a más del doble después de 8 a 12 semanas, aunque permanece dentro de valores normales; en adolescentes se produce un incremento semejante. Los estudios en adultos indicaron que la concentración llega a un máximo hacia los 2 meses de tratamiento y vuelve a valores previos a la terapia en el transcurso de las 4 semanas que siguen a su interrupción.

Dosis y administración

El uso de lansoprazol está aprobado en los EE.UU. para pacientes de 1 a 17 años para el tratamiento a corto plazo de la ERGE y de la esofagitis erosiva. La dosis recomendada es de 15 mg en niños de 1 a 11 años de menos de 30 kg y de 30 mg en pacientes de más peso, una vez por día, durante 12 semanas. Sin embargo, la dosis puede elevarse a 60 mg diarios en sujetos que permanezcan sintomáticos después de 15 días de terapia. En pacientes de 12 a 17 años se recomienda el uso de 15 mg o 30 mg por día en ausencia o presencia de esofagitis erosiva, respectivamente.

Lansoprazol: estado actual en niños y adolescentes

La eficacia y tolerancia de la droga quedaron establecidas en pacientes de 1 a 17 años para el tratamiento a corto plazo de la ERGE sintomática y de la esofagitis erosiva. Estudios controlados en adultos y trabajos no controlados en la población pediátrica avalan su empleo, concluyen las autoras.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué dosis de lansoprazol se recomienda en pacientes de 12 a 17 años con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) sin esofagitis erosiva?

- A. 5 mg diarios.**
- B. 10 mg diarios.**
- C. 15 mg diarios.**
- D. 20 mg diarios.**

Respuesta Correcta

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