

Resúmenes SIIC

● EL HELICOBACTER PYLORI NO PARECE PARTICIPAR EN LA PATOGENIA DE LAS BRONQUIECTASIAS

Barcelona, España

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

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

Autores:

Angrill J y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Servei de Pneumologia, Hospital Clinic, Institut d'Investigacions Biomediques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universitat de Barcelona (UB)

Título original:

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

Título en castellano:

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

Introducción

Las bronquiectasias, señalan los autores, "constituyen una enfermedad pulmonar crónica caracterizada por dilatación bronquial irreversible". Desde el punto de vista etiológico, una teoría considera que diversos gérmenes lesionan el tracto respiratorio inferior, un fenómeno que induciría destrucción inflamatoria de la pared del bronquio. *B. pertussis*, el virus del sarampión, y *M. tuberculosis* son algunos ejemplos de microorganismos involucrados en este proceso. *Helicobacter pylori* es un patógeno inductor de gastritis y patologías no gástricas (isquemia cardíaca, enfermedad cerebrovascular y rosácea). Algunos trabajos anteriores encontraron *H. pylori* en reservorios no gástricos, tales como aspirados traqueobronquiales en pacientes con asistencia ventilatoria mecánica y en muestras de senos paranasales de sujetos con sinusitis crónica. Asimismo, en un trabajo reciente, Tsang y colegas (*Am J Respir Crit Care Med* 2001) observaron un incremento de los niveles de IgG anti-*H. pylori* en pacientes con bronquiectasias crónicas, en comparación con individuos con tuberculosis o voluntarios sanos; los resultados motivaron la teoría de que *H. pylori* podría estar involucrado en el origen de este trastorno pulmonar crónico. De hecho, hay similitudes en la patogenia de las bronquiectasias y de la enfermedad ulcerosa. En ambas enfermedades se observa intensa inflamación neutrofílica y de linfocitos T en la submucosa y liberación de interleuquinas (IL) 8, IL-1 y factor de necrosis tumoral alfa. Sin embargo, por ahora el verdadero papel del microorganismo en la génesis de las bronquiectasias no se ha establecido. Con este propósito, los autores realizaron esta investigación prospectiva mediante estudio serológico e inmunohistoquímico en biopsias bronquiales de pacientes y de controles.

Métodos

Se estudiaron 46 pacientes con bronquiectasias diagnosticadas clínicamente y por tomografía computarizada de alta resolución; todos estaban clínicamente estables. En 30 pacientes, la enfermedad era posinfecciosa; en 13 era idiopática; en 1 era secundaria a artritis reumatoidea; en

1, a disquinesia ciliar primaria y en otro, a síndrome de Young. Se consideró que los pacientes presentaban exacerbación cuando tenían un incremento en el volumen de la expectoración o cambios en el aspecto del esputo, incremento de la disnea o fiebre y se los excluyó cuando el episodio se presentó en los últimos 2 meses. Tampoco se incluyeron pacientes tratados con antibióticos o esteroides en el mes previo al estudio. En todos los participantes se tuvieron en cuenta factores de riesgo de infección por *H. pylori*, tales como la edad, el sexo y el nivel socioeconómico. Se incluyeron como controles a 8 personas no fumadoras sometidas a broncoscopia para descartar algún proceso neoplásico.

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

Resultados

La cohorte evaluada estuvo integrada por 65% de mujeres. El 63% de los pacientes tenía expectoración crónica; el cuadro bronquial que motivó la aparición de las bronquiectasias había aparecido antes de los 14 años en el 60% de los casos. Los valores del examen funcional respiratorio estuvieron dentro de parámetros normales en todos los casos, pero la capacidad vital forzada (CVF) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) fueron significativamente más bajos en pacientes respecto de los controles. El 52% de los sujetos tuvo obstrucción bronquial: VEF₁/CVF inferior al 70% y VEF₁ por debajo del 80% del valor esperado. El 74% presentaba bronquiectasias cilíndricas, el 16%, quísticas y el 8%, varicosas. En el 43% de los casos se observaron infiltrados inflamatorios asociados con las lesiones. Por otra parte, en 46 pacientes se efectuó estudio serológico; en el 46% se detectaron anticuerpos de tipo IgG anti-*H. pylori*. Se analizaron 48 biopsias: 40 de pacientes y 8 de controles. No se registraron diferencias sustanciales en las variables clínicas, espirométricas ni serológicas en pacientes con biopsias no evaluables, en comparación con aquellos con muestras de buena calidad. En 14 pacientes con bronquiectasias se constató un infiltrado inflamatorio leve, integrado principalmente por linfocitos maduros. En los controles no se observaron cambios inflamatorios. Se realizó inmunohistoquímica en 31 muestras de pacientes y en 7 de controles; ninguna de ellas demostró la presencia de *H. pylori*.

Discusión

Los resultados de esta investigación, comentan los expertos, "no avalan el papel patogénico de *H. pylori* en las bronquiectasias en pacientes clínicamente estables". La teoría de que *H. pylori* podría estar involucrado en la etiología de la lesión bronquial surgió como consecuencia de que el germen tiene posibilidad, por diversos motivos, de alcanzar el tracto respiratorio y porque existen numerosas semejanzas entre las bronquiectasias y la úlcera gástrica péptica. Algunos grupos encontraron mayor prevalencia de anticuerpos contra este microorganismo en pacientes con bronquitis crónica y con bronquiectasias.

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

En la investigación realizada en esta oportunidad, a diferencia de la Llván y colaboradores, se incluyó una muestra más heterogénea de pacientes, sujetos de ambos sexos con una edad promedio de 56 años y sin discriminación según la presencia o ausencia de patología gastrointestinal. A pesar de ello, los resultados fueron coincidentes, dado que en ninguno de los 2 trabajos pudo demostrarse la presencia de *H. pylori* en las biopsias bronquiales de pacientes con

bronquiectasias. Sin embargo, todavía se requiere más investigación para establecer conclusiones definitivas, concluyen los autores.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué tipo de bronquiectasias estarían asociadas con infección por *Helicobacter pylori*?

A. Las del síndrome de Young.

B. Las idiopáticas.

C. Las que se observan en pacientes con disquinesia ciliar.

D. *Helicobacter pylori* no parece participar en la etiopatogenia de las bronquiectasias.

Respuesta Correcta

TRATAMIENTOS PARA HEPATITIS C CRÓNICA EN HISPANOS Y OTROS GRUPOS ÉTNICOS

Palo Alto, EE.UU.

En un estudio que incluyó a pacientes con diagnóstico de hepatitis C crónica, los autores tuvieron mayor frecuencia de coinfección por HIV en comparación con otros grupos étnicos.

American Journal of Gastroenterology 100(10):2186-2193, Oct 2005

Autores:

Cheung R, Currie S, Shen H, y Colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Título original:

Chronic Hepatitis C in Latinos: Natural History, Treatment Eligibility, Acceptance, and Outcomes

Título en castellano:

Hepatitis Crónica C en Hispanos: Historia Natural, Tratamiento, Elegibilidad, Aceptación y Resultados

Introducción

La historia natural de la hepatitis C crónica y la respuesta al tratamiento son diferentes entre pacientes de raza negra y de raza blanca, pero se encuentran disponibles pocos datos comparables sobre los de origen latino. Estos últimos constituyen la minoría más grande y de más rápido crecimiento en los Estados Unidos, de acuerdo con la oficina de censos. Integran un grupo étnico formado por mexicanos, puertorriqueños, cubanos y de otros países americanos. En julio de 2003 había 40 millones en el territorio continental, además de 3.9 millones en Puerto Rico. De acuerdo con la tendencia, constituirán el 25% de la población estadounidense en el año 2050. Sin embargo, poco se sabe sobre la incidencia de hepatitis crónica C entre ellos.

Se estima que existen aproximadamente 3.9 millones de personas infectadas por el virus de la hepatitis C (VHC) en Estados Unidos, y que 2.7 millones padecen infección crónica. La seroprevalencia de VHC varía entre los diferentes grupos raciales, y es mayor entre las minorías. En comparación con los blancos, se comprobó que los mexicanos tenían títulos más altos de anticuerpos anti-VHC y mayor frecuencia de viremia. Sin embargo, luego de calcular los ajustes por otros factores de riesgo, no se demostró que tanto la raza como la etnia estuvieran

independientemente asociadas con el riesgo de infección por VHC.

Estudios previos hallaron importantes diferencias en la historia natural de la infección crónica por hepatitis C entre blancos y negros. Estos últimos tienen niveles más bajos de enzimas hepáticas en suero, menos fibrosis hepática avanzada y progresión más lenta de la enfermedad hepática, cuando se los compara con la población blanca. Sin embargo, existe poca información referida a los hispanoamericanos. En un estudio realizado en Los Angeles se encontró que estos últimos tenían más elevadas las transaminasas y la bilirrubina que otros grupos étnicos, así como que evidenciaban mayor grado de fibrosis en biopsias hepáticas en comparación con personas negras o blancas. También se observaron diferencias raciales en la respuesta a la terapéutica antiviral. Los de raza negra tienen el grado de respuesta más bajo. Estudios previos comunicaron variaciones raciales en la respuesta a la terapia antiviral, pero no encontraron diferencias entre hispanoamericanos y blancos en relación con la distribución genotípica, actividad lesional, final del tratamiento y grado de respuesta virológica sostenida (RVS). Los análisis de ensayos terapéuticos con interferón (IFN) y ribavirina (RBV), resultaron en que la RVS fue 0 en los hispanos tratados con monoterapia con IFN; sin embargo, como sólo se incluyeron 32 pacientes de este grupo étnico en los 4 brazos del ensayo, estos resultados carecen de significación estadística. Un estudio reciente permitió a sus autores concluir que para el tratamiento combinado de IFN y RBV el grado de respuesta de los hispanos fue intermedio entre blancos y negros.

La hepatitis C crónica es más común entre los veteranos de guerra estadounidenses que en la población general. Por ello los autores de este trabajo llevaron a cabo un estudio prospectivo multicéntrico en cerca de 3 000 pacientes con hepatitis crónica C provenientes de 24 centros médicos de la *Veterans Administration*.

El objetivo fue investigar si existen diferencias en la historia natural, elección del tratamiento y resultados terapéuticos entre hispanoamericanos y blancos.

Material y métodos

Se trata de un estudio multicéntrico prospectivo llevado a cabo entre diciembre de 1999 y diciembre de 2000, que incluyó 421 pacientes hispanos y 2 510 de raza blanca. Estuvo integrado por dos fases: la primera evaluó la epidemiología y la candidatura para el tratamiento entre los veteranos. La segunda, dedicada a la terapéutica, incluyó solamente los tratados con IFN-alfa-2b y RBV. Se elaboró un cuestionario para ser respondido por los pacientes. Se agregaron datos de laboratorio. Fue criterio absoluto de inclusión la presencia de viremia positiva detectada por PCR. Las biopsias hepáticas no fueron sistemáticas; se realizaron de acuerdo con el criterio del médico tratante. Los pacientes se clasificaron por características raciales en negros, asiáticos, blancos, hispanos e indios norteamericanos.

Fueron seleccionados para recibir medicación aquellos que nunca habían recibido tratamiento para hepatitis C, con hepatopatía crónica compensada, valores de creatinina sérica normales y determinaciones de laboratorio dentro de cifras convenidas. La terapia estándar fue la asociación de IFN-alfa-2b con RBV.

Resultados

Si bien no fue estadísticamente significativa, hubo entre los hispanos una débil asociación entre fin de tratamiento y grado de RVS, aunque más baja en ellos que en individuos de raza blanca. Una más alta proporción de blancos fue capaz de completar el tratamiento sin necesidad de reducir las dosis. Los hispanos mostraron mayor probabilidad de interrumpir el tratamiento debido a abandono o por efectos colaterales. Otros factores vinculados con interrupción temprana fueron peso menor de 75 kilos, hemoglobina menor de 13 g/dl, consumo promedio de alcohol mayor de 3 medidas diarias en los últimos 12 meses, e ingresos inferiores a 25 000 dólares anuales. En análisis multivariado, sólo el consumo de alcohol en la medida mencionada y la condición racial de hispano se asociaron a interrupción temprana del tratamiento.

Discusión

La historia natural de la hepatitis C crónica y la respuesta al tratamiento antiviral es diferente en pacientes de raza blanca y de raza negra. Sin embargo, poco se sabe sobre las diferencias étnicas con los hispanoamericanos en relación a características demográficas, factores de riesgo de infección, historia natural de la enfermedad, elección del tratamiento y sus resultados. Según creen los autores, éste es el primer estudio que evaluó prospectivamente diferencias étnicas en una cohorte tan numerosa con infección crónica por VHC. Al igual que estudios previos, en este trabajo los hispanos presentaron mayor frecuencia de coinfección por HIV en comparación con los blancos.

Este hallazgo fue inesperado ya que las conductas de alto riesgo fueron similares y hasta menores que entre los blancos (promiscuidad y homosexualidad).

Los hispanos se infectan más jóvenes, aunque sin diferencias clínicamente significativas. En ellos es menor la probabilidad de sufrir exposición a factores potenciales de infección, tales como contacto con sangre en la guerra, lesión por agujas o antecedentes quirúrgicos, en relación con los blancos.

Solamente un pequeño porcentaje de individuos infectados son candidatos a tratamiento. En éste y otros estudios, la elección de pacientes para ser tratados estuvo en alrededor de 25%. La razón más importante de esta baja proporción fue incumplimiento a visitas médicas previas al inicio de la terapia, comorbilidades, enfermedad psiquiátrica y abuso de alcohol o de drogas. Entre los pacientes que iniciaron tratamiento se encontraron algunas diferencias: los blancos eran más jóvenes, con nivel de educación más alto y con menor prevalencia de consumo de drogas inyectables o alcohol. Factores como alcoholismo, nivel educativo e ingresos dinerarios pueden estar asociados con la aptitud para cumplir con el tratamiento y explicar la razón por la cual los candidatos de raza blanca fueron quienes lo iniciaron en mayor proporción. En un estudio sobre monoterapia con IFN, la RVS en hispanos fue intermedia entre blancos y negros. Otros estudios sobre tratamiento combinado de IFN y RBV arrojaron resultados similares en este aspecto. En análisis de regresión logística múltiple, los factores predictivos de respuesta favorable fueron: sexo femenino, genotipo 2 o 3, moderado compromiso histológico del hígado y la falta de necesidad de reducir las dosis de fármacos durante el tratamiento. Los hispanos, comparados con los blancos, interrumpieron tempranamente en mayor proporción el tratamiento, llegaron al final del tratamiento con menor frecuencia, así como hubo menor porcentaje de RVS tanto al IFN como a la RBV. Ello podría explicarse por la prevalencia de genotipo 1, mayor carga viral y más frecuente abandono del tratamiento. También aquéllos tuvieron mayor frecuencia de esteatosis hepática en biopsias, factor que en otros estudios pero no en éste, se asoció a una menor RVS.

Los autores encontraron que los hispanos tienen mayor incidencia de coinfección por HIV y además que la condición étnica es un factor predictivo independiente de interrupción más temprana del tratamiento.

Conclusiones

Los hispanos se infectan a edad más temprana con virus de hepatitis C y en ellos es más frecuente la coinfección por HIV. También resultó más probable que cumplieran con los criterios para recibir tratamiento antiviral, pero menos para iniciarlo. Se observa tendencia a un menor grado de RVS en comparación con los blancos, no así a presentar mayor gravedad de la enfermedad hepática. La condición étnica de hispano se asoció a interrupción temprana de la terapéutica pero no se comportó como factor predictivo independiente de RVS.

Autoevaluación de Lectura

¿En qué razón se fundamentaron los autores para realizar estudios sobre hepatitis C crónica entre los veteranos de guerra estadounidenses?

- A. En que la hepatitis C crónica se desarrolla en casos de cirrosis biliar primaria.**
- B. En que la hepatitis C crónica es más común entre los veteranos de guerra que en la población general.**
- C. En que los estudios de pesquisa son obligatorios cada 6 meses entre los veteranos de guerra por disposiciones legales.**
- D. En que se observa más adicción al alcohol entre los veteranos de guerra.**

Respuesta Correcta

RELACION ENTRE OBESIDAD VISCERAL Y ESOFAGO DE BARRETT

Houston, EE.UU.

En este estudio retrospectivo de casos y controles se observó que con cada punto de aumento del índice de masa corporal hubo un incremento del 11% para el riesgo de padecer esófago de Barrett; este riesgo fue significativo en relación con la grasa visceral, pero no con la subcutánea.

American Journal of Gastroenterology 100(10):2151-2156, Oct 2005

Autores:

El-Serag H, Kvapil P

Institución/es participante/s en la investigación:

Título original:

Abdominal Obesity and the Risk of Barrett's Esophagus

Título en castellano:

Obesidad Abdominal y Riesgo de Esófago de Barrett

Introducción

En una revisión sistemática y metaanálisis, realizados por los autores, para evaluar la relación entre obesidad –definida como índice de masa corporal (IMC) mayor de 30 kg/m²– y la frecuencia de enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE) (esofagitis erosiva, adenocarcinoma esofágico y esófago de Barrett [EB]). Esta relación fue positiva al compararse la frecuencia de aparición de esofagitis erosiva y adenocarcinoma entre personas con IMC mayor de 30 kg/m² e individuos con IMC normal. No obstante, sólo un estudio de casos y controles evaluó la relación entre obesidad –visceral o subcutánea– y EB, sin que se hallara asociación significativa entre ambos parámetros. Si bien es conocida la asociación entre obesidad y algunos trastornos que pueden conducir a la ERGE, es escaso el material que la documenta. Es importante, señalan los expertos, esclarecer esta relación con mayores estudios para prevenir el EB y evitar su progresión al adenocarcinoma esofágico. El EB es una lesión preneoplásica sobre la que se puede efectuar prevención primaria –con drogas o reducción del peso–, o secundaria –para evitar el adenocarcinoma–.

En este estudio de casos y controles los autores evaluaron el efecto de la obesidad sobre la aparición de EB. La obesidad se midió según el IMC; y la cantidad y distribución adiposa abdominal se estableció por tomografía computarizada (TC).

Métodos

Los autores realizaron un estudio retrospectivo de casos y controles. Los casos potenciales fueron pacientes con EB diagnosticado por endoscopia (con cualquier longitud sospechosa de EB) o por criterios histológicos (como metaplasia celular en copa).

Los controles fueron pacientes sin EB, con esofagitis erosiva o sin ésta y sin hallazgos endoscópicos anormales; los cuales fueron subdivididos en dos grupos según la presencia o ausencia de esofagitis. Fueron incluidos en el estudio los pacientes con EB que tuvieran una tomografía computarizada informativa dentro del año. La medición adiposa se realizó con TC con secciones transversales a nivel de las vértebras lumbares cuarta y quinta, con técnicas estandarizadas y validadas. Las superficies del compartimento adiposo visceral y del tejido adiposo subcutáneo se midieron en cm². También se reunió información médica, como diagnóstico de diabetes, medición de los niveles de triglicéridos, LDL y HDL, y sobre variables demográficas dentro del año de la fecha de la endoscopia.

Análisis estadísticos. Se utilizó la prueba de *Chi* cuadrado para determinar el valor de *p* con el objeto de medir la significación estadística para variables categóricas y la prueba de la *t* para las variables continuas. El IMC y las mediciones del área de superficie grasa abdominal fueron analizadas como variables continuas y también como variables categóricas en terciles; el tercio inferior sirvió como grupo de referencia. Se empleó el análisis de regresión logística multivariable para controlar factores de confusión potenciales mientras se examinaba la relación entre IMC y EB.

Resultados

La muestra en estudio consistió en 36 casos de EB y 93 controles sin EB con TC abdominales almacenadas electrónicamente; 41 controles tenían esofagitis erosiva, en tanto que el resto no presentó anomalías esofágicas por endoscopia. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en la edad y la raza; no obstante, en el grupo de casos se observó tendencia a mayor edad y a raza blanca respecto de los controles. No se observaron diferencias notorias entre los pacientes con síntomas de ERGE, dolor abdominal, anemia, náuseas, disfagia, várices esofágicas, diarrea o con anomalías en el seguimiento por imágenes. Se registraron más casos de pacientes con sospecha de síndrome de intestino irritable en el grupo control. Los casos tenían un IMC tres unidades mayor que los controles. El aumento del IMC se asoció significativamente con el riesgo de EB; al aumento de cada unidad de IMC le correspondió un incremento de este riesgo del 11%. Además, un aumento de 10 cm² en el tejido adiposo abdominal se relacionó con incremento del 9% en el riesgo de EB. Con el análisis de regresión logística univariada, los pacientes situados en el tercio superior de superficie de tejido adiposo abdominal tuvieron 3.2 veces más probabilidades de presentar EB que los pacientes del tercio inferior. La superficie del tejido adiposo subcutáneo fue similar en los dos grupos; en el análisis de regresión la asociación con tejido adiposo subcutáneo no fue estadísticamente significativa como categoría continua ni variable.

Discusión

En el presente estudio, que evalúa la obesidad y el riesgo de EB, los autores señalan que el IMC más alto constituye un factor de riesgo significativo para EB. También se demuestra que la obesidad abdominal visceral es un importante factor de riesgo independiente para EB. El riesgo aumentado de EB parece tener una relación más estrecha con la obesidad abdominal visceral. Tanto el mayor IMC como la obesidad visceral incrementan el riesgo de esofagitis erosiva, aunque en menor proporción que para el EB.

La obesidad podría actuar por diferentes mecanismos en la patogenia del EB y adenocarcinoma esofágico, algunos de ellos no relacionados directamente con la ERGE. Asimismo, se ha propuesto que hay un efecto sistémico de la obesidad, dado que ésta incrementa el riesgo de otras enfermedades no relacionadas necesariamente con las anteriores.

Uno de los mecanismos posibles propuestos por los autores señala que la obesidad abdominal podría provocar reflujo a través de una presión mecánica directa sobre el estómago, con aumento de la frecuencia de relajación del esfínter esofágico inferior. Este mecanismo dependería del volumen de grasa abdominal; en tanto que un segundo mecanismo asocia el componente visceral del tejido adiposo abdominal. Se sabe que la grasa visceral está asociada con varias patologías, entre ellas diabetes, enfermedad cardiovascular y cáncer colorrectal; también se acepta que es la grasa metabólicamente activa, dado que secreta citoquinas proinflamatorias (adipocitoquinas). Según diversos estudios, la interleuquina-6 y el factor de necrosis tumoral alfa, los cuales se producen ampliamente en el tejido adiposo, se encuentran sobreexpresados en la esofagitis erosiva y en el EB.

Desde el punto de vista epidemiológico, se observó aumento de obesidad visceral en los grupos de alto riesgo de EB, lo que incluye a los individuos de raza blanca en comparación con afroamericanos y a los varones respecto de las mujeres. Asimismo, durante las dos últimas décadas la obesidad y el EB han incrementado su frecuencia en forma paralela.

Es posible que haya habido sesgo en la selección de casos y controles, sea porque no se eligieron pacientes con tomografía computarizada evaluable, o por diferencias en las indicaciones de endoscopia superior entre pacientes incluidos en el estudio (casos y controles) y el resto de los pacientes de la muestra seleccionada. Si bien la elección de la muestra fue retrospectiva, en los casos hubo escaso riesgo de clasificación errónea por el dato de la endoscopia, en tanto que en los controles se observó una posibilidad un poco mayor de clasificación errónea en caso de la endoscopia no hubiese sido adecuadamente interpretada. Esta subclasificación posiblemente haya conducido a no encontrar diferencias significativas entre los grupos estudiados.

Es importante señalar que el estudio involucró a veteranos varones, por lo que el resultado no puede generalizarse a mujeres y no veteranos. El uso de tomografía computarizada permitió diferenciar los dos compartimientos de tejido adiposo: el subcutáneo y el visceral. La medición del tejido adiposo visceral a la altura de L4-L5 es un indicador de grasa abdominal y tiene una buena reproducibilidad, con mínima variación intraobservador e interobservador.

Los investigadores mostraron un incremento significativo del riesgo de obesidad visceral medida por tomografía computarizada y la aparición de EB. Por último, señalan que es importante realizar estudios prospectivos para confirmar estos hallazgos.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál fue la asociación más frecuente entre índice de masa corporal (IMC), obesidad y esófago de Barrett (EB)?

- A. IMC de 25 a 27, obesidad visceroabdominal y EB.
- B. IMC de 30, obesidad subcutánea y EB.
- C. IMC de 30, obesidad visceral y EB.
- D. Todas.

Respuesta Correcta

● PAPEL DE LA TROMBOSIS EN LA PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Londres, Reino Unido

Existe relación entre los procesos inflamatorios y trombóticos, y la trombosis estaría involucrada al menos en el mantenimiento del proceso inflamatorio en la enfermedad inflamatoria intestinal.

Clinical Gastroenterology and Hepatology 3(7):617-628, Jul 2005

Autores:

Irving PM, Pasi KJ y Rampton DS

Institución/es participante/s en la investigación:

Centre for Gastroenterology and Centre for Haematology, Institute of Cell and Molecular Science, Barts and The London NHS Trust, Queen Mary's School of Medicine and Dentistry, Londres, Reino Unido

Título original:

[Thrombosis and Inflammatory Bowel Disease]

Título en castellano:

Trombosis y Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Introducción Por más de 60 años se ha reconocido una asociación entre enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y trombosis. Los pacientes con EII presentan mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas y se ha sugerido que la trombosis podría estar involucrada en la patogenia de esta enfermedad.

Tromboembolismo como complicación de la EII Los fenómenos tromboembólicos más frecuentes en la EII son el tromboembolismo pulmonar (TEP) y la trombosis venosa profunda (TVP) de miembros inferiores, aunque puede verse afectada cualquier vena o arteria. Los pacientes con EII tendrían un incremento del riesgo de tres veces de TVP o TEP en comparación con la población general. Sin embargo, no todos los estudios han demostrado incremento del riesgo de tromboembolismo en la EII.

En una revisión de 98 pacientes con EII y tromboembolismo, la mayoría presentó enfermedad de Crohn (EC) y enfermedad colónica, mientras que aquellos con colitis ulcerosa (CU) mostraron enfermedad extensa, lo que sugeriría que el riesgo de tromboembolismo podría estar relacionado con la extensión del compromiso colónico. Quizá la actividad de la enfermedad también constituya un factor de riesgo para tromboembolismo (relación entre trombocitosis, coagulopatía y actividad de la enfermedad). Sin embargo, un tercio de las complicaciones tromboembólicas ocurre cuando la

enfermedad está en etapa quiescente.

Trombosis como mecanismo patogénico de la EII Existe una relación entre los procesos inflamatorios y trombóticos, y la trombosis estaría involucrada, si no en el inicio, al menos en la persistencia del proceso inflamatorio en la EII.

En 1989 se propuso, como posible secuencia patogénica de la EC, una serie de alteraciones como lesión vascular, arteritis focal, depósitos de fibrina, oclusión arterial y microinfartos o neovascularización. Los cambios vasculares tempranos parecían preceder a los cambios mucosos. Algunos estudios posteriores demostraron que el depósito intravascular de fibrina ocurre en el sitio de la destrucción granulomatosa de los vasos mesentéricos, con tinción positiva para GP IIIa en tapones fibrinoides de capilares mucosos en EC. Además, en biopsias de mucosa rectal inflamada por EC se han identificado trombos intracapilares. Esto, en combinación con datos sobre coagulación tanto en la EC quiescente como activa, apunta al elemento trombótico dentro de la patogénesis de la EC. Los estudios histológicos de CU han mostrado agregados plaquetarios intravasculares, engrosamiento de capilares subepiteliales y depósito intravascular de fibrina.

La disfunción microvascular también podría contribuir con los cambios isquémicos en la EII: reducción de la capacidad vasodilatadora, del volumen microvascular y elevación de vasoconstrictores como endotelina-1.

Asimismo, el daño microvascular –sugerido por incremento de los niveles de factor de von Willebrand (VW) y de anticuerpos anticélulas endoteliales– podría asociarse con trombosis localizada y con tromboembolismo sistémico (esto último en relación con el factor de VW que es un potente mediador de la adhesión y agregación plaquetaria).

El tabaquismo –que puede provocar activación plaquetaria y formación de agregados de plaquetas y leucocitos (APL)– incrementa el riesgo de EC y ejerce efectos adversos sobre la progresión de la enfermedad. Sin embargo, en la CU existe un aparente efecto protector del tabaquismo; es posible que uno de los componentes del tabaco –como la nicotina, que se ha utilizado para el tratamiento de la CU– contrarreste el efecto protrombótico. Por otro lado, aunque el uso de anticonceptivos orales predispone a sufrir tromboembolismo, no tendría efectos adversos en la progresión de la EC.

Los pacientes con diátesis hemorrágica heredada serían menos propensos a sufrir EII. Sólo un tercio de los casos de EII se observan en pacientes con hemofilia o enfermedad de VW.

Sistema de coagulación Aunque el sistema de coagulación se ha dividido en una vía extrínseca y otra intrínseca, es un sistema integrado. La coagulación se inicia por daño tisular, que expone al factor tisular (FT), que a su vez inicia la adhesión y agregación plaquetaria. Este sistema de amplificación permite la producción continua de trombina que, junto con la activación de plaquetas, factores V, VIII y XI, leucocitos y células endoteliales, induce la producción de fibrina a partir del fibrinógeno y activa al factor XIII que causa polimerización de monómeros de fibrina.

La formación del coágulo se encuentra contrabalanceada por varios mecanismos anticoagulantes para mantener la homeostasis: al complejo FT- factor VIIa lo inactiva el inhibidor de la vía del FT; las proteínas C y S forman un complejo que inactiva los factores V y VIII e induce la formación de plasmina por la inactivación del inhibidor del activador tisular del plasminógeno; y la antitrombina inactiva las formas activas de los factores de coagulación IX, X, XI y XII, proceso acelerado por heparina. El activador del plasminógeno induce la formación de plasmina y de productos de degradación de fibrina.

Las células endoteliales desempeñan un papel anticoagulante, principalmente mediado por la activación de la proteína C por trombomodulina.

El equilibrio que existe para conservar la homeostasis cuando ocurre lesión endotelial puede estar alterado en la EII.

Estado protrombótico y EII Al menos un tercio de los pacientes con EII que sufren una complicación tromboembólica presentan alteraciones protrombóticas definidas, heredadas o adquiridas, únicas o combinadas. Estos trastornos se han observado en relación con la coagulación, la fibrinólisis, las plaquetas, el endotelio y los factores nutricionales. Las alteraciones protrombóticas descritas en pacientes con EII incluyen incremento de la actividad del factor VIII, de los niveles de fibrinógeno, de dímero D y formación acelerada de trombina, entre otros. Además, suelen presentar otros factores de riesgo como depleción hídrica, inmovilización y requerimiento de cirugía.

La hiperhomocisteinemia en la EII puede tener causas múltiples, como deficiencia de vitamina B12 - como resultado de enfermedad ileal terminal o resección-, de vitamina B6 o de folato (por el tratamiento con sulfasalazina o metotrexato). Por otro lado, no es probable que las alteraciones

protrombóticas heredadas (mutación del factor V de Leiden, mutación del gen de protrombina y del gen de la MTH-folato reductasa) cumplan un papel importante en la EII.

Activación plaquetaria en la EII Las plaquetas no son sólo un componente fundamental del mecanismo hemostático sino que también interactúan con muchas células inmunorreguladoras, con un papel proinflamatorio además de protrombótico.

La trombocitosis asociada con la EII parece estar relacionada con el incremento de la trombopoyesis, quizá debido al aumento de la síntesis hepática de trombopoyetina inducida por interleuquina 6.

Además, en la EII en actividad habría incremento de la agregación y de la activación plaquetaria. Los marcadores de activación plaquetaria, como factor plaquetario 4 y beta-tromboglobulina, se encuentran elevados en la EII activa. La P-selectina, una proteína de superficie plaquetaria que se expresa durante la activación plaquetaria, se incrementa en pacientes con CU y EC.

No se ha demostrado asociación entre activación plaquetaria y actividad de la enfermedad: la expresión de P-selectina aumenta tanto en la enfermedad activa como en su etapa de latencia. Esto implicaría que la activación plaquetaria no es simplemente un marcador de inflamación o de trombocitosis sino una alteración subyacente en la EII. La activación plaquetaria puede ser patogénica en varias formas: la agregación de plaquetas incrementa la formación de trombos, las plaquetas adheridas al endotelio vascular lesionado sustentan la adhesión de leucocitos mediante P-selectina, efecto que podría contribuir con la migración de leucocitos de los vasos a la lámina propia. Las plaquetas de pacientes con EII expresan niveles más elevados de ligando CD40 (L-CD40), otro marcador de activación plaquetaria. Las células endoteliales vasculares intestinales expresan CD40, que aumenta en la mucosa inflamada de la EII. El L-CD40 es protrombótico e interviene en la estabilización del trombo y la elevación de sus niveles constituye un factor de riesgo para eventos vasculares, y ha sido demostrado recientemente en la EII.

Agregación de plaquetas y leucocitos en la EII Los pacientes con EII presentan elevación de APL, que no parece relacionarse con la actividad de la enfermedad sino que podría ser un trastorno subyacente. Los APL intervienen en la formación de trombos, por lo que es posible que contribuyan a los microinfartos intestinales y a fenómenos tromboembólicos.

Trombosis y tratamiento de la EII A pesar de los datos no concluyentes respecto del uso de fármacos antitrombóticos en el tratamiento de la EII, se recomienda el empleo de heparina en forma profiláctica para reducir el riesgo de complicaciones tromboembólicas en pacientes con EII internados. Además, las drogas utilizadas para el tratamiento de la EII podrían actuar, al menos en parte, mediante la reducción del estado protrombótico.

Conclusión Parece probable la intervención de procesos trombóticos en la patogenia de la EII, aunque tal vez no como evento primario. Por otro lado, concluyen los autores, resulta claro que los pacientes con EII presentan mayor riesgo de sufrir eventos tromboembólicos, por lo que deben recibir heparina de bajo peso molecular como profilaxis contra TVP o TEP mientras están internados.

● PANCREATOSCOPIA PERORAL EN DIAGNOSTICO DEL TUMOR INTRADUCTAL

Kyoto, Japón

La pancreatoscopia peroral permite realizar el diagnóstico del tumor mucinoso papilar intraductal por visualización directa o mediante la toma de biopsia, complementada con ecografía endoscópica o intraductal.

Clinical Gastroenterology and Hepatology 3(7 Supl. 1): 53-57, Jul 2005

Autores:

Yasuda K, Sakata M, Ueda M y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Gastroenterology, Kyoto Second Red Cross Hospital, Kyoto, Japón

Título original:

[The Use of Pancreatocopy in the Diagnosis of Intraductal Papillary Mucinous Tumor Lesions of the Pancreas]

Título en castellano:

El Uso de Pancreatocopia en el Diagnóstico de Lesiones Tumorales Mucinosas Papilares Intraductales del Páncreas

Introducción

La pancreatocopia peroral (PSP) –desarrollada a partir de la endoscopia de pequeño calibre– consiste en introducir un endoscopio directamente en el conducto pancreático para observar su superficie. Se realiza a través de un canal accesorio de un duodenoscopio estándar (endoscopio "madre"). El endoscopio pequeño de la PSP (endoscopio "bebé") se inserta a través del canal de trabajo del duodenoscopio en el conducto pancreático a través de la papila de Vater con o sin esfinterotomía endoscópica. Dado que el diámetro del conducto pancreático es más pequeño que el conducto biliar, el diámetro del endoscopio "bebé" debe ser menor (el rendimiento de este endoscopio es limitado). Los usos de la PSP incluyen el diagnóstico diferencial del cáncer de páncreas y de la pancreatitis por endoscopia, la obtención de biopsias y la remoción de litiasis pancreática. El tumor mucinoso papilar intraductal (TMPI) de páncreas se caracteriza por la proliferación del epitelio del conducto pancreático con varios grados de hipersecreción mucinosa y dilatación del conducto pancreático principal y de la papila de Vater. Esto último facilita la canulación directa de la papila cuando se realiza la PSP.

Modalidades de diagnóstico por imágenes para las lesiones pancreáticas

Los métodos de diagnóstico por imágenes para las lesiones pancreáticas presentan diferentes características. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) y la colangiopancreatografía por resonancia magnética pueden mostrar el sistema ductal pancreático-biliar. La CPRE permite el tratamiento por esfinterotomía endoscópica, por citología transpapilar o por biopsia. La ecografía, la tomografía computarizada, la resonancia magnética nuclear, la ecografía endoscópica y la ecografía intraductal son útiles para detectar lesiones pancreáticas y realizar la estadificación de los tumores malignos. El estudio histopatológico puede realizarse por citología del jugo pancreático por aspiración con aguja fina o por biopsia a través de la PSP. La utilización de la pancreatocopia depende del tamaño del endoscopio y del diámetro del canal de trabajo. Los endoscopios varían entre un diámetro externo de 4.5 mm con un canal de trabajo de 1.7 mm y 0.9 mm de diámetro externo sin canal de trabajo. La durabilidad es una preocupación cuando se emplea la PSP debido a la fragilidad del sistema óptico de los endoscopios "bebé".

Las indicaciones frecuentes de la PSP incluyen la evaluación de las estenosis del conducto pancreático o de carcinoma, la biopsia bajo visión directa y la diferenciación del defecto de llenado sugerente de litiasis o de un tumor en el conducto pancreático. El modelo más reciente del endoscopio "bebé" electrónico tiene un canal de trabajo para las pinzas y un diámetro de 3 mm. Este modelo es flexible hacia arriba y hacia abajo, pero el grado de inclinación no resulta satisfactorio, dado que el mango del endoscopio es fino y largo.

Hallazgos clínicos e histológicos del TMPI de páncreas

El TMPI suele detectarse por ecografía convencional. Con este método se observa la dilatación del conducto pancreático principal o una lesión quística. Con la CPRE puede observarse dilatación del orificio de la papila de Vater con excreción de mucina y dilatación del sistema pancreático ductal con la presencia de una lesión quística o sin ella.

Mediante los métodos de diagnóstico por imágenes, el aspecto del TMPI se divide en dos categorías: una afecta al conducto pancreático principal y la otra, a las ramas secundarias. Además, con frecuencia se observa un tipo de lesión combinada a medida que la lesión se expande por el epitelio del conducto pancreático.

Aunque no es fácil obtener un diagnóstico histológico, es importante realizar el diagnóstico correcto de TMPI para decidir el tratamiento de preferencia o para seleccionar a los pacientes para el seguimiento.

Desde el punto de vista histopatológico, las lesiones varían desde hiperplasia hasta adenoma o adenocarcinoma. Los cambios hiperplásicos y adenomatosos se consideran premalignos; sin embargo, aún no está claramente definida la indicación de resección pancreática en estos pacientes.

PSP en casos de TMPI

La pancreatoscopia puede proveer información más precisa en el TMPI, dado que es posible observar la superficie del conducto pancreático y obtener una biopsia para el estudio histopatológico. La lesión –cuando se localiza en el conducto pancreático principal– puede observarse directamente como una estenosis vellosa, que es una lesión con forma de huevo en la luz del conducto pancreático.

Series de casos

Un total de 30 pacientes con TMPI fueron sometidos a laparotomía con resección de los tumores, confirmados por histología. Entre ellos, se observaron 6 casos de adenocarcinoma, 20 de adenoma y 4 de hiperplasia. La CPRE mostró dilatación del orificio de la papila de Vater en 19 de 30 casos (63%), dilatación del conducto pancreático principal (> 5 mm) en 26 sujetos (87%) y una lesión quística en 22 pacientes (73%). Los autores utilizaron la medición por ecografía endoscópica y ecografía intraductal y tabularon la naturaleza histológica mediante el tamaño de las masas tumorales de los TMPI. Las lesiones protruyentes > 10 mm fueron adenocarcinomas y no se observaron cambios compatibles con carcinoma en las lesiones < 3 mm. La PSP se realizó en 26 casos y en 19 de las lesiones se observaron hallazgos característicos que incluyeron tumor papilar, proliferación de vasos sanguíneos o lesión con forma de huevo. Entre estas lesiones, en 8 casos se observó un tumor papilar e incluyeron 6/6 casos de adenocarcinoma y 2/16 casos de adenoma. La sensibilidad para la detección de lesiones polipoides > 3 mm –en comparación con la histología– fue de 67% con PSP, 92% con ecografía endoscópica y de 100% con ecografía intraductal. La ecografía transabdominal, la tomografía computarizada y la resonancia magnética nuclear mostraron estas lesiones en forma reducida.

Además del tamaño tumoral y de la biopsia dirigida por PSP, ninguna otra característica permitió distinguir a los adenomas de los carcinomas. Aun las biopsias tomadas bajo visión directa con el endoscopio "bebé" o la citología del jugo pancreático resultaron positivos en 50% de los adenocarcinomas.

Es necesario evaluar la lesión superficial en el conducto pancreático principal y la lesión quística para poder diagnosticar la extensión longitudinal del conducto principal del TMPI. La lesión del conducto pancreático principal puede observarse mediante CPRE, ecografía endoscópica, ecografía intraductal y PSP. Entre estos métodos, la última presenta una elevada precisión diagnóstica y resulta útil para detectar la extensión de las lesiones y decidir las características de la resección quirúrgica.

La lesión que afecta a las ramas secundarias del conducto pancreático muestra lesiones quísticas multiloculadas con la presencia o ausencia de un tumor nodular dentro del quiste. Estas lesiones se visualizan con métodos de diagnóstico por imágenes en cortes transversales como ecografía, tomografía computarizada, resonancia magnética nuclear, ecografía endoscópica y ecografía intraductal.

En los 30 pacientes de esta serie, ninguno presentó pancreatitis luego de la PSP y de los demás estudios.

Conclusiones

La PSP es un método útil para estudiar el TMPI, aunque existen ciertas limitaciones respecto de la precisión y de la capacidad para tomar biopsias. Sólo en ocasiones permite la observación de lesiones en la ramificación del conducto; además, resulta útil para decidir la extensión de la resección quirúrgica. Sin embargo, para evaluar las lesiones por completo se recomienda emplear métodos de diagnóstico por imágenes con modalidades de corte transversal como la ecografía endoscópica o la ecografía intraductal. Estos métodos, concluyen los autores, son complementarios y ayudan al tratamiento del TMPI.

● MICROFLORA INTESTINAL EN NIÑOS CON ENFERMEDAD CELIACA E INFANTES SANOS

Estocolmo, Suecia

Se observó una diferencia significativa en la actividad metabólica de la flora microbiana intestinal en niños con enfermedad celíaca en el momento de presentación y después del tratamiento con

una dieta libre de gluten, en comparación con un grupo control.

American Journal of Gastroenterology 100(12): 2784-2788, Dic 2005

Autores:

Tjellström B y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Microbiology and Tumour Biology Center, Karolinska Institute

Título original:

Gut Microflora Associated Characteristics in Children with Celiac Disease

Título en castellano:

Características Asociadas de la Microflora Intestinal en Niños con Enfermedad Celíaca

Introducción

La enfermedad celíaca (EC) se caracteriza por una lesión de la mucosa del intestino delgado proximal, en personas predispuestas genéticamente, secundaria a la ingesta de gluten. Afecta principalmente a individuos con genotipo HLA DQA1*0501 y DQB1*0201, genes que codifican la molécula DQ2. Además del gluten, otros factores ambientales tales como la composición y actividad metabólica de la microflora gastrointestinal pueden estar involucrados en la patogénesis de la enfermedad. Poco después del nacimiento, el tracto gastrointestinal se coloniza con bacterias y se establecen poblaciones complejas. Recientemente, mediante microscopía electrónica se detectaron bacterias con forma de bastoncitos en la mucosa del intestino delgado de pacientes con EC activa o inactiva, pero no en un grupo control. El objetivo de este estudio consistió en investigar la función metabólica de la microflora intestinal en niños con EC a fin de identificar la existencia de una microflora intestinal distinta en estos pacientes en comparación con niños sanos. Para esta evaluación se consideró el análisis de los productos del metabolismo microbiano: las características asociadas con la microflora, que se definieron respecto de la estructura anatómica o la función fisiológica, bioquímica o inmunológica en un organismo influenciadas por la microflora de un modo anabólico o catabólico.

Métodos

El ensayo se realizó entre marzo de 1996 y enero de 2002. El grupo de estudio comprendió a los niños con EC diagnosticados consecutivamente de acuerdo con los criterios de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Treinta y seis niños (12 varones, 24 mujeres, mediana de edad 4.7 años, 0.7 a 9.9 años) con EC se evaluaron al momento de presentación (dieta normal con contenido de gluten, síntomas y signos clínicos indicativos de EC, marcadores serológicos positivos y biopsia de intestino delgado con enteropatía grave), mientras que 47 (21 varones, 26 mujeres, mediana de edad 4.2 años, 1.1 a 10.3 años) se estudiaron cuando se encontraban bajo la dieta libre de gluten por al menos 3 meses. Para la comparación se incluyó un grupo control que consistió en 42 niños sanos (23 varones, 19 mujeres, mediana de edad 3 años, 0.25 a 5.75 años) que consumían una dieta normal con contenido de gluten y no mostraban signos de desnutrición. Los grupos no fueron similares en cuanto a edad y sexo. Ningún participante había sido tratado con antibióticos dentro de los 3 meses previos a la recolección de las muestras de materia fecal. En los niños evaluados al momento de presentación, las muestras de materia fecal se obtuvieron antes del comienzo de la dieta libre de gluten, mientras que en aquellos con EC y dieta libre de gluten se recolectaron en 1 a 4 ocasiones dentro de un intervalo de 3 meses en un período de un año sin cambios dietarios. El estado funcional de la microflora intestinal se evaluó mediante el análisis de los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) en las muestras de materia fecal por cromatografía líquido-gaseosa. Se analizaron los siguientes AGCC: ácido acético, ácido propiónico, ácido *i*-butírico, ácido *n*-butírico, ácido *i*-valérico, ácido *n*-valérico, ácido *i*-caproico y ácido *n*-caproico.

La evaluación estadística se realizó mediante la prueba de la *t* de Student. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$. La correlación entre los ácidos *i*-butírico e *i*-valérico en cada grupo se evaluó por medio del coeficiente r^2 de correlación de Spearman. Un coeficiente r^2 superior a 0.70 se consideró una correlación significativa, y por encima de 0.90, una correlación muy significativa.

Resultados

Se observaron niveles sustancialmente más altos de ácido acético, ácido *i*-butírico y ácido *i*-valérico, así como de los AGCC totales en los niños con EC antes y después del tratamiento con la dieta libre de gluten en comparación con el grupo control. El contenido de ácido propiónico y ácido *n*-valérico difirió significativamente entre los niños con EC bajo dieta libre de gluten y el grupo control. No se observó una diferencia significativa en los AGCC entre los niños con EC con dieta libre de gluten y sin ella. Además, el patrón de AGCC no difirió significativamente en los pacientes con EC menores de 6 años comparados con aquellos entre 6 y 10 años. La correlación entre los ácidos *i*-butírico e *i*-valérico fue muy significativa tanto en los niños sanos y en aquellos con EC con dieta libre de gluten o sin ella ($r^2 = 0.9296$).

Discusión y conclusión

Según los autores, la presencia de AGCC de cadena más larga (ácidos valérico y caproico) representa un proceso anabólico efectuado bajo condiciones anaeróbicas. Los principales representantes (ácidos acético, propiónico y *n*-butírico) son los productos finales de la degradación intestinal de los carbohidratos y reflejan los procesos catabólicos acrecentados por una presencia limitada de oxígeno. Los ácidos ramificados (isoformas) son productos metabólicos del clivaje de proteínas y lípidos. Para el huésped, los AGCC representan principalmente una fuente de energía importante para los colonocitos; en especial, el ácido butírico incrementa la cinética de los enterocitos. De este modo, los AGCC sirven como reserva nutricional para la mucosa intestinal; también son importantes para la regulación de la motilidad intestinal y actúan como antidiarreicos. Además, pueden proteger contra ciertos microorganismos patogénicos intestinales. Los principales hallazgos de este estudio, señalan los autores, fueron los niveles significativamente más altos de ácido acético, ácido *i*-butírico, ácido *i*-valérico y de la cantidad total de AGCC en los pacientes con EC en comparación con el grupo control. Debe destacarse que esta diferencia se mantuvo después de la dieta libre en gluten.

Según los expertos, no fue informado previamente el hallazgo de que los niños con EC, independientemente del tratamiento con dieta, presentan un perfil fecal alterado de AGCC, en comparación con el grupo control. Los resultados muestran diferencias en la actividad metabólica intestinal entre los pacientes con EC y el grupo control, lo cual indica que parte del clivaje de los carbohidratos y las proteínas tiene lugar en el intestino delgado, que es el sitio principal de localización de la enteropatía en la EC, y esto puede deberse a la alteración en la composición de la flora bacteriana en el intestino delgado. Alternativamente, un pasaje rápido al intestino delgado o una disminución de la actividad metabólica causada por la enteropatía del intestino delgado proximal y la malabsorción en los pacientes con EC no tratada puede provocar una sobrecarga de nutrientes no digeridos en el intestino delgado distal y el colon. La hiperplasia de las criptas que se desarrolla en paralelo con la atrofia de las vellosidades indica un alto recambio celular en el intestino delgado. Las células son eliminadas y aumentan la cantidad de sustrato que produce AGCC ramificados. Es probable que la fuerte correlación entre los ácidos *i*-butírico e *i*-valérico la provoque el alto recambio intestinal que lleva a la síntesis de grandes cantidades de proteínas endógenas que se presentan en la flora intestinal.

El grupo control incluyó niños de hasta 6 años, mientras que el grupo con EC alcanzó los 10 años; sin embargo, no se observó una diferencia significativa en el patrón de AGCC entre los niños de menor y mayor edad con EC.

Existe poca información bibliográfica respecto de la flora intestinal en pacientes con EC que pueda utilizarse como comparación. No obstante, hay algunas pruebas acerca de la participación de factores microbianos en la patogénesis de la enfermedad. Por lo general, un período de gastroenteritis precede la EC en niños. Algunos investigadores sugirieron que esta enfermedad puede desencadenarse en individuos genéticamente predispuestos expuestos a la infección por adenovirus intestinal 12 mediante una reacción cruzada entre la gliadina y la proteína del adenovirus 12 a nivel de la interacción con el receptor de células T. El hallazgo en otro estudio de bacterias con forma de bastoncitos en los pacientes con diagnóstico reciente de EC y aquellos en remisión llevó a la hipótesis de que la alteración en la glicosilación en la mucosa en algunos pacientes celíacos resultó en un cambio en la flora bacteriana que, a su vez, pudo ocasionar una diferencia funcional en el intestino. Sin embargo, también se observó que los microorganismos pueden influir sobre la glicosilación en la mucosa intestinal. No hay certezas acerca de si es la alteración en la glicosilación *per se* en la EC o en la flora bacteriana lo que causa los cambios en la glicosilación.

En conclusión, se observó una diferencia en la actividad metabólica de la flora microbiana intestinal en niños con EC en comparación con el grupo control. El hallazgo de un patrón diferente en

algunos AGCC en los pacientes con EC en el momento de presentación de la enfermedad y durante el tratamiento con la dieta libre de gluten indica que es un fenómeno genuino de la EC no influido por la dieta, la inflamación o la respuesta autoinmune del paciente. Estos resultados pueden ayudar a dilucidar la patogénesis de la EC.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué diferencias se encontraron en la cantidades totales de ácidos grasos de cadena corta en materia fecal en los pacientes con enfermedad celíaca, independientemente del tratamiento con dieta libre de gluten, en comparación con el grupo control?

- A. Aumento significativo.**
- B. Disminución significativa.**
- C. Disminución no significativa.**
- D. Aumento no significativo.**

Respuesta Correcta

● LAS ESTATINAS RESULTAN INOCUAS EN PACIENTES CON INFECCION POR VHC

Flagstaff, EE.UU.

Los autores analizan retrospectivamente los probables efectos adversos de las estatinas en los pacientes infectados por el virus de la hepatitis C.

American Journal of Cardiology 96(9):1278-1279, Nov 2005

Autores:

Gibson K

Institución/es participante/s en la investigación:

Flagstaff Medical Center

Título original:

Experience with Statin Use in Patients with Chronic Hepatitis C Infection

Título en castellano:

Experiencia con el Uso de Estatinas en Pacientes con Infección Crónica por Hepatitis C

Algo menos del 2% de la población estadounidense se halla infectada por el virus de la hepatitis C (VHC), y es previsible que una gran proporción de estos individuos presente hipercolesterolemia que requiera tratamiento con estatinas. Como no existía información acerca de si estas drogas resultarían perjudiciales en tal situación, en especial en lo que concierne a la función hepática, los autores de este estudio llevaron a cabo una revisión de los registros de aquellos pacientes con infección por VHC que recibían tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, en búsqueda de una posible asociación entre este esquema y una eventual elevación de los niveles de enzimas hepáticas. Se revisaron los datos de todos los pacientes con infección por VHC excepto aquellos con diagnóstico de coma hepático y se incluyeron inicialmente sólo quienes recibían estatinas. Se consignó el tipo de estatina utilizada, la última dosis y los niveles basales, máximos y más recientes de transaminasas. Se determinó el ARN del VHC por reacción en cadena de la polimerasa y se registró cualquier

tratamiento antiviral que se hubiese prescrito. También fueron evaluados los registros de los pacientes que no recibían estatinas para documentar eventuales prescripciones previas y potenciales suspensiones a causa de efectos adversos.

Se identificaron 219 pacientes con diagnóstico de infección por VHC, de los cuales 17 (todos varones con una media de edad de 58 ± 9 años) recibían simvastatina (última dosis: 23 ± 18 mg/d). Nueve sujetos habían recibido lovastatina antes de haber sido rotados al tratamiento actual. De los 17 pacientes 2 habían recibido interferón y ribavirina junto con la estatina y 1 antes de que le fuera prescrita.

En 8 pacientes se disponía de los valores basales de las enzimas hepáticas y 5 de ellos habían experimentado una elevación de los niveles de transaminasas durante el tratamiento con estatinas. El mayor incremento observado fue de 1.5 veces el límite superior normal.

De los pacientes con infección por el VHC, 202 no recibían estatinas al momento de la evaluación y no existía documentación de que lo hubieran hecho previamente.

Los autores afirman que, según su experiencia, el empleo de estatinas en los pacientes con infección por VHC no se asocia con mayores cambios funcionales hepáticos, y destacan que deberían efectuarse más estudios en esta área para corroborar tales hallazgos.