

# Artículos Originales

# Gastroenterología

Nº 12

Fabrizio Cardin,  
Padua, Italia  
*Pág. 1*

Implementación de pautas para  
el manejo de la dispepsia

Ana M. Aransay,  
Madrid, España  
*Pág. 6*

El papel del transportador SLC2A1  
en la patogenia del hígado graso

Corley D, Jensen C,  
Quesenberry C y col.  
Oakland, EE.UU.  
*Pág. 8*

Índice de detección de adenomas  
y riesgo de cáncer colorrectal y muerte

# Implementación de pautas para el manejo de la dispepsia

## Guidelines for the management of dyspepsia

Fabrizio Cardin,  
MD, Geriatric Department University and General  
Padova Hospital, Padua, Italia

Manuel Zorzi, Veneto Oncologic Institute, Padua,  
Italia

Enrico Massa, Veneto Center for Primary Care,  
Padua, Italia

Elisabetta Minesso, Cittadella Public Health  
Districts, Padua, Italia

Francesca Bano, Padova Public Health Districts,  
Padua, Italia

Oreste Terranova, Padova University, Padua, Italia

### Abstract

It has been demonstrated that different implementation methods are more or less instrumental in the acceptance of guidelines (GL) in primary care. This study analyzes the effect on drug expenditure of three different methods for implementing the same GL adopted by three different groups of general practitioners. The investigation was based on: a negotiated, multifaceted implementation method lasting nine months (with financial incentives to complete the program) (Project A); a one-day, peer-led, evidence-based training session in small work groups (Project B); a pre/post-application meeting held by an expert (Project C). For each project, we compared the monthly expenditure on proton pump inhibitors (PPI) and histamine receptor antagonists (H2RA) per 1000 patients registered by participating vs control general practitioners (GP), before and after implementing the GL. The 58 GPs involved in Project A reduced their expenditure on PPI by 26% (4564 euros vs. 6201 euros for 222 controls,  $p = 0.057$ ) and on H2RA by 30% (954 vs. 1365 euros;  $p = 0.026$ ). The 101 GPs enrolled in Project B spent 5535 euros on PPI and 556 euros on H2 blockers, as opposed to the 5732 and 706 euros spent in the same period by 61 GP controls (meaning a saving of 3% for PPI and 21% for H2RA;  $p = ns$ ). The 15 GPs joining Project C spent 2479 euros on PPI and 1258 euros on H2RA, compared to the 2215 euros spent on PPI and 1524 euros on H2 blockers by 270 GP controls (i.e. with a 12% increase in expenditure for PPI and a 17% reduction for H2RA;  $p = ns$ ). Our study suggests that adopting the same GL for managing dyspepsia only reduces pharmaceutical spending on anti-ulcer drugs if a multifaceted, negotiated and formally-accepted implementation method is used.

**Key words:** dyspepsia guidelines, implementation method, pharmaceutical spending, proton pump inhibitors, histamine-2 receptor antagonists

### Resumen

Se considera demostrado que diferentes métodos de implementación dan como resultado un mayor o menor grado de aceptación de las pautas en atención primaria. Este estudio analiza el efecto sobre los gastos estimados en medicamentos a partir de tres métodos distintos de implementar las mismas pautas, utilizados en tres grupos diferentes de médicos generalistas. La investigación estuvo basada en: un método de implementación negociado, de nueve meses de duración (con incentivos económicos para completar el programa) (proyecto A); una sesión de un día de entrenamiento basado en la evidencia llevada adelante por colegas en pequeños grupos de trabajo (proyecto B); una reunión de aplicación conducida por un experto (proyecto C). Para cada proyecto comparamos los gastos estimados mensuales en inhibidores de la bomba de protones (IBP) y antagonistas de los receptores de histamina (ARH<sub>2</sub>) por cada 1000 pacientes registrados de los médicos generalistas (MG) que participaron con los de un grupo de MG de control, antes y después de implementar las pautas. Los 58 MG involucrados en el proyecto A redujeron las prescripciones en IBP alrededor del 26% (4564 euros frente a 6201 euros para 222 controles,  $p = 0.057$ ) y de ARH<sub>2</sub> alrededor de 30% (954 frente a 1365 euros;  $p = 0.026$ ). Los 101 MG que participaron del proyecto B prescribieron 5535 euros en IBP y 556 euros en bloqueantes H<sub>2</sub>, mientras que los 61 MG controles hicieron prescripciones por 5732 y 706 euros, respectivamente (lo que significó un ahorro del 3% en IBP y 21% en ARH<sub>2</sub>;  $p = ns$ ). Los 15 MG que estuvieron en el proyecto C prescribieron 2479 euros en IBP y 1258 euros en ARH<sub>2</sub>, lo que implica un gasto 12% superior en IBP y una reducción del 17% en ARH<sub>2</sub> cuando se los compara con los 2215 euros empleados en IBP y 1524 euros en bloqueantes H<sub>2</sub> por los 270 MG del grupo control ( $p = ns$ ). Nuestro estudio sugiere que la adopción de las mismas pautas para el tratamiento de la dispepsia solo reduce los gastos farmacéuticos en drogas antiulcerosas si se las implementa mediante un método negociado y formalmente aceptado.

**Palabras clave:** pautas para dispepsia, método de implementación, gastos farmacéuticos, inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores histamina 2

### Introducción

La racionalización de los tratamientos con antiácidos y el control de los gastos comienzan a ser un objetivo primario para los servicios nacionales de salud en varios países.

Las directrices para el tratamiento de la dispepsia

(DTD) consideran aceptable el uso de drogas antiácidas en pacientes con síntomas recientes (en exacerbaciones de úlcera péptica documentada, para el tratamiento empírico de dispepsia no estudiada, luego de la exclusión de signos de alarma para tumores gastroesofágicos y en pacientes jóvenes), e inhibidores de la bomba de protones (IBP) para la erradicación de *Helicobacter pylori*, como esquema de profilaxis de gastropatías relacionadas con el uso de antiinflamatorios no esteroideos y en el reflujo gastroesofágico.<sup>1</sup> Se demostró, sin

embargo, que aproximadamente el 46% de los pacientes recibe estos fármacos contrariando las DTD y que esta medicación no es prescrita de manera uniforme para el tratamiento de pacientes con dispepsia en centros de atención primaria y secundaria.<sup>2,3</sup>

Debido a que en muchos países los gastos en drogas antiulcerosas son elevados para los servicios de salud<sup>4</sup> se han adoptado estrategias nacionales para contenerlos mediante regulaciones y la implementación de varias directrices (realizadas por comités nacionales e internacionales) que

Enviar correspondencia a: Fabrizio Cardin,  
Geriatric Department University and General  
Padova Hospital, 35126, Padua, Italia  
fabrizio.cardin@sanita.padova.it

Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

integran el uso de estos en un programa racional y eficaz para el tratamiento de los pacientes con dispepsia.

Hay informes sobre diferentes métodos que influyen en las prescripciones, con resultados que van desde un incremento paradójico a una reducción de un 17% en los gastos en un sistema que involucra de manera directa a los pacientes en la utilización de drogas antiulcerosas.<sup>5,6</sup> Un estudio en especial, sobre un programa local de gobierno para mejorar el uso de IBP, registró una reducción del 80% en todas las prescripciones de estas drogas.<sup>7</sup> Por lo tanto, resulta imperativo identificar las mejores estrategias para reducir el número de prescripciones inadecuadas de estas drogas. La experiencia demuestra que para que las acciones que racionalizan las conductas prescriptivas (en especial, en el sector de atención primaria) sean eficaces, se debe prever un proceso complejo de negociaciones y ser formalmente aceptadas por los médicos generalistas (MG).<sup>8,9</sup>

La implementación de pautas puede generar costos por sí misma o resultar demasiado compleja y consumir tiempo. Los intentos de contener costos indirectos han llevado a la adopción de diferentes estrategias, que se apoyaron en técnicas tales como la difusión pasiva (por ejemplo, la distribución de folletos) y las reuniones de consenso y de retroalimentación de las intervenciones. La extensa literatura sobre la implementación de pautas está principalmente basada en entrevistas y en la creación de escenarios clínicos experimentales u observaciones cualitativas, más que en modelos que evalúan la práctica clínica habitual del MG y pueden brindar información sobre prescripciones reales.<sup>10,11</sup>

Una revisión sistemática reciente mostró la falta de información clara sobre cuáles estrategias tienen una mejor relación costo-eficacia para reducir los gastos en drogas para el tratamiento de úlceras debido a la falta de estudios comparativos de la manera de implementar las directrices.<sup>12</sup>

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar el impacto de tres formas diferentes de implementar las DTD sobre los gastos estimados en drogas antiácidas. Se usó un diseño de preintervención y posintervención, en un escenario del "mundo real" de cuidados de atención primaria, y los gastos fueron calculados sobre la base de la información centralizada en prescripciones de drogas antiácidas. Los métodos comparados diferían en términos del compromiso de los MG para implementar las pautas. El primer método se basaba en un programa estructurado y negociado para mejorar la calidad de las prescripciones en atención primaria durante un período de nueve meses; el segundo se apoyaba en una actividad de educación continua llevado adelante en pequeños grupos, de un día de duración, y el tercero consistía en una reunión de preaplicación-posaplicación llevada adelante por un experto.

### Material y métodos

Tres grupos de MG pertenecientes a tres distritos de salud pública diferentes de la provincia de Padua (nordeste de Italia) formaron parte de un programa independiente para mejorar la calidad de las prescripciones de drogas antiácidas, mediante el uso de las pautas internacionales propuestas por la *European Society for Primary Care Gastroenterology* (ESPCG).<sup>13</sup> Los programas fueron coordinados

en diferentes momentos, por el mismo gastroenterólogo, quien es miembro del comité de propuestas de directrices de la ESPCG.

El primer método (proyecto A) involucró a 58 MG y consistió en un programa exhaustivo de implementación, en un marco de acuerdos comunes, mediante el método de Thomson.<sup>14</sup> Durante los primeros nueve meses se evaluó el tratamiento espontáneo de los pacientes dispépticos por parte de los MG, a los que se les señalaron las principales desviaciones de las normas de la ESPCG. Luego se mantuvieron reuniones para discutir e implementar las pautas y se distribuyó un folleto de referencia.

El segundo esquema de implementación (proyecto B) involucró a 101 MG, divididos en dos grupos para promover la interacción. Se organizó una reunión de un día, en la cual los MG fueron divididos en grupos y mediante la presentación de un colega se les propuso la aplicación de las pautas a partir de datos y simulación de casos clínicos. El tercer grupo (proyecto C) consistió en 15 MG que concurren a reuniones convencionales de preaplicación y posaplicación, cada una de las cuales duraba una tarde, bajo la forma de una charla dada por un experto en las directrices de la ESPCG.

Supervisamos todas las prescripciones de los MG relativas a antagonistas de los receptores de histamina (ARH<sub>2</sub>) e IBP, durante los 6 meses antes de su participación en el proyecto y los 6 meses después de este, mediante la base de datos del centro regional responsable del control de gastos en drogas. Adoptamos la prueba de la *t* de Student para comparar los gastos cada 1000 pacientes registrados por distrito para cada MG que

participó. Utilizamos la prueba de Wilcoxon para datos pareados para analizar la distribución de la información no simétrica. Un valor de  $p \leq 0.05$  fue considerado significativo. La información fue procesada mediante el paquete estadístico Stata 7.0.

## Resultados

La Tabla 1 muestra el tamaño de cada grupo de MG y los pacientes registrados en cada uno de los tres proyectos, durante un período total de 32 meses.

### Proyecto A

Se analizó la información sobre la prescripción de 58 MG, que cubrían un total de 82 284 pacientes registrados (media: 1286 pacientes por MG; intervalo 968 a 1500). El grupo control estaba formado por otros 222 MG del mismo distrito de salud, que estuvieron involucrados en el proyecto y que representaban una población de 250 776 pacientes registrados (media: 1130 pacientes por MG; intervalo 115 a 1800). No encontramos diferencias significativas entre ambos grupos en el período previo al estudio en términos de gastos en prescripciones para IBP (2941 frente a 2974 euros;  $p = 0.84$ ) y ARH<sub>2</sub> (1225 frente a 1396 euros;  $p = 0.31$ ) (Tabla 2).

Durante los nueve meses de la investigación observamos un incremento general en los gastos de IBP, pero los costos globales en los que incurrieron los MG participantes, por cada 1000 pacientes registrados, fueron 26% más bajos que los de los MG del grupo control, y la diferencia mostró una significación limitrofe (4564 frente a 6201 euros;  $p = 0.057$ ).

Se encontró una tendencia opuesta (es decir, una reducción general) en los gastos en ARH<sub>2</sub> en el mismo período. Nuevamente,

**Tabla 1.** Características medias de los tres proyectos para la implementación de las pautas de la *European Society for Primary Care Gastroenterology* para el tratamiento de la dispepsia y la infección por *H. pylori* entre médicos generalistas.

Sujetos	n	Proyecto A		n	Proyecto B		n	Proyecto C	
		Pacientes registrados (n)			Pacientes registrados (n)			Pacientes registrados (n)	
		Media	Rango		Media	Rango		Media	Rango
Médicos involucrados (casos)	58	1286	968-1500	101	1260	215-1740	15	1298	968-1500
Médicos no involucrados (controles)	222	1130	115-1800	61	1168	22-1654	270	1037	120-1798

**Tabla 2.** Gastos mensuales promedio por 1000 pacientes registrados (euros) para drogas antiulcerosas por los médicos generalistas involucrados en el proyecto de tratamiento de la dispepsia y por los médicos generalistas del grupo control.

	Preintervención				Posintervención			
	Casos	Controles	Diferencia		Casos	Controles	Diferencia	
			%	Valor de pt			%	Valor de pt
Proyecto A								
IBP	2941	2974	-1.1	0.84	4564	6201	-26.4	0.057
Bloqueantes H <sub>2</sub>	1225	1396	-12.2	0.31	954	1365	-30.1	0.026
Proyecto B								
IBP	5001	5182	-3.5	0.77	5535	5732	-3.4	0.68
Bloqueantes H <sub>2</sub>	826	968	-14.7	0.30	556	706	-21.2	0.14
Proyecto C								
IBP	1975	1976	-0.1	0.65†	2479	2215	+11.9	0.86‡
Bloqueantes H <sub>2</sub>	1249	1603	-0.4	0.46‡	1258	1524	-17.5	0.28‡

† De acuerdo con la prueba de la t de Student; ‡ de acuerdo con la prueba de signos de Wilcoxon. IBP, inhibidores de la bomba de protones.

los MG que participaron tuvieron un gasto significativamente menor (30%) que el grupo control (954 frente a 1365 euros;  $p = 0.026$ ).

### Proyecto B

Los 101 MG que participaron contaban con una población de 127 250 adultos (con una media de 1260 pacientes registrados para cada MG; intervalo 215 a 1740). El grupo control consistió en 61 MG del mismo distrito de salud con 71 261 pacientes en total (media: 1168 por MG; intervalo 22 a 1654). Los gastos en IBP y en ARH<sub>2</sub> no difirieron de manera significativa entre los dos grupos en el período previo al estudio (5001 frente a 5182 euros [ $p = 0.77$ ] y 826 frente a 968 euros [ $p = 0.30$ ], respectivamente). Luego de la implementación del programa de pautas, el gasto medio en IBP del grupo control se incrementó un 10.6% y se observó una tendencia

creciente en el grupo participante, sin diferencias significativas entre ambos ( $p = 0.68$ ). Los gastos en ARH<sub>2</sub> de los 101 MG que participaron se redujeron en un 32.6%, mientras que en el grupo control tuvo una disminución del 27% (556 frente a 706 euros,  $p = 0.14$ ).

### Proyecto C

Los 15 MG que participaron tenían 19 470 pacientes registrados en total (media: 1298 por MG; intervalo 968 a 1500) y fueron comparados con todos los otros MG en el distrito de salud pública local (que representaban una población de 280 077 pacientes). No surgieron diferencias entre los MG que participaron y los del grupo control en los gastos en IBP antes de la aplicación de las pautas (1975 frente a 1976 euros;  $p = 0.65$ ); luego, los gastos del grupo participante se incrementaron a 2479 euros y en

el de todos los otros MG a 2215 euros (+12%), sin diferencias significativas entre ambos grupos ( $p = 0.86$ ).

Los gastos en ARH<sub>2</sub> antes del estudio eran de 1249 y de 1603 euros para el grupo participante y para los controles, respectivamente; luego, los MG participantes gastaron un poco más que los otros, pero la diferencia no fue significativa (1258 frente a 1524 euros;  $p = 0.28$ ).

### Discusión

Para comprobar la eficacia de las pautas en la contención de gastos farmacéuticos analizamos tres estrategias para la implementación de pautas para el tratamiento racional del paciente dispéptico en la atención primaria. Nuestros resultados sugieren que se pueden lograr ahorros sustanciales cuando se adopta un método integral, pero que consume tiempo. Luego de completar los tres proyectos implementados, observamos una tendencia (sin significación estadística) entre los MG que participaron en dos de los tres esquemas para reducir sus prescripciones de IBP y ARH<sub>2</sub>, en comparación con los colegas de los grupos control.

El impacto de las pautas en la salud pública puede ser analizado de varias maneras. El efecto que puede tener la implementación de las directrices que elegimos sobre otras acciones de los MG, tales como las derivaciones para realizar endoscopias, o pruebas de erradicación de *H. pylori*, ha sido informado en otra publicación.<sup>15</sup> El impacto económico en términos de ahorro en las prescripciones era esperable debido a que las directrices de la ESPCG prevén el uso a corto plazo de drogas antiulcerosas solo para el tratamiento de la dispepsia

funcional no diagnosticada, para luego ser reemplazada por el tratamiento de erradicación para la dispepsia ulcerosa. Se eligieron las directrices de la ESPCG para nuestro estudio porque la meta era racionalizar el uso de IBP y de bloqueantes H<sub>2</sub> (luego de descartar la enfermedad por reflujo gastroesofágico, para la cual son principalmente prescritos los IBP).

Una debilidad de nuestro estudio radicó en que los tres proyectos fueron implementados en diferentes momentos y mostraron distintas tendencias generales en los gastos de las drogas involucradas. Para resolver este problema comparamos cada grupo de cada proyecto con un grupo control de MG de la misma área geográfica, y se consideraron los mismos períodos preimplementación y posimplementación de los proyectos.

No realizamos análisis de grupo ni comparaciones directas de los tres proyectos (que no era posible) para la evaluación estadística, pero fuimos cuidadosos para mantener las variables de estudio. Al utilizar el mismo interlocutor para los tres proyectos, por ejemplo, evitamos cualquier desvío debido a potenciales interrelaciones personales entre los participantes. En lugar de utilizar un diseño de investigación experimental o cualitativa, evaluamos los gastos mediante la base de datos centralizada que examina la conducta prescriptiva de los MG.

Se postularon muchas teorías sobre el mejor modo de asegurar la adopción de pautas, pero pocos estudios han comparado diferentes métodos de difusión. La elección de las tácticas utilizadas en nuestra investigación parece aceptable porque demostró que una conferencia breve dada por

un líder de opinión reconocido localmente (como en el proyecto C) puede ser de utilidad,<sup>16</sup> y que el manejo cuidadoso de la relación maestro-alumno (como en el proyecto B) puede dar resultados positivos en el entrenamiento médico.<sup>17</sup> A la inversa, entre los métodos a ser comparados no se consideró un esquema computarizado para la toma de decisiones porque demostró tener escaso valor debido a la especificidad de los casos clínicos individuales.<sup>18</sup>

Los métodos más frecuentemente usados para promover la implementación de directrices están basados en reuniones entre expertos y MG, donde se utilizan varios métodos de interrelación. En nuestra experiencia, una reunión simple cara a cara demostró escasa eficacia para modificar los gastos en drogas. La estrategia que incluye un proceso de negociación es el método que se ha informado como más eficaz.<sup>20,21</sup> Demostramos que la aplicación de esa metodología a las directrices de la ESPCG para la dispepsia produjo un ahorro de alrededor del 26% en IBP y del 30% para drogas ARH<sub>2</sub> por cada 1000 pacientes registrados de cada MG involucrado en la investigación.

O'Connor sostuvo que la publicación de pautas para dispepsia no asegura de manera automática un tratamiento óptimo y que se requieren medidas educativas continuas, y que estas probablemente sean el factor más influyente para la aplicación de las pautas.<sup>22</sup> Incluso, los MG tienden a resistirse a adoptar las pautas porque las perciben como una amenaza a la relación médico-paciente y por las repercusiones legales resultantes de la difusión de una conducta estandarizada.<sup>23</sup> Esto puede haber sucedido también en nuestra investigación.

Brevemente, nuestro estudio demostró que se puede lograr la reducción en los gastos farmacéuticos en drogas antiulcerosas (que puede interesar a muchos agentes

nacionales de salud pública) si las directrices de la ESPCG para el tratamiento de la dispepsia y de la infección por *H. pylori* son implementadas con la fuerza de una estrategia negociada

y formalmente aceptada; por el contrario, esos resultados son improbables de lograr si se utilizan otros métodos de difusión más simples y de corta duración.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018  
www.siicsalud.com

**Los autores no manifiestan conflictos de interés.**

#### Lista de abreviaturas y siglas

ARH<sub>2</sub>, antagonistas de los receptores de histamina; DTD, directrices para el tratamiento de la dispepsia; IBP, inhibidores de la bomba de protones.

#### Autoevaluación del artículo

La racionalización de los tratamientos con antiácidos y el control de los gastos comienzan a ser un objetivo primario para los servicios nacionales de salud en varios países.

En el tratamiento de la dispepsia, ¿cuándo se indica el uso de inhibidores de la bomba de protones?

A, Para la erradicación de *Helicobacter pylori*.

B, Como profilaxis de gastropatías asociadas con el uso de antiinflamatorios no esteroides.

C, En casos de reflujo gastroesofágico.

D, Todas las respuestas anteriores son correctas.

E, Ninguna es correcta.

Verifique su respuesta en: [www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/103359](http://www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/103359)

**Cómo citar este artículo:** Cardin F, Zorzi M, Massa E, Minesso E, Bano F, Terranova O. Implementación de pautas para el manejo de la dispepsia. Artículos Originales Gastroenterología 12:1-5, Mar 2018.

**How to cite this article:** Cardin F, Zorzi M, Massa E, Minesso E, Bano F, Terranova O. Guidelines for the management of dyspepsia. Artículos Originales Gastroenterología 12:1-5, Mar 2018.

#### Bibliografía

- NICE. Management of dyspepsia in adults in primary care. Clinical Guidelines 2005. [nice.org.uk/cg027](http://nice.org.uk/cg027).
- Krol N, Spiess Th, Van Balen J, Hartman J, Wensing M, Grol R. Managing dyspepsia in general practice: an observational study. *Quality in Primary Care* 11:173-180, 2003.
- Pham CQ, Bostwick TR, Knauf KS. Acid suppressive therapy use in an inpatient internal medicine service. *Ann Pharmacother* 40:1261-1266, 2006.
- Quartero AO, Smeets HM, de Wit NJ. Trends and determinants of pharmacotherapy for dyspepsia: analysis of 3 years prescription data in the Netherlands. *Scand J Gastroenterol* 38:676-677, 2003.
- Bainat G, Sibbald B, Thompson D, Summerton C, Hann M, Talbot S. Modifying dyspepsia management in primary care: a cluster randomised controlled trial of educational outreach compared with passive guideline dissemination. *Br J Gen Pract* 53:94-100, 2003.
- Krol N, Wensing M, Haaijer-Ruskamp F et al. Patient directed strategy to reduce prescribing for patients with dyspepsia in general practice: a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 19:917-922, 2004.
- Burse F, Crowley M, James C, Turner CJ. Cost analysis of a provincial drug program to guide the treatment of upper gastrointestinal disorders. *CMAJ* 162:817-823, 2000.
- Lewis S. Paradox, process and perception: the role of organiza-

- tions in clinical practice guidelines development. *Can Med Assoc J* 153:1073-1077, 1995.
- Wensing M, van der Weijden T, Grol R. Implementing guidelines and innovations in general practice: which interventions are effective? *Br J Gen Pract* 48:991-997, 1998.
- Kirwan J. Use of guidelines should be evaluated in randomised controlled trials. *BMJ* 319:643, 1999.
- Rogers S, Humphrey C, Nazareth I, Lister S, Tomlin Z, Haines A. Designing trials of interventions to change professional practice in primary care: lessons from an exploratory study of two change strategies. *BMJ* 320:1580-1584, 2000.
- Smeets HM, Hoes AW, De Wit N. Effectiveness and cost of implementation strategies to reduce acid suppressive drug prescriptions: a systematic review. *BMC Health Services Research* 7:177, 2007.
- Rubin G, Meineche-Schmidt V, Roberts A, De Wit N. The use of consensus to develop guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in primary care. *European Society for Primary Care Gastroenterology*. *Fam Pract* 17:S21-S26, 2000.
- Thomson R, Lavender M, Madhok R. How to ensure that guidelines are effective. *BMJ* 311:237-242, 1995.
- Cardin F, Zorzi M, Bovo E, et al. Effect of implementation of a dyspepsia and *Helicobacter pylori* eradication guideline in primary care. *Digestion* 72:1-7, 2005.
- Soumerai SB, Avorn J. Principles of educational outreach (aca-

- demic detailing) to improve clinical decision making. *JAMA* 263:549-556, 1990.
- Onion CW, Bartzokas CA. Changing attitudes to infection management in primary care: a controlled trial of active vs. a passive guidelines implementation strategies. *Fam Pract* 15:99-104, 1998.
- Eccles M, Mc Coll E, Steen N, et al. Effect of computerized evidence based guidelines on management of asthma and angina in adults in primary care: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 325:941-944, 2002.
- O'Brien T, Freemantle N, Oxman AD, Wolf F, Davis DA, Herrin J. Continuing education meetings and workshops: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD003030, 2001.
- Greco PJ, Eisenberg JM. Changing physicians' practices. *N Engl J Med* 329:1271-1274, 1993.
- Browman GP, Levine MN, Mohide EA, et al. The practice guideline development cycle: a conceptual tool for practice guidelines development and implementation. *J Clin Oncol* 13:502-512, 1995.
- O'Connor HJ. *Helicobacter pylori* and dyspepsia: physicians' attitudes, clinical practice, and prescribing habits. *Aliment Pharmacol Ther* 16:487-496, 2002.
- Hurwitz B. Legal and political considerations of clinical practice guidelines. *BMJ* 318:661-664, 1999.

## El papel del transportador SLC2A1 en la patogenia del hígado graso

## *The role of the SLC2A1 transporter in the pathogenesis of fatty liver*

Ana M. Aransay

Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Madrid, España

*A partir de un estudio de asociación de variantes genéticas, un consorcio internacional de investigadores relacionó ciertas mutaciones en el gen del transportador Glut1 (SLC2A1) con la aparición de enfermedad de hígado graso y demostró que la inhibición de este gen incrementa el almacenamiento de grasa en los hepatocitos.*

(especial para SIIC © Derechos reservados)

6

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) se está convirtiendo en una de las mayores causas de enfermedad hepática crónica a nivel mundial (véase Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 34:274-285, 2011) y es sabido que la susceptibilidad a contraer EHGNA tiene, además de la influencia medioambiental (hábitos de vida, dieta, etc.), bases genéticas, pero los genes asociados están poco definidos. El objetivo del presente estudio fue identificar variantes genéticas que estuvieran vinculadas con EHGNA y que ayudaran a comprender mejor la genética que hay detrás de la evolución de esta enfermedad y, con ello, indagar acerca de posibles nuevas dianas para el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad.

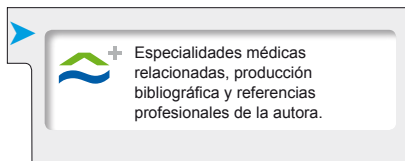
Para ello, en una primera fase se seleccionaron 92 genes candidatos sobre la base de estudios previos de proteómica y metabolómica del grupo investigador, además de tener en cuenta los genes de las enzimas que participan en el ciclo de la metionina. Se identificaron todos los polimorfismos de nucleótido único (cambios de una única letra en posiciones específicas del genoma; SNP [*single nucleotide polymorphisms*]) descritos para dichos genes hasta ese momento en la base de datos (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>), y se diseñó un panel de genotipificación con el que se caracterizaron las frecuencias alélicas de 3072 SNP de 69 pacientes estrictamente diagnosticados con EHGNA y 217 individuos sanos.

Las variantes que mostraron diferencias significativas de frecuencias alélicas en los grupos experimentales fueron estudiadas posteriormente en otros 451 pacientes con EHGNA y 304 controles sanos. Además, se estudiaron estas mismas variantes candidatas en 4414 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DBT2) y 4567 controles, ya que nos

interesaba comprobar la posible relación de estas alteraciones de la secuencia del genoma con DBT2.

Varios SNP del gen *SLC2A1* (*solute carrier family 2 member 1*) mostraron asociación con la EHGNA, pero no con la DBT2. Una vez hallada la relación entre la secuencia del ADN de este gen, estudiamos si la presencia de este gen a nivel de ARN era igual en el hígado de los individuos sanos y de los pacientes con EHGNA, y pudimos demostrar que el ARN del gen *SLC2A1* estaba mucho menos presente en los enfermos con EHGNA. Todo en conjunto fue un gran hallazgo, hasta ahora desconocido, ya que este gen nunca se había relacionado directamente con enfermedades hepáticas.

Con todo, consideramos que lo siguiente que había que averiguar era qué sucedía en los hepatocitos (uno de los tipos de células que forman el hígado) *in vitro* si evitábamos que este gen funcionara fisiológicamente. Así, inhibimos la información ofrecida por este gen en hepatocitos cultivados en el laboratorio, y estudiamos cuáles eran los



cambios que se producían. De esta forma, observamos que varios genes relacionados con el metabolismo de los lípidos y otro grupo de genes relacionado con el estrés oxidativo (uno de los eventos responsables del deterioro y la inflamación celular) estaban alterados (distintamente presentes) a nivel del ARN. La funcionalidad de estos descubrimientos fue verificada con hepatocitos *in vitro* alimentados con ácido oleico, simulando una dieta alta en grasas, en los que demostramos

que al alterar la presencia del gen *SLC2A1*, se producía una acumulación de lípidos mucho mayor que en las células con niveles normales de este gen, y un mayor daño oxidativo, por lo que estas dos son las características más representativas del estado del hígado de los pacientes con EHGNA.

La implicación de esta pieza clave en la EHGNA ha de ser corroborada en otras poblaciones de pacientes de distintos países, y, a su vez, será crucial la integración de estos resultados

con los obtenidos en otros estudios recientes, ya que la EHGNA es una enfermedad compleja. Por ello, la comprensión de la aparición de la EHGNA ha de tener en cuenta todas las causas asociadas con esta enfermedad, tanto las genéticas como los factores ambientales, así como el estudio de la interacción entre todas estas variables. La combinación y la interpretación de las interacciones que se revelen ayudarán a describir la realidad de muchas enfermedades complejas.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018  
www.siicsalud.com

*La autora no manifiesta conflictos de interés.*

#### Autoevaluación del artículo

El hígado graso no alcohólico se está convirtiendo en una de las mayores causas de enfermedad hepática crónica a nivel mundial. La susceptibilidad para esta enfermedad incluye la influencia medioambiental y las bases genéticas.

¿Cuál de estos genes parece estar involucrado en la patogenia del hígado graso no alcohólico?

- A, El gen de la osteoprotegerina.
- B, El gen *SLC2A1*.
- C, El gen de la angiotensina II.
- D, Los genes que codifican las diversas isoformas del receptor de vitamina D.
- E, Ninguna es correcta.

Verifique su respuesta en: [www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/137906](http://www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/137906)

#### Cómo citar este artículo:

Aransay A. M. El papel del transportador *SLC2A1* en la patogenia del hígado graso. Artículos Originales Gastroenterología 12:6-7, Mar 2018.

**How to cite this article:** Aransay A. M. The role of the *SLC2A1* transporter in the pathogenesis of fatty liver. Artículos Originales Gastroenterología 12:6-7, Mar 2018.

#### Bibliografía recomendada

Al-Shahrour F, Arbizu L, Dopazo H, Huerta-Cepas J, Minguéz P, Montaner D, Dopazo J. From genes to functional classes in the study of biological systems. *BMC Bioinformatics* 8:114, 2007.

Anderson N, Borlak J. Molecular mechanisms and therapeutic targets in steatosis and steatohepatitis. *Pharmacol Rev* 60:311-357, 2008.

Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 346:1221-1231, 2002.

Ashburner M, Ball CA, Blake JA, Botstein D, Butler H, Cherry JM, Davis AP, et al. Gene ontology: tool for the unification of biology. The Gene Ontology Consortium. *Nat Genet* 25:25-29, 2000.

Barbato A, Iacone R, Tarantino G, Russo O, Sorrentino P, Avallone S, Galletti F, et al. Relationships of PAI-1 levels to central obesity and liver steatosis in a sample of adult male population in southern Italy. *Intern Emerg Med* 4:315-323, 2009.

Barrett JC, Fry B, Maller J, Daly MJ. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics* 21:263-265, 2005.

Barr J, Vazquez-Chantada M, Alonso C, Perez-Cormenzana M, Mayo R, Galan A, Caballeria J, et al. Liquid chromatography-mass spectrometry-based parallel metabolic profiling of human and mouse model serum reveals putative biomarkers associated with the progression of nonalcoholic fatty liver disease. *J Proteome Res* 9:4501-4512, 2010.

Baylín A, Kabagambe EK, Siles X, Campos H. Adipose tissue biomarkers of fatty acid intake. *Am J Clin Nutr* 76:750-757, 2002.

Bilir BM, Gong TW, Kwasiborski V, Shen CS, Fillmore CS, Berkowitz CM, Gumucio JJ. Novel control of the position-dependent expression of genes in hepatocytes. The GLUT-1 transporter. *J Biol Chem* 268:19776-19784, 1993.

Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2467-2474.

Brunt EM, Tiniakos DG. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 16:5286-5296, 2010.

Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH): further expansion of this clinical entity? *Liver* 19:263-264, 1999.

Chance B, Sies H, Boveris A. Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiol Rev* 59:527-605, 1979.

Charlton M. Nonalcoholic fatty liver disease: a review of current under-

standing and future impact. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2:1048-1058, 2004.

Du P, Kibbe WA, Lin SM. lumi: a pipeline for processing Illumina microarray. *Bioinformatics* 24:1547-1554, 2008.

Fath MA, Diers AR, Aykin-Burns N, Simons AL, Hua L, Spitz DR. Mitochondrial electron transport chain blockers enhance 2-deoxy-D-glucose induced oxidative stress and cell killing in human colon carcinoma cells. *Cancer Biol Ther* 8:1228-1236, 2009.

Finkelstein JD, Martin JJ. Methionine metabolism in mammals. Distribution of homocysteine between competing pathways. *J Biol Chem* 259:9508-9513, 1984.

Gabriel SB, Schaffner SF, Nguyen H, Moore JM, Roy J, Blumenstiel B, Higgins J, et al. The structure of haplotype blocks in the human genome. *Science* 296:2225-2229, 2002.

Giulietti A, Overbergh L, Valckx D, Decallonne B, Bouillon R, Mathieu C. An overview of real-time quantitative PCR: applications to quantify cytokine gene expression. *Methods* 25:386-401, 2001.

Gokey NG, Lopez-Anido C, Gillian-Daniel AL, Svaren J. Early growth response 1 (Egr1) regulates cholesterol biosynthetic gene expression. *J Biol Chem* 286:29501-29510, 2011.

Hora C, Negro F, Leandro G, Oneta CM, Rubbia-Brandt L, Muellhaupt B, Helbling B, et al. Connective tissue growth factor, steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Liver Int* 28:370-376, 2008.

Jones KT, Greer ER, Pearce D, Ashrafi K. Rictor/TORC2 regulates *Caenorhabditis elegans* fat storage, body size, and development through sgk-1. *PLoS Biol* 7:e60, 2009.

Jorgensen T, Borch-Johnsen K, Thomsen TF, Ibsen H, Glumer C, Pisinger C. A randomized non-pharmacological intervention study for prevention of ischaemic heart disease: baseline results *Inter99*. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 10:377-386, 2003.

Kc S, Carcamo JM, Golde DW. Vitamin C enters mitochondria via facilitative glucose transporter 1 (Glut1) and confers mitochondrial protection against oxidative injury. *Faseb J* 19:1657-1667, 2005.

Kessler RJ, Fanestil DD. Interference by lipids in the determination of protein using bicinchoninic acid. *Anal Biochem* 159:138-142, 1986.

Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 41:1313-1321, 2005.

Lauritzen T, Griffin S, Borch-Johnsen K, Wareham NJ, Wolfenbuttel BH, Rutten G. The ADDITION study: proposed trial of the cost-effectiveness of an intensive multifactorial intervention on morbidity and mortality among people with Type 2 diabetes detected by screening. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24 Suppl 3:S6-11, 2000.

Lutoslawska G. Interrelationship between carbohydrate and lipid metabolism (Glucose-Fatty Acid Cycle). *Medicina Sportiva* 6:6115-E131, 2002.

Martinez-Lopez N, Varela-Rey M, Fernandez-Ramos D, Woodhoo A, Vazquez-Chantada M, Embade N, Espinosa-Hevia L, et al. Activation of LKB1-Akt pathway independent of phosphoinositide 3-kinase plays a critical role in the proliferation of hepatocellular carcinoma from non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 52:1621-1631, 2010.

Mato JM, Martinez-Chantar ML, Lu SC. Methionine metabolism and liver disease. *Annu Rev Nutr* 28:273-293, 2008.

Noshiro M, Usui E, Kawamoto T, Sato F, Nakashima A, Ueshima T, Honda K, et al. Liver X receptors (LXRalpha and LXRBeta) are potent regulators for hepatic Dec1 expression. *Genes Cells* 14:29-40, 2009.

Pfeifer AM, Cole KE, Smoot DT, Weston A, Groopman JD, Shields PG, Vignaud JM, et al. Simian virus 40 large tumor antigen-immortalized normal human liver epithelial cells express hepatocyte characteristics and metabolize chemical carcinogens. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90:5123-5127, 1993.

Poynard T, Ratziv V, McHutchison J, Manns M, Goodman Z, Zeuzem S, Younossi Z, et al. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *Hepatology* 38:75-85, 2003.

Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MA, Bender D, Maller J, et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet* 81:559-575, 2007.

Randle PJ. Regulatory interactions between lipids and carbohydrates: the glucose fatty acid cycle after 35 years. *Diabetes Metab Rev* 14:263-283, 1998.

Redden DT, Allison DB. Nonreplication in genetic association studies of obesity and diabetes research. *J Nutr* 133:3323-3326, 2003.

Rhoads DB. Liver GLUT-1 expression: an enigma deepens. *Hepatology* 19:540-542, 1994.



## Informes destacados

### ■ Índice de detección de adenomas y riesgo de cáncer ■ colorrectal y muerte

#### *Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death*



New England  
Journal of Medicine  
370(14):1298-1306,  
Abr 2014

Corley D, Jensen C, Quesenberry C y colaboradores  
Oakland, EE.UU.

*El índice de detección de adenomas en la colonoscopia se asocia inversamente con el riesgo de aparición de cáncer, de cáncer en estadio avanzado y de cáncer mortal en el intervalo entre los procedimientos. Estos hallazgos confirman la validez de este índice como parámetro de buena calidad de la colonoscopia realizada en la práctica diaria.*

8

#### Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) representa la segunda causa de muerte por cáncer en los Estados Unidos. La colonoscopia se utiliza ampliamente, como método de rastreo, para la detección del CCR. La colonoscopia reduce el riesgo de mortalidad por CCR porque permite diagnosticar tumores en estadios tempranos y tratables y extirpar adenomas precancerosos. Por el contrario, el fracaso en la detección de estos adenomas puede incrementar el riesgo futuro de CCR.

El índice de detección de adenomas (IDA), es decir la proporción de colonoscopias de rastreo realizadas por el profesional en las cuales se detecta, al menos, un adenoma o un adenocarcinoma colorrectal, representa un indicador de calidad del procedimiento. En la actualidad, las organizaciones médicas consideran que el IDA debe ser del 15% o más alto en

las mujeres, y del 25% o más elevado en los varones, como marcadores de buena calidad de la colonoscopia. Sin embargo, no se dispone de datos objetivos que validen estas cifras. Los IDA varían considerablemente en los ámbitos académicos y comunitarios. Por el momento no se conoce con exactitud su utilidad para predecir el riesgo de CCR, luego de la colonoscopia (CCR de intervalo), de CCR en estadio avanzado y de CCR fatal. En un estudio con 42 CCR de intervalo, identificados en un período de cinco años, se observó una asociación entre el IDA en la colonoscopia (< 20%, respecto de 20% o más) y el riesgo de CCR de intervalo. En el presente trabajo, los autores analizaron las asociaciones entre los IDA en las colonoscopias realizadas por un amplio grupo de endoscopistas en un ámbito comunitario y el riesgo de CCR de intervalo, CCR en estadio avanzado y CCR mortal de intervalo.

#### Pacientes y métodos

Fueron evaluados miembros del Kaiser Permanente Northern California (KPNC), una organización integral de servicios de salud que brinda asistencia médica a alrededor de 3.3 millones de pacientes por año en 17 centros médicos. Las características demográficas de los afiliados reflejan las de la población general de la región. Los enfermos eran miembros de Medicaid, Medicare o un plan comercial de salud. A partir de las historias clínicas de los pacientes se obtuvo información sobre el sexo, la edad, la raza o la etnia, los antecedentes familiares de CCR y el índice de comorbilidades de Charlson, calculado para el año previo a la colonoscopia índice. El índice de Charlson predice la influencia de las enfermedades concomitantes sobre la mortalidad; los valores más altos indican la presencia de más comorbilidades o de comorbilidades más graves. Se incluyeron pacientes de

50 años o más sometidos a colonoscopia entre enero de 1998 y diciembre de 2010, con un seguimiento de al menos seis meses. Los profesionales debían haber realizado, como mínimo, 300 colonoscopias en total, y 75 procedimientos o más debían ser de rastreo durante el período de estudio. Los pacientes fueron seguidos desde la fecha de la colonoscopia hasta que se completaron los diez años de seguimiento, hasta que se estableció el diagnóstico de CCR, hasta que dejaron de ser miembros del KPNC o hasta el final del seguimiento, el 31 de diciembre de 2010.

Las colonoscopias se identificaron a partir de los registros electrónicos, mediante el uso de los códigos de la *Current Procedural Terminology*; los adenomas detectados en la colonoscopia se identificaron con el sistema de códigos *Systematized Nomenclature of Medicine*.

Mediante la aplicación de un algoritmo con los diagnósticos clínicos, según la *International Classification of Diseases, 9th Revision*, de laboratorio, anatomopatológicos y radiológicos, se determinaron las indicaciones para la colonoscopia: de rastreo, de vigilancia o diagnóstica. Las colonoscopias de vigilancia fueron aquellas que se realizaron en pacientes sin indicaciones diagnósticas, pero con antecedentes de un estudio similar en los diez años previos o de sigmoidoscopia en los cinco años anteriores, o con antecedentes de pólipos o CCR. La colonoscopia diagnóstica se realizó en los enfermos con uno o más de los siguientes hallazgos antes del procedimiento: prueba positiva para sangre oculta en materia fecal en el año previo; trastornos gastrointestinales,

como dolor, anemia ferropénica, sangrado gastrointestinal, pérdida de peso sin causa obvia, cambios en los hábitos intestinales, hallazgos anormales en la radiografía de abdomen, pólipos detectados en la sigmoidoscopia flexible o diverticulitis en los seis meses previos, o diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal en los diez años anteriores. El cáncer de intervalo fue el CCR diagnosticado entre los seis meses y los diez años posteriores a la colonoscopia; los cánceres de intervalo tempranos fueron los que se diagnosticaron entre 6 y 35 meses después de la colonoscopia, en tanto que los cánceres tardíos fueron los que se detectaron tres años o más después de la colonoscopia. El riesgo de cáncer de intervalo en los pacientes sometidos a más de una colonoscopia fue determinado por el profesional que realizó el estudio más reciente.

La información sobre el diagnóstico y el estadio del CCR se obtuvo a partir de la KPNC y los registros de cáncer de California que integran el *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER). Los cánceres avanzados fueron aquellos en estadio III (enfermedad regional con diseminación exclusiva a los ganglios linfáticos regionales) o IV (con metástasis a distancia), según el sistema de clasificación del *American Joint Committee on Cancer*; para los pacientes sin esta información, los cánceres avanzados fueron los de código 3 (enfermedad en los ganglios linfáticos regionales), código 4 (enfermedad regional con extensión directa y diseminación a los ganglios linfáticos regionales) o código 7 (metástasis a distancia) según el *SEER Program Coding and Staging Manual 2013*. Los cánceres proximales fueron los ubicados en ciego, colon

ascendente, ángulo hepático y colon transversal, mientras que los distales se localizaron en ángulo esplénico, colon descendente, colon sigmoide y recto. A partir de los registros correspondientes se obtuvo información sobre las causas de muerte.

Se determinó si los IDA, categorizados en quintiles o como variable continua, predijeron el riesgo de CCR de intervalo. Se aplicaron modelos proporcionales de Cox con ajuste según la edad, el sexo, el índice de comorbilidades y la indicación para la colonoscopia. Para cada profesional se utilizó una exposición estandarizada, es decir el IDA para las evaluaciones de rastreo, para predecir las variables evolutivas de los enfermos para todas las colonoscopias, de manera independiente de las indicaciones, y luego de tener en cuenta las posibles diferencias en las poblaciones de pacientes.

## Resultados

Durante el período de estudio se identificaron 331 164 colonoscopias, 314 872 de las cuales identificaron 8730 CCR, realizadas por 136 gastroenterólogos, y fueron inicialmente aptas para el cálculo del IDA. La valoración de los CCR de intervalo y el cálculo de los *hazard ratio* (HR) se realizaron con 264 972 colonoscopias realizadas en 223 842 pacientes; se analizaron 712 CCR de intervalo (8.2% de todos los CCR) y 927 523 personas/años (P/A) de seguimiento (Figura 1). La mediana del intervalo entre la evaluación índice y el diagnóstico de un cáncer de intervalo fue de 39 meses.

El número promedio de colonoscopias realizadas por un profesional individual fue de 2150 (355 a 6005); los IDA estuvieron

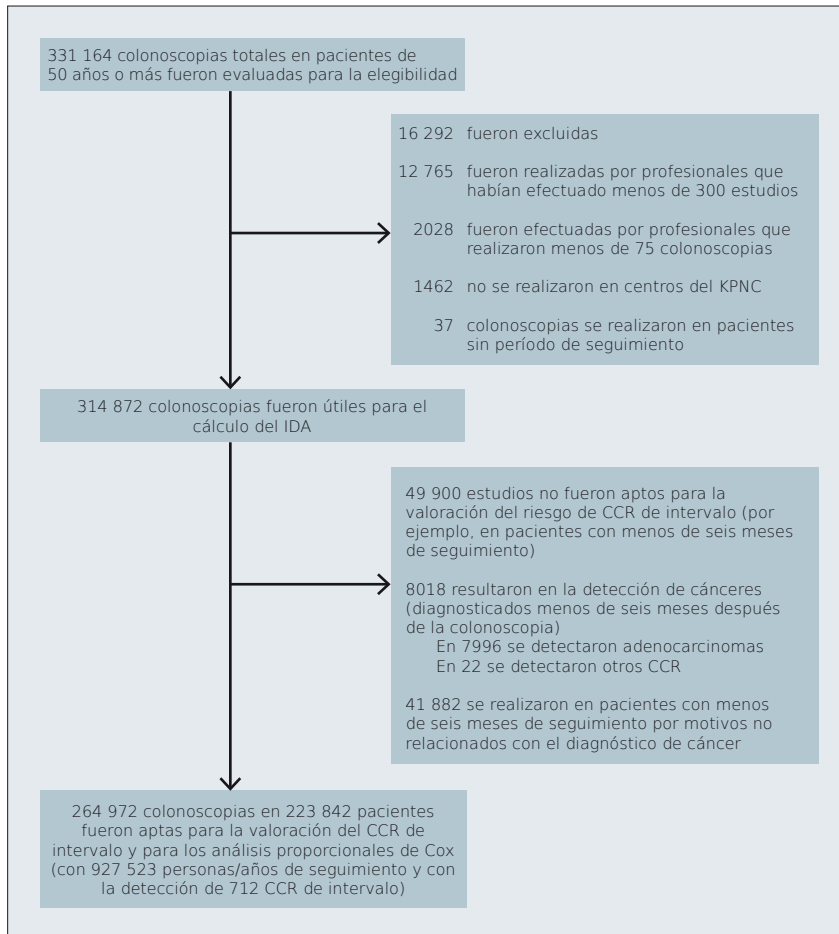


Figura 1. Evaluaciones colonoscópicas realizadas por 136 gastroenterólogos.

entre el 7.4% y 52.5% (9.7% a 60.5% en los hombres y 3.9% a 45.9% en las mujeres). Se comprobó una correlación fuerte entre los IDA en los estudios de rastreo únicamente y aquellos que se basaron solo en los procedimientos diagnósticos ( $r = 0.75$ ;  $p < 0.001$ ) o solo en las colonoscopias de vigilancia ( $r = 0.72$ ;  $p < 0.001$ ). Los riesgos sin ajuste de CCR de intervalo según los quintiles de los IDA, desde el más bajo hasta el más alto, fueron de 9.8, 8.6, 8.0, 7.0 y 4.8 casos por cada 10 000 PA de seguimiento, respectivamente. Para los enfermos evaluados por profesionales con IDA en el quintil más alto, en comparación con los pacientes de profesionales con IDA en el quintil más bajo, el riesgo de diagnóstico de un cáncer de intervalo fue de 0.52 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.39

a 0.69), luego de considerar las diversas variables de ajuste (Tabla 1). El riesgo de detección de un cáncer de intervalo disminuyó de manera casi lineal en relación con los índices crecientes de detección de adenomas, sin indicios de un efecto umbral en el espectro observado de IDA. Cuando el IDA se utilizó como variable continua, cada incremento del 1% en el índice predijo una reducción del 3% en el riesgo de detección de un cáncer de intervalo (HR = 0.97; IC 95%: 0.96 a 0.98). Los resultados fueron esencialmente los mismos en los análisis de los estudios realizados en pacientes con seguimiento de, por lo menos, dos años (HR para un cáncer de intervalo = 0.97; IC 95%: 0.96 a 0.99;  $p < 0.001$ ), como también en el análisis separado de las colonoscopias de

rastreo (HR = 0.97; IC 95%: 0.95 a 1.0;  $p = 0.05$ ), las colonoscopias diagnósticas (HR = 0.97; IC 95%: 0.96 a 0.98;  $p < 0.001$ ) y las colonoscopias de vigilancia (HR = 0.98; IC 95%: 0.97 a 0.99;  $p = 0.02$ ). Los riesgos sin ajuste, en relación con la indicación más reciente para la colonoscopia, fueron de cinco casos de cáncer de intervalo por cada 10 000 PA de seguimiento para los estudios de rastreo, 8.9 casos por cada 10 000 PA para las colonoscopias de vigilancia y 8 casos por cada 10 000 PA de seguimiento, para las colonoscopias diagnósticas. El HR ajustado de 0.52 sugiere que el aumento del IDA del quintil más bajo (menos del 19%) al quintil más alto (34% al 53%) evitaría un cáncer de intervalo adicional en los diez años siguientes por cada 213 colonoscopias realizadas. La asociación entre el IDA y el riesgo de cáncer de intervalo tuvo lugar tanto en las mujeres (HR para el quintil 5, respecto del quintil 1 = 0.43; IC 95%: 0.28 a 0.66) como en los hombres (HR = 0.60; IC 95%: 0.42 a 0.88). No se observaron interacciones significativas con el sexo ( $p = 0.23$ ). Se comprobó una asociación inversa entre el IDA y el riesgo de cáncer en el colon proximal (HR para el quintil 5, respecto del quintil 1 = 0.49; IC 95%: 0.35 a 0.69), en el colon distal (HR = 0.55; IC 95%: 0.39 a 0.79), cáncer temprano (HR = 0.40; IC 95%: 0.23 a 0.68) y cáncer tardío (HR = 0.61; IC 95%: 0.39 a 0.96). Para los enfermos estudiados por profesionales con IDA en el quintil más alto, respecto de los pacientes evaluados por médicos con IDA en el quintil más bajo, el riesgo de diagnóstico de cáncer de intervalo en estadio avanzado se redujo en un 57% (HR = 0.43; IC 95%: 0.29 a 0.64); asimismo, el riesgo de cáncer mortal disminuyó

**Tabla 1.** Índice de detección de adenomas y riesgo de cáncer colorrectal de intervalo en la totalidad de los enfermos.

Índice de detección de adenomas	Cáncer de intervalo (Nº de casos)	Hazard ratio (IC 95%)	Riesgo sin ajuste (Nº de casos por cada 10 000 personas/años)
<b>Índice continuo</b>	712	0.97 (0.96 a 0.98)	7.7
<b>Índice por quintil</b>			
Quintil 1: 7.35% a 19.05%	186	1.00 (referencia)	9.8
Quintil 2: 19.06% a 23.85%	144	0.93 (0.7 a 1.23)	8.6
Quintil 3: 23.86% a 28.40%	139	0.85 (0.68 a 1.06)	8.0
Quintil 4: 28.41% a 33.50%	167	0.70 (0.54 a 0.91)	7.0
Quintil 5: 33.51% a 52.51%	76	0.52 (0.39 a 0.69)	4.8

Los *hazard ratio* se ajustaron por edad, el índice de comorbilidades de Charlson, el sexo (en el modelo en el cual se incluyeron hombres y mujeres) y la indicación para la colonoscopia, con agrupamiento según el profesional.

en un 62% (HR = 0.38; IC 95%: 0.22 a 0.65). Cada incremento del 1% en el IDA se asoció con una reducción del 5% en el riesgo de diagnóstico de cáncer de intervalo mortal (HR = 0.95; IC 95%: 0.94 a 0.97), en el espectro observado de los IDA.

## Discusión

El IDA que surge de las colonoscopias de rastreo se considera una medición de calidad del procedimiento. Sin embargo, la relación entre este índice, el riesgo posterior de CCR y la mortalidad sigue siendo incierta. En el presente trabajo, en el cual se analizaron más de 250 000 colonoscopias efectuadas por 136 gastroenterólogos, se identificaron 712 cánceres de intervalo en diez años de seguimiento. Se comprobó una asociación fuerte e inversa entre el IDA y el riesgo de aparición de cáncer de intervalo. Los IDA altos también predijeron menor riesgo de CCR de intervalo en estadio avanzado, de CCR de intervalo de evolución fatal, de CCR de intervalo temprano y tardío y de CCR en colon proximal y distal. Asimismo, en los subanálisis realizados en función de las indicaciones para la colonoscopia (rastreo, vigilancia o diagnóstico), los IDA más altos predijeron riesgo reducido de CCR de intervalo. Los hallazgos del presente estudio confirman cómo

la variabilidad en el desempeño del procedimiento influye en su eficacia, en términos de la detección y la prevención. En un estudio de Polonia, los IDA < 20% y ≥ 20% difirieron considerablemente en términos de la predicción del riesgo de cáncer de intervalo. Aunque esa investigación representó un importante avance, estuvo limitada por el número relativamente reducido de eventos y por la falta de información sobre los fallecimientos, en el transcurso de los cinco años de seguimiento. Además, el porcentaje de profesionales con IDA ≥ 20% fue bajo, de solo 14%, en comparación con más del 80% en el presente estudio. Otras dos investigaciones analizaron la relación entre los índices de polipectomía por colonoscopia (sin la clasificación histopatológica de los pólipos) y el riesgo de cáncer de intervalo en el transcurso de tres años. En una de ellas se observó una asociación inversa, mientras que en la otra solo se encontró una vinculación negativa para los cánceres de colon proximal. En un estudio reciente también se comprobó una relación inversa entre el IDA en la sigmoidoscopia flexible y el riesgo de cáncer de intervalo en colon distal. La asociación entre el IDA y el riesgo de cáncer de intervalo

se considera atribuible a la mayor detección de adenomas precancerosos; no obstante, otros factores, como la magnitud de la extirpación de los pólipos, también podrían estar involucrados. El presente estudio también aporta información temporal importante; los dos tercios de los cánceres de intervalo se diagnosticaron más de tres años después de la colonoscopia índice, y es esperable que la proporción sea incluso más alta en el caso de que todos los enfermos sean seguidos durante diez años. Los cánceres de intervalo representaron solo el 8.2% de todos los CCR detectados en el estudio; el riesgo absoluto de este tipo de CCR fue relativamente bajo, de 9.8 por cada 10 000 PA de seguimiento en el quintil 1 de los IDA, y de 4.8 por cada 10 000 PA en el quintil 5. La imposibilidad de realizar el ajuste según otros factores de confusión, y de comparar los índices de complicaciones entre los quintiles de los IDA fueron algunas de las limitaciones del presente trabajo. De hecho, en un estudio previo con la información proporcionada por el KPNC, los índices de perforación fueron de 1.1 por cada 1000 colonoscopias que incluyeron biopsia o polipectomía, y de 0.6 por cada 1000 procedimientos sin biopsia ni polipectomía. La incidencia de sangrado posterior al procedimiento fue de 4.8 por cada 1000 estudios con biopsia o polipectomía. En conclusión, en una amplia cohorte de la comunidad de los Estados Unidos, con la participación de múltiples centros y profesionales, los IDA se asociaron de manera inversa con el CCR de intervalo, incluidos el CCR en estadio avanzado y el CCR de evolución fatal, entre los enfermos seguidos hasta

diez años. La asociación fue casi lineal en los quintiles de los IDA, se observó en hombres y mujeres, para los CCR de colon distal y proximal, y para los CCR

de intervalo detectados en forma temprana y tardía. Los hallazgos en conjunto avalan la importancia del IDA como parámetro de calidad de las colonoscopias en

la práctica diaria. Sin embargo, se requieren más estudios para conocer con precisión si la mejora en los IDA podría asociarse con mejoría de la evolución clínica.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de  
Información Científica (SIIC), 2018  
www.siicsalud.com

#### Autoevaluación del artículo

El índice de detección de adenomas en las colonoscopias de rastreo, vigilancia o diagnósticas representa un indicador de la calidad del procedimiento.

¿Cuál de los siguientes enunciados es correcto para el índice de detección de adenomas (IDA) en las colonoscopias realizadas con distintos propósitos?

- A, Los IDA se asocian inversamente con la detección de cáncer colorrectal (CCR) de intervalo.
- B, Los IDA se asocian inversamente con la detección de cáncer colorrectal (CCR) de intervalo en estadio avanzado.
- C, Los IDA se asocian inversamente con la detección de cáncer colorrectal (CCR) letal.
- D, Las asociaciones se observan en hombres y mujeres y para los CCR de colon distal y proximal.
- E, Todos los enunciados son correctos.

Verifique su respuesta en: [www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/156756](http://www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/156756)