



Volumen 9, Número 6, Diciembre 2006

Resúmenes SIIC

● LA HIPERTENSION INTRAABDOMINAL ES FACTOR PRONOSTICO EN LA PANCREATITIS AGUDA GRAVE

Riga, Letonia

La presencia de hipertensión intraabdominal sostenida en un grupo de pacientes con pancreatitis aguda grave se relacionó con mayor incidencia de disfunciones orgánicas y mortalidad, lo que sugiere la importancia de su evaluación de rutina en esta población.

HPB 8(3): 227-232, Jun 2006

Autores:

Pupelis G, Plaudis H, Snippe K, Rudakovska M

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Surgery, Clinical Hospital "Gailezers"

Título original:

Increased Intra-Abdominal Pressure: Is it of any Consequence in Severe Acute Pancreatitis?

Título en castellano:

Hipertensión Intraabdominal: ¿Tiene Consecuencias en la Pancreatitis Aguda Grave?

Introducción

En los pacientes con traumatismo abdominal o con enfermedades abdominales agudas, la presencia de hipertensión intraabdominal determina la aparición de un síndrome compartimental que agrava el pronóstico al promover disfunciones orgánicas. En estos casos es necesario medir la presión intraabdominal en forma rutinaria y, en caso de detectar hipertensión, actuar en consecuencia (la mayoría de las veces mediante laparotomía de emergencia para descomprimir la cavidad).

Los pacientes con pancreatitis aguda grave suelen presentar hipertensión intraabdominal aunque no hay trabajos que estudien la utilidad de su medición rutinaria. El propósito del presente estudio consistió en evaluar si el incremento de la presión afecta el curso clínico de la enfermedad e investigar si existe correlación entre los cambios dinámicos en la presión intraabdominal y el grado de disfunción orgánica.

Materiales y métodos

Se analizaron en forma retrospectiva todos los pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda grave (de acuerdo con los criterios de Atlanta 1992) atendidos entre el año 2000 y 2004. Las fallas orgánicas se analizaron con base en los criterios del consenso americano de 1991. El puntaje SOFA se efectuó en forma diaria. La presión intraabdominal fue medida en forma indirecta a través de una sonda colocada en la vejiga y los pacientes fueron divididos en 2 grupos de acuerdo a si su valor era mayor o menor de 25 cm/H₂O. La comparación estadística se realizó mediante la prueba de la *t* de muestras pareadas.

Resultados

Sesenta y cinco pacientes, con un puntaje APACHE II promedio de 6.44, formaron parte del estudio. Sesenta y un participantes presentaron disfunción multiorgánica, 41 elevación de la presión intraabdominal por debajo de 25 cm/H₂O (promedio 17.24) y 24 mostraron valores por encima de esta cifra (promedio 39.25). Este último grupo de sujetos manifestó una tendencia a presentar un puntaje SOFA superior y un mayor número de disfunciones orgánicas (sobre todo, un incremento significativo de la disfunción pulmonar). En todos los pacientes que requirieron diálisis (n = 25), la presión fue significativamente mayor. Del total de participantes evaluados, 6 fallecieron, lo que determinó una mortalidad total de 9.2%. Todos los pacientes fallecidos pertenecieron al grupo con presión intraabdominal superior a 25 cm/H₂O. En general, la mortalidad se asoció con 2 factores: la práctica de intervenciones quirúrgicas precoces y niveles sostenidos de presión intraabdominal por encima de 25.

Discusión

Según los autores, el presente trabajo demostró que los pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda grave que presentaban hipertensión intraabdominal sostenida en niveles mayores de 25 cm/H₂O tenían peor evolución clínica. Además, sugieren que la prevención de este trastorno debe ser un objetivo relevante en el tratamiento de la pancreatitis aguda grave con el fin de disminuir la incidencia de disfunciones orgánicas. También consideran que, cuando se diagnostica hipertensión intraabdominal, debe revisarse el tratamiento y agotar todos los medios (por ejemplo, con hemodilución isovolémica o diálisis) para evitar intervenciones quirúrgicas precoces que, en esta población, se asocian con mayor mortalidad.

Conclusión

Los expertos afirman que la presencia de hipertensión intraabdominal en pacientes con pancreatitis aguda grave estaría asociada con disfunción multiorgánica y obligaría a replantear conductas terapéuticas.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué factores se asocian en forma estrecha con la mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda grave?

- A. La presencia de distrés respiratorio agudo.**
- B. La presencia de insuficiencia renal.**
- C. La presencia de hemorragia digestiva.**
- D. La presencia de hipertensión intraabdominal > 25cm/H₂O en forma sostenida e intervenciones quirúrgicas precoces.**

Respuesta Correcta

ANALIZAN EL DESAFIO DIAGNOSTICO QUE REPRESENTA EL GLUCAGONOMA

México, México

El diagnóstico de glucagonoma plantea dificultades debido no sólo a las presentaciones inusuales o a la falta de sospecha clínica, sino también a la ausencia de algunas de las características del síndrome por glucagonoma.

Endocrine Practice 12(4):422-426, Jul 2006

Autores:

Cruz Bautista I, Lerman I, Orozco Topete R

Título original:

Diagnostic Challenge of Glucagonoma: Case Report and Literature Review

Título en castellano:

Desafío Diagnóstico de Glucagonoma: Informe de un Caso y Revisión Bibliográfica

Introducción

Los glucagonomas son tumores raros de las células alfa de los islotes pancreáticos. Constituyen la tercera causa más frecuente de tumores neuroendocrinos después de los insulinomas y gastrinomas y, a menudo, son malignos al momento del diagnóstico. Ocasionalmente pueden ser parte del síndrome de neoplasias endocrinas múltiples tipo 1 o enfermedad de Von Hippel-Lindau. La prevalencia es similar en hombres y mujeres y es más frecuente en la sexta década de la vida. Al menos el 50% de los glucagonomas se asocian con lesiones metastásicas al momento del diagnóstico.

La historia natural de este tipo de tumores no es bien conocida, pero la detección temprana es importante dado el curso maligno de la enfermedad. Con frecuencia, el diagnóstico constituye un desafío debido a que algunos pacientes no reúnen las características del síndrome por glucagonoma: hiperglucemia leve, manifestaciones cutáneas de eritema necrolítico migrante e hipoproteinemia relacionada con la desnutrición. Los signos clínicos y los síntomas comprenden: pérdida de peso, anemia, estomatitis, enfermedad tromboembólica, trastornos gastrointestinales y neuropsiquiátricos, oncosquisis y dispareunia.

El objetivo de este artículo fue plantear las dificultades diagnósticas de glucagonoma mediante la presentación de un caso clínico. Asimismo, se procedió a una revisión bibliográfica.

Caso clínico

Se presenta el caso de un hombre de 54 años previamente sano, sin antecedentes relevantes personales o familiares de enfermedades endocrinas, que consultó por estomatitis recurrente dolorosa de 5 años de duración y glositis de causa desconocida. Durante los últimos dos años, tuvo una pérdida de peso de 11.5 kg, con la consiguiente desnutrición. Concomitantemente, presentó máculas pruriginosas recurrentes en el cuero cabelludo y máculas eritematosas en la región escrotal y el periné que gradualmente migraron a las extremidades distales y se volvieron bullosas y dolorosas. Las lesiones cutáneas mostraban ruptura espontánea y curaban con áreas residuales de hiperpigmentación. En ocasiones estas lesiones presentaron sobreinfecciones bacterianas o fúngicas que se trataron adecuadamente. Se diagnosticó psoriasis por las características clínicas e histopatológicas después de la evaluación por diversos dermatólogos. El paciente recibió numerosos tratamientos sin resultado, como complementos vitamínicos, coriodermina (un factor derivado de la placenta que inhibe los episodios de psoriasis mediante la regulación de la tasa de reproducción de las células epidérmicas) y ozonoterapia.

Un dermatólogo derivó al paciente a la institución donde ejercen los autores, con un diagnóstico presuntivo de eritema necrolítico migrante. El examen físico mostró glositis, estomatitis y lengua geográfica; máculas anulares eritematosas, vesículas y erosiones que comprometían el área

perineal y las extremidades distales y edema bilateral en las piernas no doloroso (la ecografía Doppler demostró trombosis venosa profunda, distal y bilateral). En cuanto a los datos de laboratorio, la glucemia fue de 94 mg/dl, la albúmina de 3 g/dl, la hemoglobina de 12.3 g/dl y la eritrosedimentación de 22 mm en 1 hora. Los resultados de las pruebas bioquímicas, hematológicas, hepáticas y renales fueron normales. Entre los diagnósticos diferenciales de las lesiones cutáneas se incluyó el glucagonoma. El nivel sérico de glucagón en ayunas fue de 490 pg/ml (46-186 pg/ml) y las concentraciones séricas de polipéptido intestinal vasoactivo, polipéptido pancreático, corticotrofina e insulina fueron normales. La ecografía, la tomografía computarizada y la resonancia magnética nuclear de la región abdominal mostraron un tumor localizado en el páncreas distal. No se observaron metástasis hepáticas.

El paciente fue sometido a una pancreatectomía distal con remoción completa del tumor y esplenectomía. La neoplasia de 5 x 6.8 cm presentó bordes bien definidos y un color rosado a canela, característico de los tumores neuroendocrinos. Las características microscópicas mostraron un tumor con un patrón de crecimiento trabecular y sólido y abundantes vasos sanguíneos. Las células monótonas presentaron núcleos redondeados y cromatina granular y fueron inmunorreactivas al glucagón. Las manifestaciones dermatológicas desaparecieron completamente después de dos días de la cirugía. El paciente fue dado de alta luego de 5 días de terapia anticoagulante, una dieta hiperproteica y la administración de complementos vitamínicos y de zinc. Se produjo una resolución completa de todos los síntomas y los niveles de glucagón retornaron a los valores normales (47 pg/ml).

Discusión

Comentan los autores que, como se demuestra con el caso presentado, el diagnóstico de glucagonoma constituye un desafío clínico. El paciente presentado reunió la mayoría de las características del síndrome de glucagonoma excepto la diabetes o hiperglucemia leve (encontrada en el 75% de los casos) y la diarrea causada por la hipersecreción de gastrina, polipéptido intestinal vasoactivo o serotonina. Al igual que lo ocurrido en otros casos similares, el paciente fue sometido a diversos tratamientos sin resultados satisfactorios y a diagnósticos erróneos como el de psoriasis.

En la mayoría de los enfermos con glucagonoma las características clínicas e histológicas de las lesiones cutáneas avalan el diagnóstico de eritema necrolítico migrante, especialmente con el clásico patrón de lesiones periorificiales o acrales recurrentes y distribución anular y migrante. Las manifestaciones mucocutáneas (como en el caso presentado) pueden preceder el diagnóstico de la neoplasia pancreática por varios años. Después de la remoción del tumor, las alteraciones clínicas (especialmente la glositis, la estomatitis y el eritema necrolítico migrante) tienden a desaparecer, probablemente como consecuencia de la reducción de los niveles plasmáticos de glucagón. Una respuesta clínica similar se observó después de la administración del antagonista del glucagón. El eritema necrolítico migrante es un trastorno cutáneo raro que consiste en áreas de eritema migrante, que se localizan principalmente en las ingles, extremidades, muslos, nalgas y periné, con formación de ampollas y curación con hiperpigmentación residual. Comúnmente se encuentran queilitis angular, glositis y estomatitis. Se cree que el trastorno cutáneo es debido a la hipoaminoacidemia secundaria (especialmente deficiencia de histidina y triptofano) y desnutrición, que lleva a la depleción de proteínas epidérmicas y necrólisis.

Histológicamente, las lesiones se caracterizan por paraqueratosis con pérdida de la capa granular, necrosis y separación de la epidermis superficial con vacuolización de los queratinocitos, queratinocitos disqueratósicos y neutrófilos en la epidermis superficial. Los diagnósticos diferenciales comprenden: psoriasis, eritema necrolítico acral asociado con infección por el virus de la hepatitis C, seudoglucagonoma asociado con malabsorción intestinal (enfermedad celíaca), cirrosis, enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis, lesiones malignas, acrodermatitis enteropática, deficiencia de ácidos grasos esenciales, lupus eritematoso crónico anular, farmacodermias, dermatitis de contacto y otros síndromes de deficiencias nutricionales como deficiencias vitamínicas y minerales (vitaminas B₃, B₂, B₆ y zinc). Los métodos de diagnóstico por imágenes como ecografía, tomografía computarizada, resonancia magnética nuclear, angiografía, ecografía endoscópica y centellograma para receptores de somatostatina son útiles para establecer la localización del tumor y la exclusión de compromiso metastásico.

Debido a la poca frecuencia de los glucagonomas, no se ha establecido la sensibilidad y especificidad de los métodos de diagnóstico por imágenes. Los glucagonomas generalmente

metastatizan en el hígado, ganglios linfáticos regionales y hueso. En los casos de metástasis, la quimioembolización puede ser útil para controlar los síntomas. La potencia antiproliferativa de la somatostatina y sus análogos en modelos tumorales experimentales promovió su utilización en pacientes con tumores endocrinos metastásicos que no responden a los protocolos quimioterapéuticos convencionales. El caso presentado no tenía enfermedad metastásica, aunque es necesario un seguimiento estricto.

En conclusión, el diagnóstico de glucagonoma con frecuencia es tardío. Las demoras diagnósticas se deben no sólo a las presentaciones inusuales o a la falta de sospecha clínica, sino también a la ausencia de algunas de las características del síndrome por glucagonoma. Los médicos deben estar alertas a las manifestaciones iniciales inusuales de este tipo de tumor y a la posibilidad de que no se presente el espectro completo de características del síndrome por glucagonoma.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuáles son las características principales del síndrome por glucagonoma?

- A. **Hiper glucemia leve, eritema necrolítico migrante, hipoproteinemia relacionada con la desnutrición.**
- B. **Hiper glucemia leve, obesidad, dispareunia.**
- C. **Eritema necrolítico migrante, hiper glucemia, obesidad.**
- D. **Trastornos neuropsiquiátricos, hipoglucemia, desnutrición.**

[Respuesta Correcta](#)

● LA EDAD AVANZADA NO IMPIDE LOS TRATAMIENTOS INTENSIVOS PARA EL CANCER DE PANCREAS

Onomichi, Japón

Si el cáncer de páncreas se encuentra en etapa de curación es posible planear cirugía radical aun en pacientes de edad avanzada; también pueden aplicarse esquemas de poliquimioterapia con fluorouracilo o paclitaxel si el estado general lo permite. En otros casos, los cuadros obstructivos derivados del crecimiento tumoral o el dolor terebrante que la neoplasia provoca se tratan en forma paliativa.

Drugs & Aging 23(5):403-410, 2006

Autores:

Hanada K, Hino F, Amano H

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Gastroenterology, Onomichi General Hospital

Título original:

Current Treatment Strategies for Pancreatic Cancer in the Elderly

Título en castellano:

Estrategias Terapéuticas Actuales para el Tratamiento del Cáncer de Páncreas en Ancianos

Introducción

Las estadísticas recientes han demostrado que el cáncer de páncreas (CP) es una de las neoplasias humanas de mayor mortalidad en Japón y en los países occidentales. La incidencia de la enfermedad aumenta con la edad, por lo que es más frecuente en personas mayores de 70 años.

Como el páncreas se encuentra en una ubicación relativamente inaccesible del abdomen, es difícil de diagnosticar un cáncer que lo afecte mientras transcurre una etapa temprana de su evolución. Aproximadamente el 85% de los pacientes se presenta con enfermedad localmente avanzada o ya diseminada. En Japón, el CP es la quinta causa de mortalidad por cáncer después del pulmonar, gástrico, colónico y mamario.

En los EE.UU. sólo el 13% de todos los pacientes con CP reciben el diagnóstico antes de los 60 años; en cambio, casi la mitad son reconocidos como pacientes afectados por esta enfermedad después de los 75 años. En la actualidad, a pesar de que la cirugía ofrece las mejores oportunidades para aumentar la tasa de supervivencia, muchos ancianos presentan comorbilidades asociadas que aumentan el riesgo de complicaciones. Se ha informado que de los individuos menores de 55 años, el 22.5% pudo ser operado; en cambio, en el grupo de 70 a 74 años lo fue el 13.5% y sólo se realizó la intervención quirúrgica en 6.3% de los mayores de 80 años. Asimismo, en los ancianos es menos probable que pueda suministrarse quimioterapia, como sí puede hacerse en pacientes de menor edad.

Lamentablemente, a pesar de que muchos de los portadores de CP son ancianos, son pocos los datos disponibles sobre la enfermedad en este grupo de edad. Por ello, los autores se propusieron comentar las estrategias terapéuticas para el CP en personas de edad avanzada.

Diagnóstico y estadificación

Varias comunicaciones informan sobre la menor probabilidad de que se logre estadificar el CP en pacientes ancianos en comparación con los individuos más jóvenes, a pesar de lo cual los primeros tienen peor supervivencia a los 5 años respecto de los últimos; esto puede ser el resultado del tratamiento menos intensivo en los mayores y de la mortalidad debida a comorbilidades.

Como recurso de primera línea para detectar CP se recomienda emplear la ecografía transabdominal, en especial en ancianos con dolor del abdomen superior o ictericia. Se ha informado que la sensibilidad del procedimiento para esta enfermedad varía entre 44% y 89% y que la ecografía periódica es útil para detectar carcinomas de páncreas menores de 1 cm.

Recientemente, la ecografía con resolución por contraste ha demostrado ser de utilidad. La ecoendoscopia se emplea desde hace 20 años con la intención de superar las dificultades de la ecografía transabdominal. La precisión de aquella para establecer el estadio de un tumor es de 70% a 90%. La punción por biopsia aspirativa con guía de ecoendoscopia es un procedimiento seguro para obtener el diagnóstico, aun en ancianos.

La tomografía computarizada (TC) también se recomienda como procedimiento inicial en pacientes con sospecha de CP. La TC dinámica helicoidal con cortes finos de abdomen y pelvis es el estudio más importante para estadificar y observar las relaciones entre el tumor y las estructuras anatómicas cercanas. La resonancia magnética es tan sensible como la TC para detectar CP, aunque se la reserva para descubrir tumores pequeños que no deforman el páncreas y para tumores presumiblemente ubicados en la cabeza, sin masa que pueda observarse en la TC. Recientemente, se ha propuesto la colangiopancreatografía por resonancia magnética, por ser tan efectiva como la ecografía para la detección de esta neoplasia. Las imágenes que se logran mediante tomografía por emisión de positrones también sirven para pesquisa de CP. La colangiopancreatografía retrógrada se emplea para obtener imágenes de los conductos biliares y pancreáticos. La sensibilidad y especificidad del procedimiento es de 74% y 94%, respectivamente. Se ha informado de la posibilidad de obtener muestras citológicas por escobillado del conducto pancreático realizado a través de la cánula llevada por el endoscopio.

Varios hechos biológicos están involucrados en la patogénesis del CP, como la expresión del *p53*, gen supresor de tumores: se ha informado que el aumento de la expresión está asociado con pronóstico adverso y la edad avanzada de los pacientes portadores, independientemente del estadio.

En relación con los hallazgos radiológicos y endoscópicos, los pacientes mayores deberían ser divididos en 3 grupos: aquellos que presentan tumores resecables, lesiones localmente avanzadas y metástasis a distancia. El plan terapéutico para cada paciente anciano debe tener en cuenta su estado general.

Estrategias terapéuticas

Enfermedad resecable

Se define como tal al CP sin evidencia del compromiso de la arteria mesentérica superior ni del

tronco celíaco, con permeabilidad de la confluencia venosa entre la mesentérica superior y la porta, sin la presencia de metástasis a distancia. La única estrategia curativa reside en la resección quirúrgica; sin embargo, menos del 20% de los casos son resecables. La mortalidad de la duodenopancreatectomía (DPM) ha disminuido, a juzgar por los informes de centros que refieren cifras menores del 5%. Los pacientes mayores de 75 años requerirán terapia intensiva con mayor probabilidad que los más jóvenes, debido a complicaciones cardíacas y compromiso nutricional generados por la resección. La localización predominante de los tumores resecables es la cabeza y la región periampular; para estos casos, la DPM estándar o con preservación del píloro son las operaciones electivas, independientemente de la edad de los pacientes. Un estudio reciente de un único centro evaluó si la edad fue un factor de morbilidad y mortalidad significativo en pacientes sometidos a DPM: si los 70 años se emplean como línea de corte, no se encontró diferencia entre pacientes menores y aquellos que superaban esta edad, siempre que se tomen en consideración las comorbilidades, el empleo de antibióticos preoperatorios, la pérdida de sangre durante el acto quirúrgico o la duración de la estadía hospitalaria. Tampoco se encontró diferencia significativa en la tasa de complicaciones y no se produjeron muertes en pacientes mayores de 70 años. Otras series tampoco demostraron diferencias en cuanto a mortalidad, morbilidad y pérdidas de sangre, a pesar de que la línea de corte fueron los 80 años en lugar de los 70. En cambio, sí predicen una mayor supervivencia que la operación haya sido radical o no y que los ganglios hayan estado comprometidos o no por la neoplasia.

Con frecuencia se suministra radioterapia o quimioterapia posoperatorias con la intención de prolongar la supervivencia. Los regímenes de monoterapia con fluorouracilo o poliquimioterapia con esta misma droga con el agregado de gemcitabina resultaron ser mejores que la observación sola en ensayos de terapia adyuvante; sin embargo, los datos disponibles no son suficientes para concluir acerca de la tolerancia y los beneficios de la quimioterapia y la radioterapia en pacientes ancianos.

Enfermedad irreseccable o localmente avanzada

La enfermedad localmente avanzada se define como aquella en que el tumor incluye una estructura vascular como la arteria mesentérica superior, el tronco celíaco o la confluencia venosa entre la porta y la mesentérica. La terapia estándar para el carcinoma irreseccable o localmente avanzado reside en la combinación de radioterapia con poliquimioterapia que contenga fluorouracilo. De esta manera, se lograron supervivencias cuya duración duplicó a la de la radioterapia aislada.

Los agentes radiosensibilizantes se emplean junto con la radioterapia con el objeto de mejorar los resultados del fluorouracilo. El empleo de gemcitabina permitió beneficios clínicos al 55% de los pacientes. Lamentablemente existen pocos datos sobre pacientes ancianos, porque son considerados de alto riesgo para quimioterapia y radioterapia debido a que las disfunciones hepática y renal reducen el metabolismo y la excreción de las drogas. Sin embargo, en la práctica, los resultados indican que después de una cuidadosa selección de los pacientes, la combinación de quimioterapia con radioterapia puede ser una buena opción terapéutica para pacientes ancianos portadores de CP avanzado. El paclitaxel es otro agente radiosensibilizante mediante el que se han obtenido 33% de respuestas parciales y 39% de estabilidad en la enfermedad.

Cáncer con metástasis

En esta etapa aparece el debilitamiento progresivo, con dolores intensos, anorexia, caquexia, pérdida de peso y ascitis. También pueden observarse episodios de tromboembolismo o estrechamientos gastrointestinales y de las vías biliares. A ello suele agregarse ascitis por carcinomatosis peritoneal y trastornos de la motilidad intestinal.

Debido a que en esta etapa la quimioterapia no cura, debe evaluarse con cuidado si los beneficios paliativos de las drogas superan los efectos tóxicos involucrados en el tratamiento. El empleo de gemcitabina parece haber mejorado los resultados obtenidos hasta el momento con fluorouracilo; así, se logró 23% de mejorías con la primera y sólo 4.8% con el último. Otro aporte terapéutico ha sido la infusión intraarterial, que resultó útil para el tumor primario y las metástasis hepáticas.

Paliación

Una situación que complica la evolución de los pacientes mayores es la ictericia obstructiva. Además, esta población suele presentar insuficiencia hepática, anorexia, náuseas y desnutrición.

Las obstrucciones pueden tratarse eficazmente con *stents*, en especial los metálicos cubiertos y expandibles, porque impiden el crecimiento del tumor dentro de la luz con la consiguiente recidiva de la oclusión. Los carcinomas periampulares pueden derivar en hipertensión portal y, a su vez, en ascitis y várices esofágicas. Los *stents* expandibles colocados dentro de la porta por maniobras percutáneas transhepáticas son útiles para relevar los síntomas derivados de la hipertensión venosa en el territorio de la porta.

Alivio del dolor

Se pueden emplear opioides por vía oral o transdérmica. También se puede realizar el bloqueo del plexo celíaco en forma quirúrgica, percutánea bajo guía fluoroscópica o a través de ecoendoscopia.

Tendencias futuras

En la patogenia del CP intervienen las mutaciones del gen *p53* y el oncogén *K-ras*, además de otros defectos moleculares. Cuando se identifican los blancos moleculares se pueden emplear agentes específicos dirigidos a ellos, con la intención de mejorar el control del crecimiento tumoral. Recientemente se ha empleado el cetuximab –un anticuerpo monoclonal que bloquea el receptor del factor de crecimiento epidérmico–, el gefitinib –un inhibidor de la tirosinquinasa– y el semaxanib –un inhibidor de la tirosinquinasa del factor de crecimiento vascular endotelial–, entre otros, pero no existe información específica sobre los resultados en pacientes mayores.

Conclusiones

La resección quirúrgica puede realizarse con seguridad en individuos mayores, en centros que atienden gran cantidad de pacientes. La quimioterapia con radioterapia concurrente también puede considerarse un tratamiento a aplicar en este grupo de edad. La supervivencia a largo plazo puede incrementarse con estos tratamientos en pacientes ancianos cuya enfermedad se encuentra localmente avanzada o es irreseccable. Según los autores, las estrategias paliativas y los tratamientos nuevos pueden mejorar la supervivencia y la calidad de vida.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué tipo de droga es el cetuximab?

- A. Un antibiótico.**
- B. Un agente quimioterápico.**
- C. Un anticuerpo monoclonal.**
- D. Un reactivo para inmunomarcación.**

Respuesta Correcta

● MANIFESTACIONES CLINICAS Y EVOLUCION DE PACIENTES CON SOMATOSTATINOMAS

París, Francia

Los somatostatinomas son neoplasias raras de la región pancreaticoduodenal, de lento crecimiento, que pueden producir síntomas hormonales o síntomas por efecto de masa ocupante.

Endocrine Practice 12(4):394-400, Jul 2006

Autores:

Moayedoddin B, Booya F, Wermers RA

Institución/es participante/s en la investigación:

University of Paris

Título original:

Spectrum of Malignant Somatostatin-Producing Neuroendocrine Tumors

Título en castellano:

Espectro de Tumores Neuroendocrinos Malignos Productores de Somatostatina

Introducción

Los somatostatinomas son neoplasias infrecuentes, de localización pancreaticoduodenal, que producen síntomas gastrointestinales, coledoclitiasis y diabetes. Las características clínicas y el pronóstico de estas neoplasias dependen del lugar de origen del tumor.

Los autores realizaron un estudio para evaluar las manifestaciones clínicas, de laboratorio y evolución de 11 pacientes con somatostatinomas evaluados durante 12 años y comparar los tumores de origen duodenal con los de origen pancreático.

Materiales y métodos

Los autores realizaron una búsqueda en los archivos y registros médicos de su institución, la Clínica Mayo, sobre tumores secretores de somatostatina o somatostatinomas durante un período de 12 años: entre 1990 y 2002. Además, investigaron datos de laboratorio respecto de la medición sérica de somatostatina en el mismo período.

Fueron incluidos los casos con documentación de tumor neuroendocrino con tinción inmunológica para somatostatina o niveles elevados de somatostatina en muestras de suero en ayunas sumado a pruebas patológicas de tumor neuroendocrino. El valor de referencia para somatostatina fue < 100 pg/ml.

Se revisaron las muestras histológicas y se prepararon nuevas muestras de bloques de parafina para evaluar hallazgos como los cuerpos de psamoma y se realizaron inmunotinciones para insulina, glucagón, polipéptido pancreático (PP), péptido intestinal vasoactivo (VIP), gastrina, cromogranina A, somatostatina y receptores de somatostatina (SRIF-R2A y SRIF-R5) para confirmar el diagnóstico inicial.

Resultados

Fueron incluidos 11 pacientes; en 9 de ellos el diagnóstico de somatostatinoma se realizó mediante inmunotinción del tumor y, en 2 de ellos, mediante elevación plasmática de somatostatina sumada a la presencia del tumor neuroendocrino.

Del total de pacientes, 9 eran de sexo masculino y la edad media al momento del diagnóstico era 45 años. Cinco de los tumores primarios eran de origen duodenal y 6, de origen pancreático. El tamaño de los tumores primarios oscilaba entre 2 y 6 cm. Presentaban cuerpos de psamoma 4 de 5 tumores duodenales pero ningún tumor pancreático. Del total de pacientes, 36% presentaban diabetes (DBT); 64%, coledoclitiasis, y 45%, esteatorrea. Uno de los somatostatinomas se asoció con neurofibromatosis.

Seis pacientes presentaron metástasis hepáticas, diez presentaron compromiso de ganglios linfáticos abdominales, y se observaron metástasis en pulmón, bazo y ovario en tres pacientes,

respectivamente.

Todos los pacientes con somatostatinomas pancreáticos presentaban lesiones metastásicas al momento del diagnóstico, en comparación con 40% de los pacientes con tumores duodenales. La inmunotinción pudo realizarse en muestras de 6 pacientes. En todos los casos se observó tinción positiva intensa para cromogranina A, y en 5 de 6, para somatostatina. En cuatro pacientes se observó tinción positiva para receptores de somatostatina: SRIF-R2A, SRIF-R5.

Todos los tumores duodenales eran somatostatinomas puros. No obstante, 3 de 6 tumores pancreáticos eran mixtos y presentaban tinción positiva para insulina, gastrina, glucagón y adrenocorticotrofina (ACTH).

Dos pacientes presentaron síndromes neuroendocrinos clásicos diferentes del síndrome de somatostatinoma. Dichos pacientes presentaban tumores pancreáticos secretores de varias hormonas. Se observó hipoglucemia en un paciente, típico de insulinoma. Otro paciente presentó el típico síndrome de Cushing de ACTH ectópica. Dos pacientes con tumores pancreáticos padecían DBT mellitus y en tres pacientes se observó hepatomegalia, pancreatitis y una masa abdominal, respectivamente.

Los somatostatinomas duodenales se manifestaron con síntomas asociados con efecto de masa: obstrucción duodenal (1 de 5 pacientes), dolor abdominal y pérdida de peso (2 de 5 pacientes) y diarrea (1 de 5 pacientes). Sólo uno de los pacientes con tumor duodenal presentó el clásico síndrome inhibitorio de somatostatinoma.

En seis pacientes se realizó el procedimiento de Whipple –pancreatoduodenectomía–; en tres pacientes, pancreatectomía distal; en tres, embolización o ligadura de la arteria hepática, y en uno, hepatectomía parcial. En la mayoría de los pacientes se empleó cirugía citorreductora y terapias adyuvantes. La muerte debida a cáncer se produjo en cuatro pacientes entre 1 y 8 años a partir del momento del diagnóstico (mediana 4.5 años). Los pacientes con somatostatinoma metastásico tuvieron una tasa de supervivencia a 5 años de 33%. No obstante, todos los pacientes sin metástasis (excepto uno), se encontraban con vida luego de 5 años.

En el último seguimiento, entre 8 y 10 años desde el diagnóstico, 2 pacientes estaban con vida, sin pruebas de la presencia de la enfermedad, así como tres estaban vivos pero tenían lesiones metastásicas hepáticas. No se halló asociación entre el tamaño del tumor primario y la aparición de metástasis. Sin embargo, Los tumores pancreáticos eran en general de mayor tamaño en comparación con los tumores duodenales y todos presentaban compromiso metastásico al momento del diagnóstico inicial.

Discusión

La clasificación de los tumores neuroendocrinos se basa en el síndrome clínico predominante o en su producto hormonal. Las hormonas pueden ser determinadas en la circulación periférica o en los tejidos mediante inmunotinción. Los tumores cuya producción hormonal predominante es la somatostatina se denominan somatostatinomas.

Los somatostatinomas se clasifican desde el punto de vista clínico en aquellos tumores que producen un síndrome endocrino característico (tumores funcionantes) y en tumores silentes, que no producen sintomatología asociada a la producción hormonal. Los síntomas que producen los tumores silentes se deben al efecto de masa: dolor abdominal, pérdida de peso, obstrucción duodenal e ictericia. Se denomina síndrome inhibitorio por somatostatinoma al producido por un tumor funcionalmente activo cuyo principal producto de secreción es la somatostatina. Puede demostrarse tinción para somatostatina en muestras tisulares provenientes del tracto gastrointestinal.

El estómago, el intestino delgado superior y el páncreas presentan las concentraciones más elevadas de somatostatina. La somatostatina inhibe la secreción endocrina y exocrina, la motilidad, el flujo sanguíneo y la absorción. Por ello, se denomina síndrome de inhibición el asociado con la secreción tumoral de somatostatina, que es el síndrome de neoplasias endocrinas pancreáticas funcional menos frecuente. En contraste, son más frecuentes el insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, vipoma y los tumores productores de ACTH.

Las manifestaciones clínicas iniciales de los somatostatinomas varían de acuerdo con la localización tumoral. Los pacientes con tumores pancreáticos suelen tener síntomas endocrinos y los pacientes con tumores duodenales presentan síntomas por efecto de masa ocupante. El tamaño tumoral puede ser considerable al momento del diagnóstico debido a que estos tumores son de crecimiento lento y tienen síntomas poco específicos. La mayoría de los pacientes del presente estudio

presentaban un tamaño tumoral > 2 cm y 2 pacientes, tumores grandes no resecables. El síndrome por somatostatinooma incluye las cinco características siguientes: DBT mellitus, coledocistitis y colangitis recurrente, esteatorrea y diarrea, hipoclorhidria/aclorhidria y pérdida de peso.

La DBT se produce por reducción de la secreción de insulina por somatostatina. Respecto de la coledocistitis, la somatostatina inhibe en forma directa la contracción vesicular inducida por colecistoquinina y podría reducir el flujo biliar y la secreción biliar, con el consiguiente incremento de la saturación de colesterol biliar.

La diarrea y la malabsorción se deben a la inhibición de las células enteroendocrinas productoras de colecistoquinina de la mucosa del intestino delgado proximal; la hipoclorhidria obedece a la inhibición de la secreción ácida gástrica. La pérdida de peso –entre 8 y 20 kg– es más frecuente en pacientes con tumores pancreáticos.

Los somatostatinoomas producen, además de somatostatina, otras hormonas como insulina, gastrina, VIP, glucagón, ACTH, calcitonina y PP. En el presente estudio, esto se observó sólo en los pacientes con tumores pancreáticos: un paciente presentó hipoglucemia por hipersecreción de insulina, y otro, síndrome de Cushing por hipersecreción de ACTH. Se observó similar frecuencia de presentación de tumores pancreáticos y duodenales.

Los somatostatinoomas duodenales se diferencian de los pancreáticos por la presencia en el examen histológico de cuerpos de psamoma y menor frecuencia de enfermedad metastásica a distancia. La evaluación histológica no predice la conducta biológica o las manifestaciones endocrinas de estos tumores. Las técnicas de inmunofluorescencia y enzimáticas permiten identificar hormonas específicas en las células neoplásicas. Indican malignidad la presencia de invasión local, extensión a ganglios regionales o metástasis.

La técnica quirúrgica empleada para estos tumores es la pancreaticoduodenectomía debido al importante tamaño tumoral (diámetro medio de 5 cm) y frecuente localización en la cabeza del páncreas. Para paliar el dolor y los síntomas hormonales por las metástasis hepáticas suele emplearse la embolización de la arteria hepática y en casos seleccionados puede realizarse hepatectomía parcial.

Las tasas de supervivencia a 5 años luego de la cirugía en los pacientes con somatostatinooma metastásico oscilan entre 30% y 60%. No obstante, los pacientes sin metástasis alcanzan tasas de 100%.

Conclusión

Los somatostatinoomas duodenales suelen secretar sólo somatostatina, mientras que los pancreáticos suelen secretar varias hormonas y asociarse con síndromes hormonales. Los duodenales –a diferencia de los pancreáticos– presentan cuerpos de psamoma y menor compromiso metastásico.

Autoevaluación de Lectura

Señale qué manifestaciones típicas incluye el síndrome por somatostatinooma:

- A. Diabetes mellitus.**
- B. Colelitiasis, esteatorrea y pérdida de peso.**
- C. Hipoclorhidria/aclorhidria.**
- D. Todas son correctas**

[Respuesta Correcta](#)

● ALGUNOS ASPECTOS DE LAS HEPATITIS B Y C EN LA POBLACION PEDIATRICA

Birmingham, Reino Unido

Las hepatitis B y C crónicas pediátricas son de difícil tratamiento. La evolución natural de la enfermedad puede llevar a fibrosis o cirrosis hepática, por lo que la terapia debería dirigirla un médico especialista.

Journal of the Royal Society of Medicine 99(7):353-357, Jul 2006

Autores:

Kelly D

Institución/es participante/s en la investigación:

The Liver Unit, Birmingham Children's Hospital

Título original:

Viral Hepatitis B and C in Children

Título en castellano:

Hepatitis B y C en los Niños

Las hepatitis B y C pueden observarse en la infancia, si bien la hepatitis B aguda es la más frecuente. Los daños que ambas pueden producir con los años es preocupante. La historia natural de la hepatitis B adquirida en la infancia continúa en debate. El 90% de los niños se recupera de la infección, mientras que el 1% puede evolucionar a hepatitis fulminante con necesidad de trasplante hepático. La fuente principal de contagio es la transmisión perinatal, que puede prevenirse con la vacunación, los controles prenatales y el tamizaje de los hemoderivados. La vacuna es efectiva en el 97% de los casos y su efecto dura 10 a 15 años. Los niños con hepatitis B crónica deben ser evaluados anualmente y tratados cuando corresponda. La respuesta actual al tratamiento es del 20% a 40% con interferón y es más activa en los niños que presentan aumento de las enzimas hepáticas o que adquirieron la enfermedad por transmisión horizontal. Sólo el 23% de los niños tratados con lamivudina realizarán la seroconversión.

La vía de contagio más frecuente de la hepatitis C es la transmisión vertical y varía entre el 2% y 12% de acuerdo con la carga viral materna. El amamantamiento no está contraindicado en las madres con bajos niveles de carga viral. El porcentaje de eliminación natural del virus de la hepatitis C (HCV) varía entre el 20% a 40% y es mayor en los niños infectados por vía parenteral que por vía perinatal. El tratamiento con interferón pegilado y ribavirina está indicado en los niños con hepatitis C persistente que muestran daño histológico en la biopsia hepática. La respuesta virológica sostenida es del 80% a 100% para los genotipos 2 y 3 y del 50% para el genotipo 1. La recurrencia sin esquema de profilaxis es del 100%.

Hepatitis B

El diagnóstico de la hepatitis B se realiza por la detección del antígeno de superficie (HBsAg). En la infección aguda se detectan anticuerpos anticore IgM y en la crónica, anticuerpos anticore IgG. El antígeno e (HBeAg) puede estar presente tanto en la infección crónica como en la aguda y la persistencia luego de los 6 meses indica altos niveles de replicación viral.

La vía perinatal es la principal vía de transmisión y las madres con HBeAg positivo tienen mayor infectividad, con 70% a 90% de riesgo de transmisión materno fetal, mientras que en las mujeres con anticuerpos anti-HBeAg el riesgo es menor. La transmisión puede prevenirse con vacunación y educación. Los hijos de madres con HBeAg⁺ deben ser tratados con inmunoglobulina al nacer y luego deben recibir 3 dosis de vacuna para hepatitis B en los 6 meses siguientes. Investigaciones recientes demostraron que la inmunidad persiste por 10 años luego de los cuales se requiere la administración de un refuerzo.

La historia natural depende de la vía de contagio. El índice de seroconversión es menor cuando la infección es adquirida por vía perinatal que por vía horizontal. En general, los niños se encuentran

asintomáticos y un 90% muestra evidencias de hepatitis crónica en la biopsia. No existe relación entre el nivel de elevación de las transaminasas y la gravedad de la hepatitis.

Tratamiento de la hepatitis B crónica

Los niños deben ser evaluados anualmente con serología para hepatitis B, carga viral del virus de la hepatitis B (HBV), hepatograma, coagulograma, alfa feto proteína y ecografía abdominal para demostrar seroconversión, progresión de la enfermedad hepática o la aparición de hepatocarcinoma. El tratamiento se indica en niños en los que el HBeAg persiste por más de 6 meses y se observa inflamación hepática (elevación de las transaminasas o biopsia hepática). Las opciones terapéuticas abarcan:

Interferón. Es una proteína natural que mejora la respuesta inmune, degrada el ARNm viral e inhibe la síntesis proteica viral. El consenso europeo recomienda la biopsia hepática antes y después del tratamiento con 5 M unidades por m² de interferón por vía subcutánea 3 veces por semana durante 6 meses. La eficacia de este agente es del 20% a 40% y es mayor en los pacientes que adquirieron la enfermedad por transmisión horizontal y muestran aumento de las transaminasas.

Lamivudina. Es un análogo nucleosídico de la pirimidina que previene la replicación viral del HBV en los hepatocitos infectados. Produce un descenso rápido de la carga viral del HBV en las 2 primeras semanas de tratamiento. El limitante principal de lamivudina es el alto índice de recaídas luego de finalizado el tratamiento y el riesgo de resistencia con los años.

Adefovir dipivoxil. Es un análogo de las purinas que inhibe la polimerasa del ADN viral. Tiene una baja tasa de seroconversión pero es útil en las cepas mutantes.

Existen otros análogos de nucleosídicos o nucleotídicos en investigación, como el famciclovir y el entecavir. El trasplante hepático es el tratamiento efectivo en la insuficiencia hepática aguda o crónica.

Hepatitis C

La gran diversidad genética que tiene el HCV permite evitar la vigilancia inmune que determina la infección crónica y la imposibilidad para realizar una vacuna efectiva. Existen 6 genotipos principales y varios subtipos según la región geográfica. El método de tamizaje más útil es la detección de anticuerpos IgG anti-HCV, si bien la carga viral determina la infectividad. En el inicio, la vía principal de contagio fue la parenteral pero, en la actualidad, es por consumo de drogas por vía endovenosa. En el Reino Unido, la vía principal de contagio es la parenteral. El mayor porcentaje de transmisión materno fetal se observa en madres con alta carga viral del HCV e infectadas por el VIH, que varía entre un 2% a 12%.

Los anticuerpos atraviesan la placenta pasivamente y se encontrarán en todos los recién nacidos hasta los 13 meses. Para diagnosticar infección activa se debe realizar la medición de la carga viral, que puede positivizarse en el primer o tercer mes. El amamantamiento es seguro en las madres con baja carga viral.

Historia natural de la hepatitis C

La infección crónica persistente se define como la duración del virus por más de 2 años en el lactante y más de 6 meses en los niños mayores de 2 años. Los informes de los adultos demuestran que un 50% presentará enfermedad hepática progresiva y el 20% evolucionará a cirrosis luego de 30 años de infección. La hepatitis crónica es más frecuente con el genotipo 1B. La seroconversión natural sucede en el 20% a 40% de los niños infectados con hemoderivados en comparación con sólo el 10% de los niños infectados al nacer. La mayoría de los niños presentará una infección asintomática con escasas evidencias bioquímicas de daño hepático pero con signos de inflamación hepática crónica. La minoría progresará durante la niñez a la fibrosis o cirrosis; por lo tanto, es recomendable el control periódico de esta población, para detectar la seroconversión natural, la progresión del daño hepático o iniciar el tratamiento en los casos de infección persistente.

Tratamiento de la hepatitis C

Se basa en la combinación de ribavirina (15 mg/kg) con interferón (3 M unidades/m² por vía subcutánea 3 veces por semana). Estudios realizados en niños demostraron índices de respuesta del 70% a 80% para los genotipos 2 y 3 y otras investigaciones recientes mostraron una respuesta viral sostenida del 100% en niños con los mismos genotipos tratados por 6 meses con interferón pegilado y ribavirina. La respuesta fue del 50% en los pacientes con genotipo 1 tratados durante un año.

El trasplante hepático es poco frecuente en los niños infectados con hepatitis C y la infección posterior al trasplante aparece en el 100% de los casos a pesar de las medidas de profilaxis. La autora afirma que el tratamiento de las hepatitis B y C crónicas en los niños aún constituye un desafío para los pediatras. Todos los niños deben ser evaluados en centros especializados.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué porcentaje de recién nacidos de madres infectadas con hepatitis C presentará la infección?

- A. Bajo (2% a 12%).
- B. Moderado (15% a 40%).
- C. Alto (45% a 70%).
- D. Muy alto (> 70%).

Respuesta Correcta

● FACTORES PRONOSTICOS DE RESPUESTA AL IMATINIB EN CASOS DE SARCOMAS GASTROINTESTINALES

Bruselas, Bélgica

En este estudio se compara la eficacia y tolerabilidad de la administración de imatinib en dosis de 400 y 800 mg/d en pacientes con sarcomas gastrointestinales y se describen los factores predictivos asociados con resistencia inicial y tardía a la droga.

Journal of Clinical Oncology 23(24):5795-5804, Ago 2005

Autores:

Van Glabbeke M, Verweij J, Casali PG

Institución/es participante/s en la investigación:

European Organisation for Research and Treatment of Cancer Data Center

Título original:

Initial and Late Resistance to Imatinib in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors Are Predicted by Different Prognostic Factors: A European Organization for Research and Treatment of Cancer–Italian Sarcoma Group–Australasian Gastrointestinal Trials Group Study

Título en castellano:

La Resistencia Inicial y Tardía a Imatinib en Tumores Gastrointestinales Avanzados del Estroma es Predecible por Diferentes Factores Pronósticos: Estudio de la European Organization for Research and Treatment of Cancer, el Italian Sarcoma Group y el

El 1% de los tumores del adulto corresponden a sarcomas de partes blandas, derivados del tejido mesenquimático. Para el caso de los tumores gastrointestinales del estroma (GIST [gastrointestinal stromal tumors]), el tratamiento local consiste fundamentalmente en cirugía, dado que son

resistentes tanto a la quimioterapia como a la radioterapia.

Una serie de moléculas que se expresan en los GIST y que mutan en ciertas circunstancias son sensibles al inhibidor de la tirosinquinasa imatinib, molécula para la cual la dosis efectiva ha sido estimada en 400 mg una vez al día o 400 mg 2 veces por día. Estas dosis parecieran ser útiles en términos de supervivencia global y supervivencia libre de progresión, pero el fármaco –según se demostró en ensayos clínicos– debe administrarse indefinidamente.

Pacientes y métodos

Se incluyeron pacientes con GIST diagnosticados histológicamente, no resecables por cirugía y en estadios avanzado o metastásico o ambos. Se admitieron pacientes que habían recibido quimioterapia en la medida que hubiese sido suspendida con al menos 4 semanas de antelación. El protocolo fue aprobado por un Comité de Ética Institucional y los pacientes firmaron su consentimiento antes de ser incorporados.

Dentro de los 14 días previos al inicio del estudio se efectuó examen físico, hemograma, análisis bioquímicos y tomografía computarizada (TAC). Esta última se repitió a los 2, 4 y 6 meses y luego trimestralmente hasta la documentación de progresión de la enfermedad. Para evaluar la respuesta al tratamiento y documentar la progresión de la enfermedad se utilizó el método de RECIST. Se examinaron histológicamente bloques de tejido tumoral fijados en parafina para confirmación diagnóstica.

Los participantes fueron asignados aleatoriamente a recibir imatinib en dosis de 400 mg una vez por día o 400 mg 2 veces por día, en ambos casos hasta la progresión de la enfermedad o hasta la aparición de signos de toxicidad significativa. La dosis se modificó en caso de toxicidad y en caso de progresión; si el participante estaba asignado a recibir 400 mg/d se lo trasladó a la otra rama del estudio.

Se analizó el tiempo de supervivencia hasta el primer evento y se efectuó análisis de regresión logística univariada y multivariada, análisis de regresión de Cox y se estimó el coeficiente de correlación de Spearman. Para el análisis de supervivencia se utilizó el método de Kaplan Meier.

Resultados

Se incluyeron 946 pacientes que fueron seguidos por 25 meses (mediana). No hubo diferencias significativas en las variables demográficas de inicio entre ambas ramas de tratamiento. Once pacientes murieron antes de los 3 meses sin evidencias de progresión de la enfermedad; 2 por toxicidad, 3 por infecciones, 3 por hemorragias, 1 con diarrea y vómitos y 2 por enfermedad cardíaca. Estos 11 individuos, más otro que interrumpió el seguimiento, no fueron considerados para el análisis final de los resultados. Ciento dieciséis pacientes de los 934 finalmente evaluables presentaron progresión de la enfermedad dentro de los 3 meses de seguimiento. Se establecieron factores pronósticos para esta resistencia temprana mediante análisis univariado y multivariado. La presencia de metástasis pulmonares, niveles bajos de hemoglobina, leucocitosis, trombocitosis, hipoalbuminemia, la ausencia de metástasis en hígado y un escaso tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad se asociaron con mal pronóstico en el análisis univariado. La presencia de metástasis pulmonares, de niveles bajos de hemoglobina y la ausencia de metástasis en hígado se asociaron igualmente con pronóstico adverso. Se pudo observar una correlación altamente significativa al ingreso al estudio entre niveles de hemoglobina y albúmina ($r: 0.51$), estado general ($r: -0.32$), recuento de plaquetas ($r: -0.26$), recuento de glóbulos blancos ($r: -0.097$) y el tiempo desde el diagnóstico de GIST ($r: 0.097$) y entre el tiempo desde el diagnóstico de GIST y la aparición de las metástasis hepáticas ($r: 0.24$).

Una segunda evaluación se efectuó sobre los 818 pacientes que se hallaban libres de progresión y vivos a los 3 meses. Tras ella se observaron 347 progresiones de la enfermedad neoplásica, pero los 24 pacientes que murieron sin evidencias de progresión (10 sujetos recibían 400 mg diarios y 14 recibían 800 mg diarios) no fueron incluidos en el análisis estadístico al momento de su muerte. Para esta etapa tardía se pudieron establecer factores pronósticos que incluyeron: elevado recuento de plaquetas o leucocitos, tamaño del tumor, mal estado clínico, tumor de localización inicial no gástrica, tumor primario de intestino delgado, hipoalbuminemia, uso anterior de quimioterapia y pertenencia al grupo de tratamiento de 400 mg/d. En el análisis multivariado sólo 4 de estos factores se erigieron como con valor pronóstico; ellos fueron el tamaño tumoral, elevado recuento de leucocitos, tumor primario no localizado en estómago y haber sido asignado a recibir imatinib 400 mg/d.

Se halló correlación significativa entre el recuento de plaquetas y recuento de leucocitos al inicio del estudio ($r: 0.90$), tamaño del tumor ($r: 0.33$), estado clínico ($r: 0.26$) y albuminemia ($r: -$

0.24), así como entre tamaño del tumor y albuminemia ($r: -0.34$). Se observó también una alta tasa de resistencia inicial en pacientes con lesiones pulmonares (41%), pulmonares y hepáticas (20%), y baja (11%) en ausencia de esas lesiones.

El recuento de granulocitos efectuado al inicio del seguimiento afectó la resistencia inicial pero más la tardía, en tanto que el tamaño tumoral se asoció con fracasos de tratamiento. El análisis de subgrupos de tratamiento demostró que las dosis iniciales altas de imatinib eran ventajosas (en términos de tiempo hasta la progresión) si los pacientes tenían un recuento inicial de leucocitos de al menos 5 000/mm³ y si el tumor GI estaba localizado fuera del estómago o intestino.

Discusión

Los resultados de este estudio, señalan los autores, proporcionan información pronóstica para cualquier paciente portador de GIST tratado con imatinib y pueden ser de ayuda en la toma de decisiones en cuanto a características del tratamiento y dosis a administrar. Igualmente demostraron que la resistencia inicial y final al imatinib puede predecirse a partir del conocimiento de diferentes factores clínicos y biológicos. Estas conclusiones podrían ser parcialmente incorrectas si es que hubo diagnósticos erróneos, dado que, por ejemplo, los sarcomas diferentes del GIST son refractarios al tratamiento con este inhibidor de la tirosinquinasa.

Los niveles de hemoglobina afectaron la respuesta al fármaco; es factible que en ello esté involucrada la capacidad de la hemoglobina para transportar droga y entregarla a los tejidos. Este eventual papel de la hemoglobina en el transporte de droga pudo verificarse al cuantificar el contenido intraeritrocitario de imatinib en pacientes tratados con este fármaco. Por el contrario, niveles bajos de hemoglobina podrían indicar la presencia de una enfermedad más agresiva o en estadio más avanzado y justificar las diferencias en la tasa de respuestas. Según los autores, similares consideraciones podrían aplicarse a la influencia del recuento de leucocitos como pronóstico de respuesta.

En este estudio se pudo observar también que el tamaño del tumor no influye sobre la respuesta inicial al tratamiento pero ello sí es determinante de cierto grado de resistencia tardía. Esto se debería a que los individuos con grandes masas tumorales tienen mayor probabilidad de desarrollar nuevas líneas celulares y clones, que conllevaría a resistencia tardía. También, y en concordancia con lo comunicado por otros investigadores, los tumores de origen gástrico muestran tendencia a progresar más tardíamente en comparación con los que se originan en intestino. Los autores también destacan que, al analizar los subgrupos de pacientes participantes de este estudio, demostraron que la resistencia tardía en los individuos asignados a altas dosis de imatinib es más frecuente en aquellos que presentaban un elevado recuento leucocitario y tumores gastrointestinales de origen no gástrico. Así, afirman que estos resultados pueden utilizarse para identificar aquellos pacientes que deberían recibir tratamientos más intensivos y que servirían para interpretar mejor los diferentes mecanismos de resistencia a drogas.

Autoevaluación de Lectura

Estudios recientes demostraron que el imatinib podría ser útil para el manejo farmacológico de los tumores gastrointestinales del estroma, pero existe una tasa relativamente alta de resistencia inicial y tardía a este tratamiento. Los factores que predisponen a esta resistencia se han identificado en diferentes estudios. ¿Cuál es el mecanismo de acción del imatinib en estos tumores?

- A. Inhibe la tirosinquinasa.**
- B. Aumenta la expresión de factor de necrosis tumoral alfa.**
- C. Inhibe la producción del factor transformador de crecimiento.**
- D. Activa la producción de ILGH.**

Respuesta Correcta

NUEVAS OPCIONES TERAPEUTICAS PARA LA COLITIS SEUDOMEMBRANOSA POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE

Baltimore, EE.UU.

La colitis pseudomembranosa producida por *Clostridium difficile* es tratada desde hace casi 3 décadas con vancomicina o metronidazol oral. En los últimos años se observa aumento en la frecuencia de casos más graves refractarios a los tratamientos, lo que hace necesaria la investigación de nuevos fármacos.

Clinical Infectious Diseases 43(4): 428-431, Ago 2006

Autores:
Bartlett JG

Título original:
New Drugs for Clostridium Difficile Infection
Título en castellano:
Nuevas Drogas para la Infección por Clostridium difficile

En 1978 se aceptó que *Clostridium difficile* era el agente causal de la colitis asociada con antibióticos. Este síndrome clínico tiene una causa conocida (las toxinas A y B del *Clostridium difficile*) así como factores de riesgo, métodos de diagnóstico y tratamiento bien establecidos. Sin embargo, en los últimos años, se ha reconocido una nueva cepa de *C. difficile*, NAP-1, como responsable de provocar una enfermedad más frecuente, grave y refractaria al tratamiento. El tratamiento tradicional de la diarrea asociada con *C. difficile* fue la suspensión del antibiótico involucrado y, en los pacientes con enfermedad moderada, grave o persistente, la administración de metronidazol o vancomicina por vía oral. Si bien estos agentes son eficaces para el episodio agudo, no lo son para las recurrencias. En una investigación realizada por los autores con 189 pacientes que tuvieron colitis pseudomembranosa, se observó que el 96% respondió a la vancomicina por vía oral pero que el 24% tuvo recaídas una vez suspendido el medicamento. La utilización de metronidazol o vancomicina en la etapa aguda está en discusión. El metronidazol está recomendado por la Sociedad Norteamericana de Infectología (IDSA) y otros organismos, sobre la base de los costos, la equivalencia de eficacia con la vancomicina y la concepción errónea de que, en comparación con vancomicina, es menos probable que metronidazol pueda promover la colonización por cepas de enterococos resistentes a ésta. Los que apoyan el uso de vancomicina argumentan que tiene propiedades farmacológicas ideales, es el único aprobado por la FDA para la colitis pseudomembranosa y en algunos ensayos clínicos mostró mejor índice de respuesta que el metronidazol. Las principales propiedades farmacológicas de *C. difficile* son su permanencia en la luz colónica sin invadir la mucosa colónica ni causar bacteriemias. Por lo tanto, el antibiótico ideal se debe concentrar sólo en el colon, debe eliminar la producción de toxinas y ser activo frente a *C. difficile*. La vancomicina por vía oral cumple con estos requisitos. A diferencia, el metronidazol se absorbe bien en el colon.

El principal problema en el pasado era el tratamiento de los pacientes con íleo u otras condiciones que impedían la utilización de antibióticos por vía oral. Otro problema fue la frecuencia de recaídas (20% a 25%) luego de 1 a 10 días de terminado el tratamiento con vancomicina o metronidazol. La recurrencia puede deberse a la misma cepa de *C. difficile* responsable del primer episodio o involucrar una nueva.

Entre los diversos métodos para tratar la enfermedad recurrente se incluyen los probióticos, los implantes fecales, las resinas de intercambio aniónico, la inmunoglobulina por vía intravenosa y la administración de *Saccharomyces boulardii* y los pulsos de vancomicina. Estos métodos actúan sólo una parte del tiempo, no siempre. Además, se carece de guías de tratamiento para la colitis pseudomembranosa recurrente.

Un informe de Canadá, "Quebec experience", demostró una alta mortalidad en los pacientes con

colitis pseudomembranosa recurrente atribuible a la nueva cepa de *C. difficile* NAP-1.

El manejo del paciente con enfermedad aguda involucra un tratamiento neutralizante de las toxinas producidas por *C. difficile* y la llegada del antibiótico a la luz intestinal en caso de íleo. El objetivo del tratamiento en la enfermedad recurrente es impedir la recidiva una vez finalizada con eficacia la primera terapia.

Existen trabajos que utilizan nuevos fármacos contra la colitis pseudomembranosa por *C. difficile*. La nitazoxanida, con acción antiparasitaria, de amplio espectro, mostró buena actividad *in vitro* frente a *C. difficile* y una buena concentración colónica luego de su administración oral. Estudios experimentales en hámsteres demostraron que no produce tiflitis asociada con *C. difficile*. Sin embargo, los índices de recurrencias fueron similares a los observados con metronidazol y mayores que los obtenidos con vancomicina por vía oral. El primer trabajo en seres humanos, realizado a doble ciego y aleatorizado, comparó metronidazol 250 mg cada 8 horas por 10 días, nitazoxanida 500 mg cada 12 horas por 7 días y nitazoxanida 500 mg cada 12 horas por 10 días. Los autores observaron índices de respuesta primaria o de enfermedad recurrente similares con nitazoxanida en comparación con metronidazol. Señalan que su uso no está justificado como tratamiento inicial de la colitis pseudomembranosa pero podría emplearse en las recaídas. Al igual que el metronidazol, no está aprobado por la FDA para tratar la colitis pseudomembranosa.

El otro fármaco investigado es tolevamer, un polímero aniónico no antibiótico que se une a la toxina A y B de *C. difficile* y neutraliza su actividad *in vitro* y en conejos. Estudios realizados en hámsteres encontraron que tolevamer evitó la letalidad inducida por clindamicina, al igual que metronidazol. Sin embargo, los hámsteres que recibieron tolevamer, a diferencia de los tratados con metronidazol, sobrevivieron luego de suspender el fármaco. Esto sugiere que tolevamer puede utilizarse en la prevención de las recurrencias. El primer ensayo en seres humanos fue multicéntrico, aleatorizado y a doble ciego y comparó tolevamer (1 g cada 12 horas o 2 g cada 8 horas por 14 días) con vancomicina por vía oral (125 mg cada 6 horas por 10 días). Los resultados demostraron que 6 g diarios de tolevamer no fueron inferiores a vancomicina por vía oral en relación con la respuesta inicial y la recurrencia de la enfermedad. Si bien las diferencias no fueron significativas, se observó una tendencia hacia una más rápida respuesta con vancomicina y una menor recaída con tolevamer. Louis y colaboradores (2006) estiman que la respuesta con tolevamer puede ser dependiente de la dosis y planifican conducir un ensayo fase III con 9 g diarios de tolevamer. Este fármaco no está disponible en el mercado.

Después de casi treinta años de la aprobación de la vancomicina por vía oral para el tratamiento de la colitis por *C. difficile*, se investigan otros fármacos nuevos, como ramoplanina y rafaquil.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de los siguientes fármacos no es útil para el tratamiento de la colitis pseudomembranosa por *C. difficile*?

- A. Metronidazol oral.
- B. Vancomicina Oral.
- C. Vancomicina endovenosa.
- D. Nitazoxanida.

[Respuesta Correcta](#)

● LOS METODOS DE DIAGNOSTICO POR IMAGENES SON UTILES EN LA EVALUACION DE LOS TUMORES GASTROINTESTINALES DEL ESTROMA

Zurich, Suiza

La PET y PET/TAC en línea proporcionan información pronóstica y tienen impacto clínico en pacientes con tumores gastrointestinales del estroma. La PET/TAC delimita las lesiones y permite una evaluación más precisa.

European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 32(2):153-162, Feb 2005

Autores:

Goerres GW, Stupp R, Barghouth G

Institución/es participante/s en la investigación:

Division of Nuclear Medicine, University Hospital Zurich

Título original:

The Value of PET, CT and In-Line PET/CT in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumours: Long-Term Outcome of Treatment With Imatinib Mesylate

Título en castellano:

Valor de la PET, TAC y PET/TAC en Línea en Pacientes con Tumores Gastrointestinales del Estroma: Resultado a Largo Plazo del Tratamiento Con Imatinib Mesilato

Los tumores gastrointestinales del estroma (GIST [gastrointestinal stromal tumors]) son derivados del mesénquima, específicamente de las células de Cajal. El 90% de los tumores tienen su origen en estómago e intestino delgado. El espectro de manifestaciones clínicas es amplio, desde nódulos detectados de manera incidental a grandes masas tumorales. La condición imprescindible para su diagnóstico es que sean positivos para c-KIT. Hasta hoy, el único tratamiento curativo es la resección quirúrgica; la radioterapia y la quimioterapia son tratamientos de segunda línea. Dentro de la quimioterapia se ha desarrollado el imatinib, un inhibidor del receptor de tirosinquinasa que ha demostrado eficacia en los casos donde la cirugía es inviable o como terapia adyuvante cuando la resección fue parcial.

La tomografía helicoidal con contraste (TH-c) se utiliza para evaluar la respuesta de los GIST al tratamiento; sin embargo, se puede observar un retraso de semanas a meses hasta que los cambios funcionales a nivel celular se expresen a nivel macroscópico y se pueda evaluar el efecto terapéutico. En contraste, la tomografía por emisión de positrones (PET) con F-fluorodeoxiglucosa (FDG), un análogo de la glucosa que se capta a nivel celular pero no se metaboliza, es útil para evaluar esos cambios funcionales a nivel celular. Una disminución en la captación de F-FDG posterior al inicio de un tratamiento con imatinib significa que la respuesta terapéutica es positiva y sugiere un período libre de enfermedad prolongado.

El objetivo del estudio consistió en comparar el valor pronóstico de la PET realizada poco después de iniciar el tratamiento con imatinib con la TH-c. El segundo objetivo fue comparar los resultados de la PET con la TH-c y los resultados de la PET/tomografía computarizada (TAC) en línea con PET y TH-c.

Materiales y métodos

Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de GIST que realizaron estudios por imágenes en los centros y hospitales donde trabajaban los autores. Todos los pacientes incluidos recibieron imatinib en dosis de 400 mg/día u 800 mg/día; en el caso de progresión de la enfermedad con 400 mg/día, la dosis se incrementó a 800 mg/día. Las dosis fueron reducidas en los pacientes que presentaron eventos adversos. Las evaluaciones médicas fueron trimestrales y abarcaron un examen clínico e imágenes. Los estudios por imágenes consistieron en una PET y una TAC en una sola sesión. Los pacientes debían concurrir con un ayuno previo de 4 horas, y a los 45 minutos previos se les inyectó una dosis estándar de FDG y se comenzaron los estudios. La primera secuencia de mapeo fue de la cabeza a la pelvis. La TAC se realizó sin contraste endovenoso puesto que como parte de

la rutina se realizó una TH-c. Luego de la TAC se efectuó la PET, que comenzó por el piso pélvico hacia la cabeza. En los mapeos PET/TAC en línea los datos de la TAC se utilizaron para atenuar la corrección que debe realizarse para la PET y, de esta forma, disminuir el tiempo del estudio. Durante los mapeos, los pacientes fueron supervisados por un técnico. Los datos obtenidos se reconstruyeron con un algoritmo estándar. En un grupo de pacientes se realizó PET/TAC en línea antes y después del tratamiento con imatinib. Los resultados fueron evaluados por más de un médico. Los registros correspondientes a la TAC fueron presentados en escala de grises y los de la PET, en colores.

Los métodos estadísticos utilizados fueron la media μ , el error estándar, las curvas de supervivencia de Kaplan Meier y la prueba de cociente de riesgos.

Resultados

Se analizaron los estudios realizados a 34 pacientes, 19 de ellos fueron hombres, con un promedio de edad de 51.7 ± 15.2 años dentro de un rango de 21 a 76 años. Se realizó un total de 78 estudios de PET y de PET/TAC para estadificación y reestadificación tumoral durante el seguimiento. La supervivencia media fue de 44.5 meses con un porcentaje de 78% a los 2 años de evolución del tumor. El tiempo de tratamiento promedio con imatinib fue de 44.5 meses, con 67% de pacientes que, finalizado el protocolo a los 2 años, continuó con el tratamiento. El porcentaje de pacientes que estuvieron libres de enfermedad hasta los 2 años fue del 49% y el tiempo promedio de progresión del tumor fue de 23.5 meses.

En los estudios por imágenes se encontraron lesiones con hipercaptación de FDG en el hígado con mayor frecuencia, pero también en todo el tubo gastrointestinal con extensión mesentérica o sin ella o sobre el omentum y en los tejidos blandos. Las localizaciones extraabdominales comprometieron los ganglios linfáticos del mediastino y axilares, el esófago, el pulmón y los huesos. Estas lesiones fueron confirmadas como GIST por punciones dirigidas con estudio histopatológico.

La PET identificó una lesión tumoral en una costilla en 2 pacientes, que no se observó en la TAC. En 7 pacientes no se encontraron lesiones hipercaptantes de FDG. En 2 pacientes se observaron zonas de sospecha de metástasis en hígado con la TAC pero no se comprobó incremento de la captación de FDG, pero en 1 de estos 2 pacientes sí se observaron zonas de mayor captación en otros órganos. En un sujeto se informó una lesión en el polo inferior del riñón con PET, que se consideró como no tumoral, pero al analizarla con PET/TAC en línea se confirmó la presencia de GIST. En otro paciente se encontraron 3 lesiones pulmonares de menos de 5 mm de diámetro, que no se informaron con la PET pero sí con la PET/TAC en línea.

Las indicaciones de PET y de PET/TAC se habían planteado para la estadificación tumoral, evaluar el efecto terapéutico del imatinib poco después de iniciado el tratamiento, confirmar el efecto favorable del imatinib en el seguimiento, comprobar la progresión de la enfermedad, controlar aquellos pacientes que por el progreso de la enfermedad con dosis bajas de imatinib debieron incrementar la dosis a 800 mg/día, controlar la respuesta al incremento de la dosis, investigar la presencia de lesiones solitarias con hipercaptación de FDG y controlar el estado posquirúrgico de los pacientes.

En 15 pacientes se realizó una comparación entre los informes de la PET/TAC en línea, la PET y la TH-c antes de iniciar el tratamiento. Se encontraron 96 lesiones con la TH-c y 66 con la PET del estudio de la PET/TAC en línea. En las imágenes pequeñas, la captación de FDG fue importante y claramente establecida, mientras que las lesiones de mayor tamaño mostraron menor captación central del marcador, signo que se interpretó como necrosis.

En cuanto a la capacidad para pronosticar la supervivencia con la PET/TAC, se evaluaron 20 de 28 pacientes y se informó una supervivencia del 80% a los 2 años, dato que coincide con la evaluación realizada por estudios de imágenes que evaluaron la respuesta al tratamiento con imatinib.

Discusión

Los resultados de este estudio confirman informes previos que demostraron una disminución en la captación de FDG tempranamente luego de iniciado el tratamiento con imatinib, en aquellos pacientes con respuesta favorable. Los sujetos cuyas lesiones normalizan la captación de FDG tienen mejor pronóstico que aquellos que en los que la hipercaptación se mantiene. En pacientes que no tienen captación de FDG previa al inicio del tratamiento no se justifica la realización de otro

estudio a posteriori. Los autores sugieren que un estudio PET/SCAN posterior al tratamiento puede proporcionar información de utilidad para evaluar la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad, mientras que la TH-c no sería útil en este propósito.

El número de lesiones informadas con la TH-c es superior a aquellas observadas con PET, por ello esta última sola no sería un método de utilidad para identificar y caracterizar los GIST. Sin embargo, los autores sugieren que para un estudio de supervivencia las lesiones identificadas por la hipercaptación de FDG tienen mayor importancia clínica que las imágenes informadas con la TH-c.

La TAC suele presentar dificultades diagnósticas en aquellos pacientes con cirugías previas, puesto que los cambios posoperatorios no son específicos. Por otro lado, muchas lesiones identificadas con TAC no pudieron confirmarse histológicamente.

Respecto del estudio con FDG, el espectro encontrado fue amplio, desde lesiones con marcada hipercaptación hasta otras con focos centrales sin captación, quizá por necrosis. Incluso en el mismo paciente se encontraron lesiones con captación alta, mediana o nula. La explicación probable estaría relacionada con las diferencias clonales entre los grupos de células. Del igual modo, algunas lesiones no pueden diferenciarse del parénquima circundante puesto que el grado de captación de las células tumorales es similar al de las células normales para ese tejido. Por ello, un paciente con lesiones activas debería iniciar tratamiento con imatinib a pesar de tener un estudio de PET negativo.

Los estudios de PET/TAC en línea sirven para correlacionar e identificar con mayor precisión las lesiones anatómicas, esto cobra importancia sobre todo al momento de realizar una biopsia. Los autores sugieren que la PET y la PET/TAC son útiles para definir el pronóstico y aportar información clínica útil para la evaluación del tratamiento.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es la sustancia de contraste que se utiliza para la tomografía por emisión de positrones?

- A. Gadolinio.**
- B. Iodo radioactivo.**
- C. Ninguna.**
- D. Fluorodeoxiglucosa.**

[Respuesta Correcta](#)