



Volumen 9, Número 1, Abril 2006

Resúmenes SIIC

● ALGUNAS CONSIDERACIONES FISIOPATOLÓGICAS SOBRE EL CÁNCER GÁSTRICO

South Moor Road, Reino Unido

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

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

Autores:

Griffiths E y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Gastrointestinal Surgery, South Manchester University Hospitals NHS Trust, Wythenshawe Hospital

Título original:

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

Título en castellano:

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

Introducción

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

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

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

La hipoxia es un factor fundamental en el desarrollo de la enfermedad, y la proteína más

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

Hipoxia tumoral

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

Hipoxia y resistencia al tratamiento oncológico

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

Factor 1-alfa inducido por HIF-1alfa La expresión de esta proteína es muy frecuente en distintas neoplasias de los seres humanos y los estudios han mostrado que su expresión se encuentra incrementada en los tumores de colon, mama, pulmón, piel, ovario, páncreas, próstata, riñón y estómago.

También se la ha detectado en enfermedades premalignas como el adenoma colónico, el carcinoma ductal mamario *in situ* y la neoplasia intraepitelial de próstata. Por el contrario, la mayor parte de las proliferaciones benignas no presentan indicios de sobreexpresión de la HIF-1alfa. La estabilización de este agente se relaciona con alteraciones específicas de oncogenes como *PAS* y *MYC* y genes de supresión tumoral como *p53*, *PTEN* y *VHL*. Las citoquinas –como el factor de crecimiento similar a la insulina, el factor de crecimiento epidérmico y el receptor tirosina quinasa estimulado por la interleuquina-1– también modulan los niveles del HIF-1alfa.

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

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

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

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

Conclusión

En los últimos 5 años, los estudios han vinculado al HIF-1alfa como un regulador fundamental del

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

Autoevaluación de Lectura

En la actualidad se considera que existen 2 tipos principales de hipoxia tumoral:

- A. Limitada por la difusión crónica y por la perfusión aguda.
- B. Limitada por la difusión crónica.
- C. Limitada por la difusión aguda.
- D. Ilimitada.

Respuesta Correcta

● RELACION ENTRE REFLUJO GASTROESOFAGICO CON LA CENA Y HORARIO DE ACOSTARSE

Osaka, Japón

Un menor intervalo de tiempo entre la cena y la hora de acostarse se asocia significativamente con incremento del riesgo de presentar enfermedad por reflujo gastroesofágico.

American Journal of Gastroenterology 100(12):2633-2636, 2005

Autores:

Fujiwara Y y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Gastroenterology, Osaka City University, Graduate School of Medicine

Título original:

Association between Dinner-to-Bed Time and Gastro-Esophageal Reflux Disease

Título en castellano:

Asociación entre Tiempo entre la Cena y la Hora de Acostarse con el Reflujo Gastroesofágico

Introducción

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), la molestia gastrointestinal más frecuente, puede clasificarse como ERGE no erosiva o con esofagitis erosiva. La prevalencia de ERGE varía entre el 10% a 48% en los países occidentales y del 6.6% a 9.

8% en Japón. El manejo de este trastorno incluye modificación del estilo de vida, tratamiento farmacológico con inhibidores de la bomba de protones, bloqueantes de los receptores H₂, proquinéticos y antiácidos, técnicas endoluminales y cirugía antirreflujo. Respecto de las modificaciones del estilo de vida para el tratamiento de la ERGE, muchas han sido las recomendaciones, las cuales incluyen elevar la cabecera de la cama, abandonar el cigarrillo y evitar

ciertas comidas y bebidas alcohólicas causantes de los síntomas de esta enfermedad. Estas modificaciones pueden conferir diferente grado de beneficio para lograr el control satisfactorio de los síntomas, por lo que deben explicarse a los pacientes para que puedan elegir el modo de integrar las a su plan de tratamiento. En las guías del Colegio Americano de Gastroenterología se recomienda que el paciente se acueste luego de 3 horas de haber cenado. Además de la falta de datos clínicos sobre la eficacia de las modificaciones del estilo de vida, también se desconoce si los pacientes con ERGE presentan intervalos de tiempo más cortos entre la finalización de la cena y el momento de acostarse. Por ello, los autores realizaron un estudio de casos y controles emparejados para evaluar la posible asociación entre el intervalo de tiempo entre la cena, el momento de acostarse y la ERGE.

Materiales y métodos

Participantes. Entre 2002 y 2003 se incluyeron en el estudio pacientes con ERGE con esofagitis erosiva o sin ella que consultaron al Departamento de Gastroenterología de la Universidad de Osaka en Japón. Los criterios de exclusión abarcaron edad superior a 70 años, esófago de Barrett, enfermedad ulcerosa péptica, neoplasia maligna del tracto gastrointestinal superior o antecedente de cirugía esofagogástrica. A todos los pacientes se les realizó esofagogastroduodenoscopia, con determinación de lesión de la mucosa esofágica de acuerdo con la clasificación de Los Angeles. La ERGE no erosiva fue definida como la ausencia de erosiones de la mucosa esofágica a pesar de la existencia de síntomas de ERGE como pirosis y regurgitación ácida al menos 2 veces por semana. En el presente estudio, los cambios mínimos fueron clasificados como ERGE no erosiva. Para el diagnóstico preciso de ERGE no erosiva fueron excluidos los pacientes que habían recibido drogas para la supresión ácida durante el mes previo. Antes del tratamiento se evaluaron la altura, el peso corporal, el hábito de fumar y de beber y el tiempo entre la cena y la hora de acostarse. Un total de 147 sujetos completaron el estudio: 86 hombres y 61 mujeres, con edades entre 23 y 69 años y una media de edad de 54.5. Fueron comparados con controles sanos emparejados por edad y sexo –empleados de varias compañías del área de Kansai (la segunda población más grande de Japón)– que concurren a la Clínica Nagahori para examen clínico anual de salud entre julio y diciembre de 2001 por requerimiento de la ley japonesa. Los autores incorporaron 294 sujetos control de 3 363 individuos que nunca habían experimentado síntomas de ERGE durante el último año. Tanto los pacientes como los sujetos control debían responder un cuestionario respecto del intervalo entre el final de la cena y el momento de ir a la cama. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Osaka.

Análisis estadístico. Los autores recogieron información detallada sobre factores de confusión: índice de masa corporal (IMC, kg/m^2), tabaquismo (fumadores actuales o no fumadores), alcohol (bebedores actuales o no bebedores) y tiempo transcurrido entre el final de la cena y la hora de dormir. Las diferencias entre los valores medios entre los pacientes con ERGE y los controles fueron comparados con la prueba *t* de Student. El intervalo de tiempo entre el final de la cena y el momento de acostarse fue dividido en 3 categorías: < 3 horas, > 3 horas pero < 4 horas y > 4 horas. Se empleó el análisis de regresión logística condicional múltiple para evaluar los efectos simultáneos del tiempo entre la cena y la hora de acostarse, el IMC, el cigarrillo y el alcohol. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0.01$.

Resultados

Entre los 147 sujetos, 38 pacientes recibieron el diagnóstico de ERGE no erosiva y 109 presentaban esofagitis erosiva (53 grado A, 32 grado B, 18 grado C y 6 grado D de acuerdo con la clasificación de Los Angeles). Respecto de las características iniciales, los pacientes con ERGE tenían una media de edad de 54.5 ± 10.3 años; 86 eran hombres y 61, mujeres, con un IMC de $23.6 \pm 3.2 \text{ kg}/\text{m}^2$; 43.8% eran bebedores, 39.5% fumadores y refirieron un tiempo entre la cena y la hora de acostarse de 3 ± 1.6 horas. Las características de inicio de los controles comprendieron: media de edad de 54.5 ± 10.3 años; 172 eran hombres y 122 mujeres, con un IMC $23.2 \pm 3 \text{ kg}/\text{m}^2$; 61.9% eran bebedores, 17.7% fumadores y mencionaron un intervalo de tiempo entre la cena y la hora de acostarse de 3.5 ± 1.2 horas.

Se observó un porcentaje de fumadores significativamente superior en los pacientes con ERGE ($p < 0.0001$), mientras que no hubo diferencias respecto del IMC ($p = 0.25$) y del porcentaje de bebedores ($p = 0.02$) entre los pacientes con ERGE y los sujetos control. Los intervalos de tiempo entre la cena y la hora de acostarse en pacientes con ERGE fueron significativamente más reducidos que en los controles ($p = 0.0005$). El *odds ratio* ([OR], intervalo de confianza del 95%

[IC]) y el OR ajustado (IC, ajustado para IMC, tabaco y alcohol) de ERGE de acuerdo con el intervalo de tiempo entre la cena y el momento de acostarse fueron: para un intervalo de tiempo > 4 horas, 53 casos, 154 controles, OR 1 y OR ajustado 1; para un intervalo de tiempo > 3 horas y < 4 horas, 28 casos, 77 controles, OR 1.22 (0.67 a 2.15) y OR ajustado 1.51 (0.70 a 3.27) y para un intervalo de tiempo < 3 horas, 66 casos, 63 controles, OR 4.3 (2.39 a 7.76) y OR ajustado 7.45 (3.38 a 16.4). Un menor intervalo de tiempo entre el final de la cena y el momento de acostarse se asoció significativamente con aumento del OR de ERGE ($p < 0.0001$).

Luego, los autores intentaron aclarar si la asociación entre el intervalo de tiempo entre el final de la cena y la hora de acostarse y ERGE es uniforme en ambos grupos de esta enfermedad (no erosivo y con esofagitis erosiva). Como resultado, no observaron una diferencia significativa entre el intervalo de tiempo entre la cena y la hora de acostarse entre ERGE no erosiva y con esofagitis erosiva (3.09 ± 1.43 horas en pacientes con ERGE no erosiva en comparación con 2.96 ± 1.67 horas en sujetos con ERGE con esofagitis erosiva, $p = 0.6586$). En un estudio de casos y controles emparejados, un menor intervalo de tiempo entre el final de la cena y la hora de acostarse se asoció en forma significativa con incremento del OR tanto de ERGE no erosiva como de ERGE con esofagitis erosiva; y el OR para pacientes cuyo intervalo de tiempo entre el final de la cena y la hora de acostarse era inferior a 3 horas, fue de 5.86 (IC: 1.52 a 22.6) en los pacientes con ERGE no erosiva y de 8.05 (IC: 2.77 a 23.36) en aquellos con esofagitis erosiva en comparación con los sujetos con un intervalo de tiempo de 4 horas o más en un modelo ajustado.

Discusión

Debido a la falta de pruebas objetivas sobre la importancia de los factores del estilo de vida, éstos no se han establecido como factor dominante de la patogenia de la ERGE. Los autores señalan que el presente estudio es la primera comunicación en mostrar una asociación significativa entre ERGE y menor intervalo de tiempo entre el final de la cena y el momento de acostarse.

En un estudio sobre estilo de vida y asma se observó que los pacientes asmáticos suelen comer antes de acostarse, en comparación con los controles (pacientes sin asma u otra enfermedad pulmonar), con asociación significativa con síntomas nocturnos de ERGE graves. En general, suele aceptarse que el estómago lleno produce distensión gástrica, lo que resulta en un incremento de la relajación transitoria del esfínter esofágico inferior, que se asocia con incremento del reflujo gastroesofágico. La frecuencia de la relajación transitoria del esfínter esofágico inferior depende de la postura corporal: es mayor en la posición erecta que en la posición supina. Sin embargo, los autores admiten que aún se desconocen los mecanismos precisos de la asociación entre ERGE y menor tiempo entre la cena y el momento de acostarse.

La prevalencia de sujetos cuyo intervalo de tiempo entre la cena y la hora de acostarse < 3 horas fue significativamente superior en aquellos con ERGE (66/147, 44.9%) que en los controles (63/294, 21.4%), lo que refleja un OR significativamente superior de ERGE para pacientes con un intervalo de tiempo < 3 horas. Aunque el presente estudio no mostró diferencias en el intervalo de tiempo entre la cena y la hora de acostarse entre ERGE no erosivo y con esofagitis erosiva, se desconocen las causas exactas.

Entre las limitaciones del estudio, los autores señalan no haber considerado otras variables; entre ellas, antecedentes familiares, el empleo de drogas (como antiinflamatorios no esteroides o relajantes del esfínter esofágico inferior), horas de trabajo e ingestión de alimentos. Respecto de este último aspecto, un estudio reciente demostró que una alta ingestión de grasas se asocia con incremento del riesgo de síntomas de ERGE, mientras que una dieta alta en fibras se correlaciona con reducción de este riesgo.

Conclusión

Los autores señalan que el presente estudio es el primero en aportar pruebas de que un menor intervalo entre el final de la cena y el momento de acostarse se asocia significativamente con ERGE.

Autoevaluación de Lectura

Las opciones terapéuticas para la enfermedad por reflujo gastroesofágico incluyen:

- A. Bloqueantes H2.
- B. Inhibidores de la bomba de protones.
- C. Antiácidos.
- D. Modificaciones del estilo de vida.

[Respuesta Correcta](#)

● EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE NITAZOXANIDA PARA TRATAMIENTO DE PARASITOSIS GASTROINTESTINALES

Cleveland, EE.UU.

El empleo de la nitazoxanida podría reducir el impacto de las infecciones gastrointestinales por protozoos y helmintos, especialmente en niños, y de aquéllas producidas por bacterias como *H. pylori* y *C. difficile*.

Current Infectious Disease Reports 8(2):91-95, Mar 2006

Autores:

Bobak D

Institución/es participante/s en la investigación:

Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Case Western Reserve University School of Medicine, Case Medical Center

Título original:

Use of Nitazoxanide for Gastrointestinal Tract Infections: Treatment of Protozoan Parasitic Infection and Beyond

Título en castellano:

Uso de Nitazoxanida para las Infecciones del Tracto Gastrointestinal: Tratamiento de la Infección por Parásitos Protozoos y Otros

Introducción

Las infecciones entéricas por protozoos como la giardosis y la criptosporidiosis constituyen las formas más comunes y prevalentes de las infecciones gastrointestinales (GI) parasitarias en todo el mundo. Sin embargo, las terapias efectivas disponibles para estas parasitosis son escasas y suelen tener un perfil de efectos colaterales poco deseado a la dosis y duración requeridas para su actividad óptima.

En los años 70 se introdujo un nuevo grupo de compuestos antiparasitarios: los nitrotiazoles. Uno de éstos, la nitazoxanida (NTZ), tiene un amplio espectro de actividad frente a diversos parásitos protozoarios y metazoarios (helmintos). Fue aprobada en los EE.UU. para tratar infecciones por parásitos de los géneros *Cryptosporidium* y *Giardia*. Además tiene significativa actividad *in vitro* e *in vivo* contra ciertos patógenos bacterianos (*Bacteroides*, *Clostridium*, *H. pylori*), protozoos (*Balantidium coli*, *Blastocystis hominis*, *Cyclospora cayetanensis*, *Entamoeba histolytica/dispar*, *Enterocytozoon bienewisi*, *Isospora belli*), nematodos (*Ancylostoma duodenale*, *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Strongyloides stercoralis*, *Trichuris trichiura*), y cestodos y trematodos (*Echinococcus granulosus/multilocularis*, *Fasciola hepatica*, *Hymenolepis nana*, *Taenia saginata*).

Desde principios de los años 90, la NTZ se utiliza en América Central y del Sur. En los EE.UU. fue aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la diarrea provocada por *Cryptosporidium* en niños y por *Giardia* en niños y adultos. Además, los datos preliminares de algunos estudios indican que resulta efectiva para el tratamiento de la diarrea por *Clostridium difficile*.

Farmacología de la NTZ

La NTZ se presenta en comprimidos de 500 mg y en suspensión de 100 mg/5 ml para su

administración oral. Una vez ingerida es hidrolizada a tizoxanida (su metabolito activo), la cual resulta posteriormente glucuronizada. La dosis recomendada de NTZ, ca da 12 horas y por 3 días, es de 100 mg en suspensión oral para niños de entre 1 y 3 años, de 200 mg en suspensión oral para los de 4 a 11 años, de 500 mg en suspensión oral o comprimidos para niños > 12 años y de 500 mg para adultos.

La suspensión oral y los comprimidos de NTZ deben ser ingeridos con las comidas para optimizar la absorción y la biodisponibilidad (que oscila entre 50% y 70%). Las concentraciones plasmáticas máximas de tizoxanida y del glucurónido de tizoxanida se alcanzan entre 1 y 4 horas luego de la ingestión. Los metabolitos activos presentan 99% de unión a proteínas y no parecen tener interacción con las vías enzimáticas del sistema citocromo P450. Las vías de eliminación son fecal (66%) y renal (33%). El principal mecanismo de acción parece involucrar la inhibición de la vía energética anaeróbica del patógeno.

La NTZ suele ser bien tolerada y presenta un perfil de efectos adversos leves. Los efectos adversos habituales, con una incidencia de 1% a 10%, son los GI (dolor abdominal, diarrea, náuseas) y del sistema nervioso central (cefaleas). Los efectos adversos infrecuentes, con una incidencia < 1%, comprenden: fiebre, escalofríos, diaforesis; hipoestesia, mareos; taquicardia, síncope; faringitis, epistaxis, rinitis; anorexia, elevación de los niveles de ALAT, vómitos, dispepsia; disuria, aumento de la creatinina sérica; mialgias, artralgias; anemia y leucocitosis.

No se conocen interacciones con otras drogas y no se han realizado estudios en pacientes con alteraciones de las funciones renal o hepática. La NTZ no presentó efectos significativos sobre la fertilidad o mutagénesis en trabajos con animales o in vitro, pero no se realizaron estudios clínicos en seres humanos. Sobre la base de los estudios en animales, la NTZ fue clasificada dentro de la categoría B para el riesgo teratogénico durante el embarazo. No se han realizado estudios controlados o a gran escala en mujeres embarazadas y tampoco se sabe si se excreta algún metabolito activo con la leche materna. No se llevaron a cabo estudios de eficacia y seguridad en niños menores de 1 año o en pacientes mayores de 65 años. La NTZ tiene una amplia venta terapéutica (DL50 > 10 g/kg en animales).

La NTZ para el tratamiento de las infecciones GI por protozoarios

La infección por *Giardia lamblia* o intestinalis, un parásito del tracto intestinal, es una de las más prevalentes a nivel mundial entre las producidas por protozoarios más prevalentes en los seres humanos a nivel mundial. Este parásito infecta a niños y adultos tanto inmunocompetentes como inmunocomprometidos. *Giardia* suele ser hallada en la mayoría de las fuentes de agua dulce y provoca enfermedad diarreica endémica y epidémica. Las infecciones por *Giardia* pueden ser asintomáticas, con resolución espontánea; sin embargo, cuando se trata de procesos crónicos pueden causar náuseas, anorexia, diarrea, malabsorción y pérdida de peso. La base del tratamiento para esta infección ha sido por décadas el metronidazol. No obstante, entre 1998 y 2003 se han publicado 7 informes sobre los efectos del tratamiento de *Giardia* con

NTZ. La mayoría de los estudios se realizaron en niños y la tasa de respuesta global –determinada por la eliminación de los parásitos– resultó aproximadamente del 84% (entre 64% y 94%). La eficacia de la NTZ se ha mostrado equivalente a la del mebendazol o la quinfamida. Sólo se publicó un estudio comparativo entre NTZ y metronidazol realizado en 110 niños peruanos con edades comprendidas entre 2 y 11 años, y las tasas de curación no fueron significativamente diferentes entre ambos agentes. Los datos preliminares sugieren que la NTZ podría tener actividad frente a la cepa de *Giardia* resistente al metronidazol, la cual es poco común.

La criptosporidiosis es otra infección parasitaria intestinal adquirida a través del agua. La mayoría de los casos en huéspedes normales son asintomáticos o leves y generalmente autolimitados. Sin embargo, representa una causa significativa de diarrea grave en pacientes inmunocomprometidos, especialmente en aquellos con enfermedad por HIV avanzada o inmunodeficiencias congénitas o adquiridas. La mayoría de los casos de criptosporidiosis se deben a *Cryptosporidium parvum*, aunque se han informado al menos otras 5 especies como causa de enfermedad en los seres humanos. Los agentes terapéuticos empleados hasta la fecha para tratar la infección en pacientes inmunocomprometidos incluyen: azitromicina, claritromicina, rifabutina, praziquantel, diclazuril y paromomicina. Sin embargo, no existen pruebas convincentes respecto de su eficacia, con excepción probablemente de la paromomicina. La experiencia prometedora, aunque limitada, con NTZ condujo a la aprobación de esta droga por la FDA en los EE.UU. para el tratamiento de la criptosporidiosis en niños inmunocompetentes de entre 1 y 11 años. Por otra parte, si bien existe un gran número de informes y experiencias que sugieren que la NTZ, especialmente a altas dosis, podría mejorar la evolución de la criptosporidiosis en pacientes con infección por HIV, no hay pruebas suficientes que permitan aprobar su uso para esta indicación. La droga sólo fue aprobada

para tratar la criptosporidiosis y la giardosis. Sin embargo, en otras partes del mundo, la NTZ es utilizada ampliamente para una gran variedad de infecciones parasitarias GI.

Actividad de la NTZ contra los helmintos gastrointestinales

La NTZ muestra una significativa actividad parasiticida in vitro tanto contra helmintos como contra protozoarios y existe experiencia a escala mundial respecto del tratamiento de infecciones por nematodos. Los resultados de estudios con NTZ para tratar niños y adultos con infección por *Ascaris lumbricoides* en Perú, México y Egipto muestran tasas de eliminación parasitaria (50% a 100%) y de mejoría clínica comparables con los agentes estándar como el albendazol. Estudios similares en esos mismos países informaron tasas de respuesta equivalentes o superiores en pacientes con infecciones por *Trichuris trichiura*.

Varios trabajos sugieren, además, que la NTZ podría constituir una opción terapéutica para ciertas infecciones por cestodos y trematodos. Los datos de los estudios citados previamente mostraron tasas de eliminación parasitaria relativamente altas para el tratamiento de infecciones por *Hymenolepis nana* y *Taenia saginata*. Los resultados de estudios in vitro con especies de *Echinococcus* indican un papel clínico futuro también para este tipo de infecciones.

La infección por *Fasciola* es difícil de tratar y actualmente no existen terapias efectivas. Los resultados de 3 estudios en niños y adultos con esquemas terapéuticos de 6 o 7 días con NTZ son promisorios, con altas tasas de eliminación de parásitos.

La NTZ para el tratamiento de infecciones GI bacterianas: *H. pylori* y *C. difficile*

La NTZ es un agente antiparasitario inusual ya que presenta a su vez un amplio espectro de actividad antibacteriana, especialmente contra *Helicobacter pylori* y una gran variedad de bacterias anaerobias, incluido *Clostridium difficile*.

Megraud y col. hallaron que la NTZ y sus metabolitos presentaban concentraciones inhibitorias mínimas equivalentes al metronidazol contra la mayoría de las cepas de *H. pylori*, sin resistencia cruzada con aquél. Los resultados de estudios clínicos mostraron buena tolerabilidad de la NTZ en pacientes con infección resistente por *H. pylori*; sin embargo, como agente único no logró erradicar la portación de la bacteria en estos sujetos. Actualmente se evalúa su empleo en protocolos de terapia combinada.

Un estudio clínico aleatorizado a doble ciego evaluó la utilidad de la NTZ como opción alternativa para el tratamiento de la infección por *C. difficile*. Se comparó el efecto de metronidazol (250 mg, 4 veces por día por 10 días) con NTZ (500 mg 2 veces por día por 7 o 10 días) y la tasa de respuesta clínica fue equivalente en los 2 tratamientos (82.5% y 89.5%, respectivamente).

Conclusiones

La NTZ representa un paso adelante en el tratamiento de las infecciones GI tanto debido a su eficacia contra organismos difíciles de tratar como *Cryptosporidium* como por su amplio espectro de actividad, incluidos los principales tipos de parásitos GI. El empleo de este agente antiparasitario relativamente poco costoso en todo el mundo puede ser útil para reducir el impacto de las infecciones GI por protozoarios y helmintos, especialmente en niños. Además, podría ser útil para el tratamiento de infecciones GI por bacterias como *H. pylori* y *C. difficile*.

Autoevaluación de Lectura

Indique contra qué patógenos es activa la nitazoxanida:

- A. Giardia lamblia.***
- B. Clostridium difficile.***
- C. Cryptosporidium sp.***
- D. Helicobacter pylori.***

Respuesta Correcta

● DIAGNOSTICO DE ENFERMEDAD CELIACA MEDIANTE ANTICUERPOS CONTRA TRANSGLUTAMINASA

Milán, Italia

La prueba para detectar anticuerpos contra la transglutaminasa tisular humana recombinante es muy sensible y específica para el diagnóstico de la enfermedad celíaca.

Digestive and Liver Disease 38(2):98-102, Feb 2006

Autores:

Bazzigaluppi E y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Internal Medicine, Scientific Institute H San Raffaele, Vita-Salute University

Título original:

Antibodies to Recombinant Human Tissue-Transglutaminase in Coeliac Disease: Diagnostic Effectiveness and Decline Pattern after Gluten-Free Diet

Título en castellano:

Anticuerpos contra la Transglutaminasa Tisular Recombinante Humana en la Enfermedad Celíaca: Efectividad Diagnóstica y Patrón de Declinación luego de una Dieta Libre de Gluten

Introducción

La enfermedad celíaca es un trastorno sistémico provocado por intolerancia permanente al gluten de la dieta en personas genéticamente susceptibles, con lesión inflamatoria inmunomediada del intestino delgado proximal. Para el diagnóstico se emplea la identificación histológica de la enteropatía por gluten. El diagnóstico precoz y el tratamiento con una dieta estricta libre de gluten son importantes para reducir la morbilidad y la mortalidad y permitir que los pacientes lleven una vida normal. Hasta el momento, el marcador serológico más sensible y específico para el estudio de la enfermedad celíaca es la determinación de anticuerpos de tipo IgA antiendomiso (EmA), que presenta una sensibilidad del 90% con una especificidad del 100%.

La transglutaminasa tisular (tTG) ha sido recientemente identificada como el principal autoantígeno endomisial de la enfermedad celíaca; se trata de una enzima intracelular facultativa liberada por las células durante el estrés mecánico, infecciones y otras lesiones. Varios estudios demostraron que los títulos elevados de anticuerpos de tipo IgA contra tTG (tTGA) son predictores altamente sensibles y específicos de enfermedad celíaca, tanto en niños como en adultos, con rendimiento similar a la prueba de EmA. El análisis de la relación entre los títulos de EmA y de tTGA mostró una correlación positiva y significativa. También se observó una correlación significativa entre el título de tTGA y la gravedad de la lesión intestinal; esto último sugiere que los anticuerpos podrían cumplir un papel en la lesión inmunológica. En pacientes con enfermedad celíaca tratados con dieta sin gluten los títulos de anticuerpos contra tTG disminuyeron significativamente respecto de los pacientes no tratados; sin embargo, cierto porcentaje de pacientes todavía presentó positividad para tTGA luego de una dieta libre de gluten a largo plazo.

En este trabajo los autores evaluaron la sensibilidad y especificidad del ensayo de unión de radioligando para tTG humana con el objetivo de determinar tTGA para el diagnóstico de la enfermedad celíaca y para describir el patrón de declinación de IgA e IgG contra tTGA luego de iniciar una dieta sin gluten.

Materiales y métodos

Pacientes y controles. Los autores estudiaron muestras séricas de 143 niños y adolescentes con enfermedad celíaca sin tratamiento (82 mujeres, 61 varones; edad de 8.8 ± 6.1 años) derivados a la

Unidad de Gastroenterología Pediátrica. Los pacientes, evaluados retrospectivamente al momento de la biopsia de yeyuno, mostraron atrofia de vellosidades moderada a grave e hiperplasia de criptas (tipo 2 o 3 según el sistema de clasificación propuesto por Marsh). La biopsia fue realizada debido a síntomas que sugirieron EC o por identificación por tamizaje en grupos susceptibles, que tuvieran, por ejemplo, familiares de primer grado (n = 7), diabetes tipo 1 (n = 21), síndrome de Down (n = 4), síndrome de Turner (n = 3) y tiroiditis autoinmune (n = 2).

El diagnóstico de enfermedad celíaca se realizó según los criterios de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.

Se tomaron muestras de sangre de 97 sobre 143 pacientes, luego de diferentes períodos de una dieta libre de gluten (3, 6, 12, 24 y 50 meses). En total se examinaron 212 muestras. Cincuenta y nueve pacientes tratados con dieta libre de gluten por más de un año fueron interrogados para la cuantificación de la adhesión a la dieta: dieta libre de gluten estricta = sin errores; ingestión ocasional de gluten = 1 a 2 errores en un mes; ingestión frecuente de gluten = más de un error en una semana. En todos estos pacientes se efectuaron las pruebas de determinación de tTGA y EmA.

Como controles fueron incluidos 64 pacientes (37 mujeres, 30 varones; edad de 6.8 ± 4.8 años) con síntomas gastrointestinales y arquitectura normal de las vellosidades del intestino delgado (tipo 0 o 1 de la clasificación de Marsh). Estos pacientes presentaban diagnóstico de dolor abdominal funcional recurrente (n = 28), ausencia de mejoría (n = 12), enfermedad por reflujo gastroesofágico (n = 9), dispepsia asociada con *Helicobacter pylori* (n = 6), enfermedad inflamatoria intestinal (n = 5) e intolerancia a las proteínas de la leche de vaca (n = 4).

Prueba de anticuerpos antiendomisio. Los anticuerpos de tipo IgA EmA fueron determinados en todos los sujetos con enfermedad celíaca y controles mediante inmunofluorescencia indirecta con secciones de esófago de mono.

Prueba de anticuerpos contra tTG. Se midieron con una prueba de unión de radioligando anticuerpos contra tTG humana clonada mediante reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (RT-PCR) a partir de ARN total de islotes pancreáticos humanos.

Concentración sérica de IgA. Se realizó la determinación cuantitativa de la IgA sérica total por métodos convencionales en todos los pacientes. Se consideró déficit selectivo de IgA en caso de una concentración sérica de IgA < 0.05 g/l en presencia de nivel normal de IgG e IgM séricas.

Resultados

Los valores de IgA tTGA (mediana, primer a tercer cuartil = 44.5; 12-364 AU) y de IgG tTGA (30; 11-70 AU) determinados en pacientes con enfermedad celíaca no tratada resultaron significativamente superiores a los de IgA tTGA (0.1; 0.08-0.2 AU) e IgG tTGA (0.2; 0.1-0.3 AU) detectados en personas del grupo control.

De los 143 pacientes con enfermedad celíaca no tratada, 3 (2.1%) presentaron déficit selectivo de IgA, y fueron negativos tanto para IgA EmA como para tTGA pero resultaron positivos para IgG tTGA. La tasa de concordancia entre las pruebas para EmA e IgA tTGA en pacientes con enfermedad celíaca no tratada y controles fue del 98.1%.

En 4 pacientes del grupo control con hallazgos discordantes en las pruebas en comparación con la histología del intestino delgado, se halló una arquitectura normal de la mucosa en todos ellos; pero en 3 de 4 pacientes, el epitelio de las vellosidades estaba infiltrado por linfocitos CD3 (lesión tipo 1 según la clasificación de Marsh).

Prueba de anticuerpos tTG después de una dieta sin gluten

Los pacientes con enfermedad celíaca tratados con dieta libre de gluten mostraron una reducción significativa en los títulos de tTGA, tanto para IgA como IgG. Cincuenta y nueve pacientes fueron sometidos a un cuestionario alimentario para evaluar la adhesión a una dieta libre de gluten; 23 aseguraron realizar una dieta estricta, 27 declararon consumo ocasional de gluten y 9, transgresiones

alimentarias frecuentes o dietas con contenido de gluten. Los porcentajes de las pruebas positivas fueron superiores para tTGA, IgA e IgG en comparación con la prueba EmA, con una diferencia estadística en el grupo que consumía gluten en forma ocasional ($p < 0.01$).

Discusión

Durante los últimos años, la presentación clínica de la enfermedad celíaca ha cambiado, con creciente reconocimiento de formas silentes o atípicas. Actualmente se recomienda efectuar estudios para el diagnóstico de enfermedad celíaca cuando los síntomas clínicos son sutiles o en los casos de individuos con riesgo incrementado de presentar la enfermedad (por causas hereditarias, síntomas extraintestinales o trastornos asociados). Por lo tanto, ha adquirido importancia la identificación de pruebas de tamizaje para enfermedad celíaca de elevada eficiencia. La reciente clonación de la tTG humana y el sistema de pruebas de tTGA podrían constituir un paso adelante en la sensibilidad y especificidad para el tamizaje y el diagnóstico de la enfermedad celíaca.

Los resultados del presente estudio retrospectivo y longitudinal confirman que la prueba de unión de radioligando para tTG humana, que mide anticuerpos de tipo IgA o IgG, es efectiva para el diagnóstico de la enfermedad. Cuando se emplean juntas, la sensibilidad y especificidad de IgA e IgG contra tTGA en pacientes con enfermedad celíaca confirmada por biopsia y en pacientes control son del 99.3% y 93.8%, respectivamente. Esto ratifica datos previos sobre IgA contra tTG establecidos por pruebas basadas en tTG humana.

Un solo paciente con enfermedad celíaca no tratada presentó positividad para EmA pero negatividad para IgA e IgG tTGA, lo que muestra la elevada concordancia de estas pruebas y sugiere la existencia de otros autoantígenos menores en la matriz extracelular, no reconocidos por pruebas antigénicas específicas, pero sí por inmunofluorescencia sobre tejido de primates.

La deficiencia selectiva de IgA se asocia con enfermedad celíaca. Por ello, en los pacientes con este trastorno se debe determinar la presencia de autoanticuerpos de tipo IgG. El presente estudio confirma que la determinación de IgG tTGA es útil y confiable en pacientes con déficit de IgA, dado que los 3 pacientes con enfermedad celíaca con déficit de IgA y negatividad para IgA tTGA y EmA fueron positivos para IgG tTGA, con una sensibilidad del 99.3% y especificidad del 95.3%. Los autores sugieren que la determinación de IgG tTGA por pruebas de unión de radioligando parece superar las limitaciones de la prueba basada en hígado de cobayos o la técnica de ELISA.

Cuatro pacientes del grupo control resultaron positivos para tTGA o EmA, aunque presentaban morfología de la mucosa normal o de tipo infiltrativo. Aún deben explicarse los resultados falsos positivos; la IgA y la IgG pueden estar elevadas en trastornos intestinales inflamatorios, enfermedades autoinmunes y giardiasis, o representar un estadio temprano de la enfermedad, que aún no se ha manifestado con lesión mucosa significativa.

El tratamiento actual para la enfermedad celíaca es la eliminación permanente del gluten de la dieta. Los EmA disminuyen con esta dieta, pero son una herramienta poco útil para evaluar la adhesión, dado que pueden tornarse negativos en pacientes con mucosa duodenal lesionada. Los datos del presente estudio muestran una gran reducción de los niveles de anticuerpos de tipo IgA e IgG tTGA luego de la dieta libre de gluten, con valores medios no diferentes de los controles. La mayor frecuencia de pruebas positivas para tTGA en comparación con EmA en las transgresiones dietarias ocasionales sugiere una mayor sensibilidad de tTGA para detectar el consumo de pequeñas cantidades de gluten.

Si bien el diagnóstico definitivo de enfermedad celíaca aún se basa en los hallazgos de la biopsia intestinal, la detección de tTGA por prueba de unión de radioligando con tTG humana constituye una herramienta sensible y específica para el diagnóstico serológico cuantitativo y el tamizaje de la enfermedad celíaca. La prueba para tTGA, concluyen los autores, también podría ser útil para evaluar la adhesión a la dieta libre de gluten, aunque aún debe definirse su relación con la histología yeyunal.

Autoevaluación de Lectura

Señale la opción correcta respecto del diagnóstico de la enfermedad celíaca:

- A. El diagnóstico se basa en la biopsia del intestino grueso.*
- B. La determinación de anticuerpos antiendomiso tiene baja especificidad.*
- C. La prueba de unión de radioligandos para transglutaminasa tisular humana tiene elevada sensibilidad y especificidad.*
- D. El título de anticuerpos contra tran glutaminasa no tiene relación con la gravedad de la lesión intestinal.*

Respuesta Correcta