

GI & HEPATOLOGY NEWS

EDICIÓN ESPAÑOLA



COURTNEY N. RIDDLE

“Tenemos datos convincentes de que el tratamiento con anti-TNF debe plantearse antes,” dijo el Dr. William J. Sandborn, AGAF.

Tratamiento combinado con infliximab y azatioprina

POR DAMIAN MCNAMARA
Elsevier Global Medical News

ORLANDO — Infliximab, solo o junto con azatioprina, fue superior a la monoterapia con azatioprina para inducir la remisión libre de esteroides y la cicatrización mucosa en un estudio de 508 pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa.

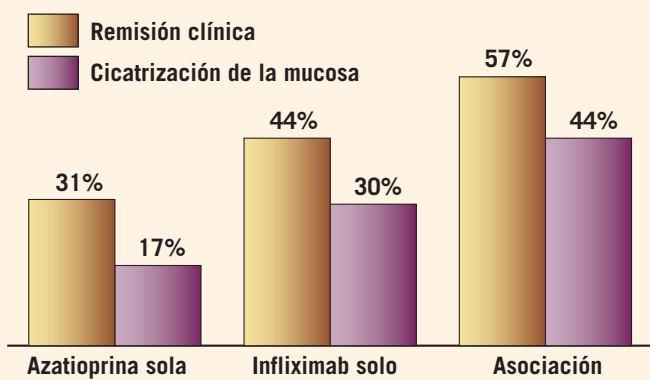
Muchos médicos que tratan a pacientes con enfermedad de Crohn con el anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de necrosis tumoral- α (Infliximab) no lo utilizan como primera elección, dijo el Dr. Dr. William J. Sandborn, AGAF. Pero basándose en los resultados de este es-

tudio, los médicos podrían considerar la prescripción más temprana de este fármaco, renunciando al esquema clásico de tratamiento “step-up”, dijo. “Mi opinión es que tenemos datos convincentes de que la terapia anti-TNF debe plantearse antes,” dijo el Dr. Sandborn en la reunión anual del *American College of Gastroenterology*.

“Ya a las 6 semanas, el infliximab (bien en monoterapia o junto con azatioprina) fue superior a la azatioprina para inducir la remisión libre de corticoides y además, la combinación fue también superior a la monoterapia

Vea **Enfermedad** • página 3

La asociación de azatioprina e infliximab es mejor que la monoterapia



Observación: Los datos se basan en un estudio de 508 pacientes con enfermedad de Crohn de moderada a severa tratados durante 26 semanas.

Fuente: Abstracts de última hora del ACG

ELSEVIER GLOBAL MEDICAL NEWS

Un intervalo de más de 5 años es aparentemente seguro para un nuevo cribado de cáncer de colon

Las pruebas respaldan intervalos más prolongados

POR MARY ANN MOON
Elsevier Global Medical News

Según un informe del *New England Journal of Medicine*, en los pacientes con un riesgo medio de cáncer colorrectal cuya colonoscopia de cribado inicial no revele anomalías, parece seguro un intervalo de 5 años o más antes de la siguiente exploración.

En dichos pacientes, el riesgo de cáncer colorrectal a los 5 años es extremadamente bajo, como lo es también el riesgo de neoplasias avanzadas, resultados que “respaldan un nuevo cribado tras un intervalo de 5 años o más” dijeron el Dr. Thomas F. Imperiale, Profesor de Medicina en la Universidad de Indiana, Indianápolis, y sus colaboradores. En una entrevista, el

Dr. Douglas K. Rex dijo, “De manera anecdótica, a muchos gastroenterólogos les preocupa hacer pruebas de cribado a intervalos de 10 años a los sujetos con un riesgo intermedio. El estudio de Imperiale y cols. corrobora los resultados de varios estudios anteriores que eran mucho más pequeños, al demostrar que la repetición de la colonoscopia 5 años después de un estudio inicial negativo tiene muy poco interés”

“Los datos disponibles y el sentido común respaldan la lógica de que las exploraciones iniciales tengan la máxima calidad y se realicen después a intervalos de 10 años como método eficaz y rentable de prevención colonoscópica del cáncer colorrectal,” dijo el Dr. Rex, Rector y Profesor de Medicina en la Universidad de

Indiana, Indianápolis, y Director de Endoscopia en el Hospital Universitario de Indiana.

Los investigadores determinaron las incidencias de cualquier neoplasia y de neoplasia avanzada en la colonoscopia realizada para el cribado al cabo de 5 años en una población de 1.256 personas de mediana edad con un riesgo intermedio de cáncer colorrectal.

Los sujetos se sometieron a una colonoscopia inicial de cribado con 36 gastroenterólogos de siete centros médicos de Indiana entre 1995 y 2000.

En total, 1.057 pacientes no tenían pólipos y 199 sólo tenían pólipos hiperplásicos en ese momento. Cinco años después se sometieron a una colonoscopia

Vea **Nuevo cribado** • página 3

Declaración de consenso sobre hepatitis B: llamada para mejorar los estudios de investigación

¿Los tratamientos reducen la cirrosis y el cáncer?

POR CHRISTINE KILGORE
Elsevier Global Medical News

Una nueva declaración de consenso de los *National Institutes of Health* (NIH), sobre el tratamiento de la hepatitis B, sólo proporciona recomendaciones y destaca que son necesarios más estudios para confirmar el efecto del tratamiento en la aparición de cirrosis y cáncer hepático.

Con su hincapié en las consecuencias clínicas a largo plazo y un llamamiento a los ensayos comparativos con placebo, la declaración puede sorprender a los médicos que han estado si-

guiendo cada vez más recomendaciones y algoritmos de práctica clínica. Estas recomendaciones se basan en marcadores intermedios, como las concentraciones séricas de ADN, de alanina aminotransferasa, la situación del antígeno e de la hepatitis B (HBeAG) y la histología hepática como base para la toma de decisiones terapéuticas.

El borrador de la declaración de los NIH, cuya publicación estaba prevista para primeros de diciembre, dice que estos marcadores intermedios podrían no mejorar la probabilidad de alcanzar las variables clínicas primarias y que son necesarios en-

sayos aleatorizados (algunos de ellos comparativos con placebo) para comprender mejor en qué grado el tratamiento afecta a la evolución clínica de los pacientes con hepatitis crónica B.

“Sabemos que estos tratamientos tienen efectos positivos en algunos indicadores como la carga viral, pero son necesarios más ensayos clínicos comparativos para corroborar que estos fármacos evitan que la enfermedad progrese a insuficiencia hepática y cáncer en un periodo determinado,” dijo el Dr. Michael F. Sorrell, presidente de la conferencia y del grupo de

Vea **Evidencia** • página 7

Los resultados de la colonoscopia inicial predicen el riesgo posterior de adenoma

POR KERRI WACHTER
Elsevier Global Medical News

El riesgo de encontrar cualquier adenoma o adenoma avanzado en la colonoscopia de seguimiento parece aumentar a medida que lo hace la gravedad de los hallazgos en la colonoscopia inicial, publicaron el Dr. Paul Pinsky y sus colaboradores en un artículo que apareció en el número de enero de 2009 de la revista *Clinical Gastroenterology and Hepatology*.

“El riesgo de encontrar adenoma avanzado y cualquier adenoma en la colonoscopia de seguimiento aumentó con la gravedad de los hallazgos iniciales, correspondiendo el porcentaje más alto a los pacientes con adenoma avanzado, el porcentaje intermedio a los sujetos con adenomas no avanzados, y el porcentaje más bajo a los sujetos sin adenomas en la colonoscopia inicial,” escribieron el Dr. Pinsky del National Cancer Institute, y sus coinvestigadores.

El porcentaje de nuevos adenomas avanzados detectados en el seguimiento en sujetos con adenomas avanzados en la colonoscopia inicial fue del 10,5%, com-

parado con el 6,8% en los pacientes con adenomas no avanzados, el 4,9% en los que tenían pólipos adenomatosos y el 3,1% en los que no tenían pólipos. El porcentaje del 10,5% fue significativamente mayor que los porcentajes de los otros tres grupos. Los porcentajes de cualquier tipo de adenoma en el primer seguimiento fueron del 37% (adenoma avanzado inicial), 32% (adenoma no avanzado), el 22% (pólipo adenomatoso), y el 16% (sin pólipos).

Los resultados proceden del estudio de utilización de la colonoscopia SCU (Study of Colonoscopy Utilization), que fue un estudio auxiliar anidado en el PLCO (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial). El objetivo del SCU era obtener información sobre la utilización de colonoscopia de seguimiento y sus resultados tras una colonoscopia diagnóstica inicial.

El seguimiento fue determinado por el proveedor de servicios sanitarios local del participante. Los intervalos entre la colonoscopia inicial y las de seguimiento fueron diversos, y dependían de varios factores además de hacerlo del riesgo real o percibido de adenoma.

Se consideró elegibles para su inclusión en el estudio SCU a todos los pacientes del grupo de cribado del estudio PLCO a los que se aleatorizó antes del 1 de enero de 2000 y que tenían un cribado positivo mediante sigmoidoscopia flexible en situación inicial, con una colonoscopia (inicial) de seguimiento en los 18 meses siguientes y sin hallazgos de cáncer.

La mayoría de los sujetos eran blancos (94%) y varones (60%). La edad media era de 63 años. En el momento inicial, el 41% tenía adenoma avanzado, el 29% tenían adenomas no avanzados, el 25% pólipos hiperplásicos u otros pólipos benignos y el 5% no tenía pólipos. El tiempo medio transcurrido entre la situación inicial y el seguimiento, fueron, respectivamente, 3,4, 4,3, 4,5 y 4,7 años, para los cuatro grupos.

Tal vez nuestro hallazgo más sorprendente sea que el tiempo transcurrido desde el momento inicial hasta la primera colonoscopia no tuvo prácticamente ningún efecto en el porcentaje de adenoma o adenoma avanzado en el primer seguimiento,” destacaron los investigadores.

Se diagnosticaron cinco cánceres en el

intervalo de los 10 años transcurridos desde el inicio: dos en el grupo con adenoma avanzado y uno en cada uno de los otros tres grupos. Tres de los cánceres se diagnosticaron en la primera colonoscopia de seguimiento al cabo de 3, 6 y 7 años desde el momento inicial. Los otros dos se diagnosticaron después de la primera colonoscopia de seguimiento.

El porcentaje de coincidencia entre las localizaciones de los adenomas al inicio y en el seguimiento fue del 39%, lo que fue un 1,4 veces mayor de lo que se esperaba. Cuando este análisis se limitó a los sujetos con un único adenoma en cada exploración, el porcentaje de coincidencia fue todavía mayor, el 28%, comparado con el 14% esperado. “Observamos una correlación importante entre la localización del adenoma inicial y la del adenoma recurrente. Esta correlación indica que los médicos deben anotar la situación del adenoma previo y explorar más a fondo ese segmento durante el seguimiento,” escribieron los autores.

La investigación fue patrocinada por el National Cancer Institute. Ningún autor declaró conflictos de interés. ■



AGA INSTITUTE

GI & HEPATOLOGY NEWS

EDITOR IN CHIEF Charles J. Lightdale, M.D.

ASSOCIATE EDITORS

María T. Abreu, M.D.
David A. Brenner, M.D.
Robert S. Brown Jr., M.D., M.P.H.
Douglas K. Rex, M.D.
Stuart J. Spechler, M.D., A.G.A.F.
Timothy C. Wang, M.D., A.G.A.F.

AGA INSTITUTE STAFF

Managing Editor Brook A. Simpson
Editorial Assistant Lindsey M. Brounstein
Senior Director of Scholarly Publishing Erin C. Dubnansky
Division Director of Publications Christine B. Charlip

OFFICERS OF THE AGA INSTITUTE

President Robert S. Sandler, M.D., M.P.H., A.G.A.F.
President-Elect Gail A. Hecht, M.D., M.S., A.G.A.F.
Vice President Ian L. Taylor, M.D., Ph.D., A.G.A.F.
Secretary/Treasurer Damian H. Augustyn, M.D., A.G.A.F.

©Copyright 2008, by the AGA Institute

GI & HEPATOLOGY NEWS EDICIÓN ESPAÑOL



COMITÉ DE REVISIÓN:
Dr. Juan Antonio Arévalo (Bilbao)
Dr. Antonio Garrido (Sevilla)
Dr. Javier Sempere (Valencia)

TRADUCCIÓN:
Dra. Marisa Duque

URL <http://www.sepd.es/>

Dirección de Contacto
Francisco Silvela, 69. 2º C - 28028 Madrid
(Sede de la SEPD y de la FEPD) Teléfonos y
Fax Tel.: 91 402 13 53 / 91 401 34 85 /
91 402 81 56 Fax: (91) 402 76 91
Correo electrónico

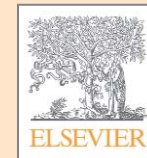
*mailto:sepd@sepd.es"sepd@sepd.es

GI & HEPATOLOGY NEWS is the official newspaper of the American Gastroenterological Association (AGA) Institute and provides the gastroenterologist with timely and relevant news and commentary about clinical developments and about the impact of health care policy. Content for **GI & HEPATOLOGY NEWS** is developed through a partnership of the newspaper's medical board of editors (Editor in Chief and Associate Editors), the International Medical News Group and Elsevier Global Medical News, and the AGA Institute Staff. "From the AGA and the AGA Institute" is provided exclusively by the AGA Institute. All content is reviewed by the medical board of editors for accuracy, timeliness, and pertinence. To add clarity and context to important developments in the field, select content

is reviewed by and commented on by external experts selected by the board of editors.

The ideas and opinions expressed in **GI & HEPATOLOGY NEWS** do not necessarily reflect those of the AGA Institute or the Publisher. The AGA Institute and Elsevier Inc., will not assume responsibility for damages, loss, or claims of any kind arising from or related to the information contained in this publication, including any claims related to the products, drugs, or services mentioned herein. Advertisements do not constitute endorsement of products on the part of the AGA Institute or Elsevier Inc.

The AGA Institute headquarters is located at 4930 Del Ray Avenue, Bethesda, MD 20814, ginews@gastro.org.



ELSEVIER SOCIETY NEWS GROUP,
A DIVISION OF INTERNATIONAL MEDICAL NEWS
GROUP

Editor in Chief Mary Jo M. Dales
Executive Editors Denise Fulton, Kathy Scarbeck
Managing Editor Christina Chase
Director, Production and Manufacturing Yvonne Evans
Creative Director Louise A. Koenig

Editorial Offices 5635 Fishers Lane, Suite 6000,
Rockville, MD 20852, 240-221-4500, fax 240-
221-2541

GI & HEPATOLOGY NEWS (ISSN 1934-3450) is published monthly for the AGA Institute by Elsevier Inc., 60 B Columbia Rd., 2nd flr., Morristown, NJ 07960, 973-290-8200, fax 973-290-8250.

El tratamiento con banda gástrica fracasa en el 44% de los casos

POR JEFF EVANS

NATIONAL HARBOR, MD. — Según una revisión de una serie de intervenciones consecutivas realizadas en un centro, la banda gástrica ajustable mediante endoscopia fracasó en casi la mitad de los pacientes durante los 10 años de seguimiento.

En la reunión anual de la *American Society for Metabolic and Bariatric Surgery*, el Dr. Philippe Mognol comunicó que el tratamiento fracasó en 374 (44%) de los 841 pacientes sometidos a la intervención durante el periodo de 1995-2005.

Estos fracasos del tratamiento incluían a 124 pacientes que perdieron menos del 25% de su exceso de peso y a 250 que se les quitó la banda. En el grupo al que se le retiró la banda, a 134 solo se les quitó la banda, a 115 se les convirtió a derivación gástrica y en 1

paciente se convirtió a gastrectomía en manga.

Si los investigadores hubieran definido el fallo del tratamiento con puntos de corte tradicionales de pérdida de menos del 50% del exceso de peso, el tratamiento habría fracasado en más pacientes.

El abordaje perigástrico y de parte blandas tuvo porcentajes similares de fallo del tratamiento y de retirada de la banda, dijo el Dr. Mognol, del Hospital Bichat-Claude Bernal, París. Todas las intervenciones quirúrgicas fueron realizadas por el mismo equipo médico.

La mayoría de los pacientes eran mujeres, siendo el promedio de edad de 40 años. El índice de masa corporal medio fue de 46 kg/m². Se dispuso de los datos de seguimiento de aproximadamente el 90% de los pacientes al cabo de 8 y 10 años

de la intervención, dijo el Dr. Mognol.

Entre los pacientes que todavía tenían la banda gástrica en su sitio, el porcentaje medio de exceso de peso perdido alcanzó una meseta a los 2 años, con un IMC medio de 37 kg/m².

Al final de los 10 años de seguimiento, los 577 pacientes que todavía conservaban la banda gástrica habían perdido una media del 22% de su exceso de peso. Además, los resultados revelaron que la pérdida de peso llegó por lo menos al 25% en 453 pacientes que todavía conservaban la banda.

La morbilidad temprana fue del 1% y la morbilidad tardía del 19%. En otro 9% de los pacientes la morbilidad estuvo relacionada con el sistema de puerto de la banda. Sólo murió 1 paciente de esta serie. ■

Nuevo cribado

viene de la página 1

de seguimiento, siendo la edad media de 57 años. No se descubrieron cánceres. No obstante, en el nuevo cribado, 201 sujetos (16%) tenían pólipos neoplásicos y dieciséis sujetos



Estos datos procedentes de más de 1.200 pacientes "respaldan la realización de un nuevo cribado tras un intervalo de 5 años o más" DR. IMPERIALE

(1,3%) presentaron neoplasias avanzadas. Estos resultados son similares a los que se obtuvieron en estudios previos sobre el intervalo para un nuevo cribado entre personas con resultados normales en la colonoscopia inicial, dijeron los investigadores. (*N. Engl. J. Med.* 2008; 359:1218-24).

En un comentario editorial publicado en el mismo número de la revista que el artículo, el Dr. Robert H. Fletcher, profesor emérito de la Facultad de Medicina de Harvard,

Boston, dijo que aunque se recomiendan intervalos de 5 a 10 años para nuevos cribados, "en la práctica clínica, los intervalos entre exploraciones colonoscópicas no reflejan, aparentemente, las evidencias."

En una encuesta, los endoscopistas estadounidenses dijeron que realizaban colonoscopias de seguimiento a intervalos más cortos que los que recomendaban los grupos de expertos. Tal vez, con pruebas más sólidas de la seguridad de los intervalos más prolongados, se persuada a los endoscopistas de que prolonguen el periodo entre exploraciones colonoscópicas," dijo el Dr.

Fletcher (*N. Engl. J. Med.* 2008;359:1285-7).

El estudio del Dr. Imperiale incluyó a empleados, jubilados y personas dependientes de Eli Lilly & Co. Sin embargo, el estudio se financió mediante una beca del *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*, y no se descubrieron posibles conflictos de interés.

El Dr. Fletcher notifica que presta servicios remunerados como asesor de Exact Sciences. ■

Enfermedad de Crohn

viene de la página 1

con infliximab después de 10 semanas," dijo el Dr. Sandborn, profesor de Medicina y Vicedirector de la División de Gastroenterología y Hepatología de la Clínica Mayo de Rochester, Minnesota.

"Este es el estudio más relevante desde la publicación de la utilización del infliximab en la enfermedad de Crohn en 1995" comentó la Dra. Maria T. Abreu en una entrevista.

"Ningún estudio se había planteado nunca si el hecho de iniciar y mantener el tratamiento de un paciente con anti-TNF y una tiopurina juntos era mejor que hacerlo con cada uno por separado", dijo la Dra. Abreu, Profesora de Medicina y Jefe de la División de Gastroenterología en la Facultad de Medicina Miller de la Universidad de Miami.

"Sabíamos por los principales estudios con los diferentes anti-TNF que si un paciente ya había recibido previamente tratamiento con una tiopurina y entraba en el estudio, la combinación de tiopurina y el anti-TNF no era mejor que el anti-TNF aislado," dijo.

"Obviamente, aquellos pacientes en los que funcionaba una tiopurina, no entraban en

estos estudios. Según este estudio, en los pacientes con enfermedad moderada sin muchos factores de alto riesgo (por ejemplo, enfermedad extensa y fístulas complicadas) es razonable empezar con un anti-TNF solo y si no se consigue la remisión añadir la tiopurina. Para los pacientes con proteína C reactiva alta y enfermedad mucosa activa, es claramente mejor empezar con la combinación desde el principio," comentó la Dra. Abreu.

En el estudio SONIC, un estudio multicéntrico de fase III en pacientes con enfermedad de Crohn sin tratamiento previo con inmunomoduladores o agentes biológicos, se incluyó a personas en las que anteriormente no había funcionado el tratamiento con 5-aminosalicilato y/o eran corticoides dependientes. El 41% de los participantes estaban tomando corticoides al inicio del estudio, el 52% eran varones y la edad media era de 34 años. El índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CDAI) medio fue 275.

Como indica el nombre del estudio, los participantes no habían recibido tratamiento anteriormente con agentes biológicos o inmunomoduladores, como aza-

tioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato.

Un asistente a la reunión comentó que muchos ensayos previos no habían demostrado las ventajas de añadir azatioprina a infliximab. El Dr. Sandborn respondió que "todos los demás ensayos eran retrospectivos e incluían a pacientes en los que había fracasado la azatioprina con anterioridad, mientras que si alguien no ha recibido inmunomoduladores previamente, es más probable que funciona la sinergia."

En los Estados Unidos, el uso de azatioprina para la enfermedad de Crohn es extraoficial.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a tres grupos. En total, 170 recibieron 2,5 mg/kg de azatioprina al día más infusión intravenosa de placebo; otros 169 recibieron una cápsula de placebo e infusiones intravenosas de 5 mg/kg de infliximab; y a los 169 restantes se los incluyó en un grupo en el que se utilizó el tratamiento conjunto de 2,5 mg/kg de azatioprina y 5 mg/kg de infliximab en infusiones intravenosas.

Las infusiones intravenosas se administraron en las semanas 0, 2 y 6, y desde ese momento cada 8 semanas durante 30 semanas. Al cabo de 26 semanas, habían logrado la remisión libre de corticoides (objetivo primario) el 31%

del grupo tratado con azatioprina en monoterapia, el 44% de los pacientes en monoterapia con infliximab y el 57% del grupo en el que se utilizó la combinación de los dos fármacos. En la semana 26, se consiguió la curación de la mucosa (objetivo secundario) en el 17% de los pacientes del grupo de monoterapia con azatioprina, el 30% de los pacientes tratados con infliximab en monoterapia y el 44% de los del grupo tratado con la combinación de los dos fármacos. "Infliximab y azatioprina, cuando se inician juntos, son superiores a la azatioprina sola. La monoterapia con infliximab fue superior a la monoterapia con azatioprina," dijo el Dr. Sandborn, investigador principal del ensayo SONIC.

En el momento de la inclusión un subgrupo de 204 pacientes tenía concentraciones elevadas de proteína C reactiva y lesiones en la endoscopia. En este subgrupo, el 28% de los pacientes del grupo tratado con azatioprina en monoterapia, el 57% del grupo tratado con infliximab en monoterapia y el 69% de los tratados con la combinación de fármacos consiguieron la remisión clínica libre de corticoides. El Dr. Sandborn dijo que este era "un hallazgo muy importante."

En cuanto a los acontecimientos adversos, en la semana 30, la

proporción de pacientes que sufrió por lo menos un acontecimiento adverso grave fue más elevada (24%) entre los pacientes tratados con azatioprina en monoterapia que entre los tratados con infliximab en monoterapia (16%) y que en el grupo tratado con la combinación de ambos fármacos (14%).

En el grupo tratado con azatioprina en monoterapia, dos pacientes presentaron cáncer de colon y un paciente murió por sepsis tras una colectomía. A un paciente del grupo tratado con el tratamiento combinado se le diagnosticó tuberculosis. El porcentaje de infecciones graves fue relativamente bajo y similar en todos los grupos de tratamiento, mencionó el Dr. Sandborn.

Más concretamente, se comunicaron ocho infecciones activas graves en el grupo de pacientes tratados con azatioprina en monoterapia, y seis en el grupo que recibió el tratamiento combinado.

Centocor Inc., fabricante de infliximab, financió la investigación. La Clínica Mayo recibe honorarios por asesoramiento de Centocor, Laboratorios Abbott y UCB Pharma por el trabajo proporcionado por el Dr. Sandborn, que no tiene conflictos de interés relacionados con la azatioprina. ■

DE LAS PÁGINAS DE *GASTROENTEROLOGY*

Una gran variedad de fármacos y complementos nutricionales son causa de lesión hepática

POR MARY ANN MOON
Elsevier Global Medical News

En un artículo publicado en el número de diciembre de 2008 de *Gastroenterology*, el Dr. Naga Chalasani y sus colaboradores revelaron que una gran variedad de complementos nutricionales y medicamentos de venta con y sin receta son el origen de las lesiones hepáticas inducidas por fármacos en los Estados Unidos.

Además, el uso conjunto de sustancias potencialmente hepatotóxicas, más que su uso por separado, justifica como mínimo el 20% de los casos comunicados a la *Drug-Induced Liver Injury Network* (DILING), un registro de casos clínicamente importantes y depósito de muestras biológicas creado en 2003. El DILING se puso en marcha por la colaboración conjunta de los *National Institutes of Health* y cinco centros médicos universitarios.

Ese porcentaje, el 20%, es mucho mayor que el que publicó un estudio europeo reciente y podría reflejar que el uso de medicamentos por parte de la población estadounidense es mayor.

El Dr. Chalasani, Profesor de Medicina en la Universidad de Indiana, Indianapolis, y sus colaboradores, describieron los casos y los resultados a corto plazo de los 300 primeros sujetos comunicados para este registro y los incluyeron en un estudio prospectivo. Los investigadores esperan que el registro y el estudio proporcionen datos para futuros estudios sobre la etiología y prevención de la lesión hepática inducida por fármacos.

Los 300 sujetos fueron incluidos entre 2004 y 2007. Del grupo, el 93% eran adultos, entre ellos, el 18% eran mayores de 65 años. La gravedad de la lesión hepática se calificó como leve en el 27% de los casos, moderada en el 19%, moderada con necesidad de ingreso en el 33%, grave en el 15%, y grave que requirió trasplante o precipitó la muerte en el 6%.

El medicamento único con receta fue la causa probable de lesión hepática en el 73% de los casos. La receta de varios medicamentos o el conjunto de medicinas con receta y complementos dietéti-

cos fueron la causa de lesión hepática en el 18%. Los complementos dietéticos únicos o múltiples fueron la causa en el 9% restante. Los complementos dietéticos que causaron lesión hepática fueron los que se toman para aumentar la musculatura, perder peso, curar el insomnio, prevenir resfriados, los energizantes y los medicamentos para aliviar los síntomas de la menopausia. Muchos pacientes estaban tomando complementos dietéticos y aun cuando fuera un solo complemento dietético el que causara la lesión hepática, a menudo contenía múltiples componentes nutricionales o herbarios.

Entre los medicamentos de venta con receta, los antimicrobianos (incluidos los antibacterianos, antivíricos y antifúngicos) fueron los medicamentos hepatotóxicos más frecuentes, causando daño hepático en más del 45% de los casos. Este resultado coincide con los de los estudios previos. Todavía no sabemos por qué motivo los antimicrobianos tienen tal propensión a causar daño hepático. Podría estar relacionado con el uso, generalmente abundante de antimicrobianos por parte de la población estadounidense, o podría ser que una infección y la inflamación subyacente confirieran mayor susceptibilidad al daño hepático, dijeron el Dr. Chalasani y sus colaboradores.

Los medicamentos para el SNC como los antiepilépticos, los antidepresivos y los neurolepticos fueron la causa probable de hepatopatía en el 15% de los casos, los inmunomoduladores en el 5%, los analgésicos en el 5%, los antineoplásicos en el 4%, los antihipertensores en el 5% y los hipolipemiantes en el 3%.

Los fármacos únicos de venta con receta que causaron lesión hepática más frecuentemente fueron amoxicilina/clavulánico (23 casos), nitrofurantoína (13 casos), isoniazida (13 casos) y trimetoprim-sulfametoxazol (13 casos).

Este estudio observacional aportó información "de importancia práctica para el seguimiento y asesoramiento de los pacientes con daño hepático," destacaron los investigadores.

En primer lugar, la bilirrubina alcanzó su concentración sérica máxima en un tiempo medio de una semana después

del diagnóstico, con independencia de la edad del paciente, el patrón de lesión hepática o el agente causal. En pacientes con ictericia, la situación tardó una media de prácticamente un mes en solucionarse, tardando todavía más en desaparecer en pacientes ancianos y en pacientes con lesión hepática causada por complementos dietéticos más que por medicamentos.

En segundo lugar, dijeron el Dr. Chalasani y sus colaboradores, la diabetes fue un factor de riesgo sólido de lesión hepática inducida por fármacos, no habiéndose considerado como posible factor de confusión en estudios previos de lesión hepática inducida por fármacos.

En tercer lugar, debe excluirse minuciosamente una infección por hepatitis antes de atribuir un caso de lesión hepática aguda a la exposición a un fármaco. Varios pacientes de esta serie tenían lesión hepática y se había considerado que no estaba relacionada con la hepatitis C aguda porque inicialmente dieron negativo en la prueba para el virus y no comunicaron factores de riesgo. Sin embargo, posteriormente sufrieron una seroconversión.

"A medida que disponemos de mejores pruebas para el diagnóstico de causas específicas de lesión hepática aguda, se pueden encontrar más casos de presunta lesión hepática inducida por fármacos que tienen otra etiología," dijeron los investigadores.

El DILING y este estudio fueron financiados por el *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*. El Dr. Chalasani es asesor remunerado de Takeda Pharmaceuticals, AtheroGenics Inc., Advanced Life Sciences, Kari Bio, Metabasis, Pfizer Inc., y Eli Lilly & Co. Recibió una ayuda en forma de beca de Debiovision Inc. y Sanofi-Aventis. La Universidad de Indiana ha iniciado, en su nombre, negociaciones contractuales con Gilead Sciences Inc. y Pfizer para llevara cabo ensayos clínicos que no tienen relación con la lesión hepática inducida por fármacos. También ha actuado como testigo experto de la parte demandada en un juicio de responsabilidad legal que afecta a la lesión hepática inducida por fármacos. ■

El Dr. Rowen K. Zetterman comenta:



EL DR. ROWEN K. ZETTERMAN

La lesión hepática inducida por fármacos sigue siendo la causa más frecuente de insuficiencia hepática aguda en los Estados Unidos, siendo el paracetamol el causante en la mayoría de los casos. Aunque la mayoría de las lesiones hepáticas inducidas por fármacos se deben a un solo principio, en el 20% de los casos estarán implicados varios fármacos. En este estudio, los casos con insuficiencia hepática aguda por otros fármacos distintos del paracetamol se clasificaron como de tipo hepatocelular, colestático, o mixto. Dichos registros desempeñan un papel importante en la detección de lesiones hepáticas graves por fármacos tras el inicio de la comercialización y alertan a los médicos del riesgo de lesión hepática.

Los hallazgos más importantes comunicados son: que los pacientes más jóvenes y las mujeres es más probable que sufran lesión hepatocelular que colestática por fármacos, que la edad por sí sola no pronostica el riesgo de lesión hepática (aunque otros autores han publicado que la lesión hepática inducida por fármacos es más frecuente en pacientes mayores), que la diabetes es un cofactor de riesgo de hepatotoxicidad farmacológica, que los antibióticos y los medicamentos para el sistema nervioso central se asocian frecuentemente con lesión hepática inducida por fármacos, que debe contemplarse una infección aguda por el virus de la hepatitis C en pacientes con lesión hepatocelular aguda que se descubre tras una hospitalización reciente, y que la ictericia en una lesión hepatocelular se asocia con mayor probabilidad de muerte.

Rowen K. Zetterman, M.D., MACP, MACG, es Subdirector de Nebraska-Western Iowa VA Health Care System; Profesor de Medicina Interna en el University of Nebraska Medical Center; y Profesor Clínico de Medicina en la Creighton University School of Medicine.

DE LAS PÁGINAS DE *CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY*

La esteatosis y la fibrosis mejoran a menudo tras la cirugía bariátrica

POR MARY ANN MOON
Elsevier Global Medical News

En un artículo publicado en el número de diciembre de *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, el Dr. Rajasekhara Mummadi y sus colegas refirieron que la esteatosis, la esteatohepatitis y la fibrosis hepática mejoran aparentemente o desaparecen en la mayoría de los pacientes que pierden peso de forma significativa tras la cirugía bariátrica.

Este resultado solo se apreció tras reunir los datos en un metanálisis de 15 pequeños estudios que analizaron los resultados de la cirugía bariátrica y que incluían los resultados de las biopsias hepáticas.

Sin embargo, “la posibilidad de generalizar los resultados tiene que ser confirmada por ensayos clínicos multicéntricos, a gran escala, bien diseñados,” dijeron el Dr. Mummadi y sus colegas de la Universidad de Texas, en Galveston. Ello se debe a que el tamaño de las muestras de estos estudios era pequeño y sus métodos eran muy divergentes, todos los estudios eran observacionales, y los sesgos de estas publicaciones tuvieron un papel importante en la selección de estos estudios.

Los investigadores llevaron a cabo el metanálisis porque el hígado graso no alcohólico es un componente del síndrome metabólico y porque la pérdida

de peso tras la cirugía bariátrica se asocia a menudo a mejoría o desaparición de otros marcadores de síndrome metabólico, como la hiperlipidemia, la hipertensión y la diabetes.

Los 15 estudios del metanálisis recogieron datos de 766 biopsias dobles tomadas antes y después de la intervención quirúrgica. El tipo de cirugía bariátrica más frecuente fue la derivación gástrica en Y de Roux. La edad media de los pacientes fue de 35 a 49 años.

El índice de masa corporal medio en el momento de la cirugía bariátrica fue de 44 a 56 kg/m², que disminuyó a 39 tras la pérdida de peso.

Ninguno de los 15 estudios incluía biopsia hepática de seguimiento como parte de su protocolo. En los otros seis estudios, se obtuvieron biopsias de seguimiento durante las segundas intervenciones quirúrgicas que se realizaron para revisar o reparar las complicaciones de la operación original.

Todos los sujetos tenían esteatosis en el momento de la operación, y aproximadamente en el 92% de los casos la esteatosis mejoró o desapareció completamente después de la una pérdida de peso considerable.

En el 81% de los 555 pacientes que inicialmente tenían esteatosis, ésta mejoró o desapareció por completo. Aproximadamente en el 70% desaparecieron las alteraciones histológicas,

como la degeneración balonizante y la inflamación lobular.

Inicialmente se encontró fibrosis en 460 sujetos, que mejoró o desapareció en el 65% de los casos.

El “resultado más alentador” de este metanálisis fue que “la mayor parte de los pacientes experimentaron una desaparición completa del hígado graso no alcohólico tras la cirugía bariátrica, pareciendo mínimo el riesgo de progresión de las alteraciones inflamatorias y de la fibrosis,” dijeron los investigadores.

La esteatosis en particular mejoró en todos los estudios incluidos en el metaanálisis.

Es importante destacar que estos 15 estudios fueron muy diferentes en cuanto a diseño, tipo de cirugía bariátrica realizada, método de obtención de las biopsias hepáticas, sistemas de clasificación histopatológica y motivos para realizar biopsias de seguimiento. Por lo tanto, son necesarios estudios adicionales que confirmen estos resultados, comentaron el Dr. Mummadi y sus colaboradores.

Además, se excluyó a los pacientes con cirrosis, de modo que “sólo se evaluó el efecto de la cirugía bariátrica en estadios menos avanzados de fibrosis,” añadieron.

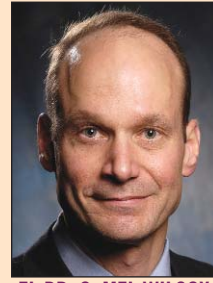
Los investigadores no mencionaron las Fuentes de financiación de este metaanálisis y no declararon conflictos de interés económico importantes. ■

El Dr. C. Mel Wilcox, Editor de *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, comenta:

Ya se han difundido mucho las temibles estadísticas de la epidemia mundial de obesidad y sus negativas consecuencias sobre la salud. En el campo de las enfermedades digestivas, reconocemos ahora el incremento de la enfermedad grasa del hígado no alcohólico y también la el aumento de la esteatohepatitis no alcohólica como causa de hepatopatía terminal.

En efecto, se ha sugerido que la esteatohepatitis no alcohólica será la indicación más frecuente de trasplante hepático en un futuro próximo. Por lo tanto, cualquier tipo de intervención que pueda invertir el proceso de esta enfermedad tendrá importantes consecuencias positivas.

Importantes estudios previos indican que el hígado graso se soluciona con la pérdida de peso y, por lo tanto, no es de sorprender que la cirugía bariátrica causara su desaparición. Curiosamente, este metanálisis indica que no solo desaparecerá la esteatosis prácticamente en todos los pacientes, sino que también lo harán la esteatohepatitis y, posiblemente, la fibrosis.



EL DR. C. MEL WILCOX

Realmente, su análisis encontró que, aproximadamente en dos terceras partes de los pacientes en los que se realizaron biopsias dobles antes y después de la cirugía bariátrica, se observó desaparición

de la fibrosis.

Estos datos son alentadores y destacan aún más el efecto que tiene sobre la esteatohepatitis no alcohólica una pérdida de peso importante, además de otros beneficios para la salud.

Dado el lamentable fracaso de la pérdida de peso en dichos pacientes sin cirugía bariátrica, se necesitan urgentemente otras alternativas menos cruentas.

Regardless, further study of the effect of weight loss with bariatric surgery in patients with early cirrhosis due to NASH is warranted.

Independientemente, está justificado realizar estudios adicionales del efecto de la pérdida de peso con cirugía bariátrica en pacientes con cirrosis precoz por esteatosis hepática no alcohólica.

El Dr. Mel Wilcox, M.D. es Director de la División de Gastroenterología y Hepatología de la Universidad de Alabama en Birmingham.

Los efectos de la cirugía bariátrica sobre el embarazo y la fertilidad son poco claros

POR MARY ANN MOON
Elsevier Global Medical News

Aproximadamente, 50.000 mujeres en edad fértil ingresan cada año en un hospital para someterse a una intervención de cirugía bariátrica y se desconoce el número de las que se someten al procedimiento de forma ambulatoria, según un informe del JAMA.

Desafortunadamente, los datos acerca de los efectos de la cirugía sobre el embarazo, la fertilidad y la anticoncepción, son todavía tan escasos que los médicos no pueden tomar decisiones bien documentadas con respecto a estas pacientes, dijeron la Dra. Melinda A. Maggard, de Rand Corp., Santa Mónica, California, y sus colaboradores.

Para evaluar las tendencias de la cirugía bariátrica hospitalaria, los investigadores utilizaron los datos de una muestra del sistema de asistencia sanitaria nacional entre 1998 y 2005, el año más reciente del que hay información disponible. Dicha muestra incluía datos de hasta 8 millones de hospitalizaciones de aproximadamente 1.000 centros médicos. No se evaluaron las cirugías bariátricas ambulatorias.

El porcentaje de intervenciones bariátricas hospitalarias (banda gástrica ajustable por laparoscopia, gastroplastia

vertical en banda, derivación gástrica en Y de Roux y derivación biliopancreática/cruce duodenal) aumentaron un 800% durante este intervalo, desde algo más de 12.000 a más de 113.500 casos anuales. Desde 2003 hasta 2005, aproximadamente la mitad de estas operaciones (50.000) correspondió a mujeres en edad fértil (18-45 años).

La Dra. Maggard y sus colaboradores revisaron también 75 estudios de la bibliografía que comparaban los datos ginecológicos y obstétricos de mujeres sometidas a cirugía bariátrica y mujeres que no se sometieron a este tipo de intervención.

“Los datos disponibles indican que los riesgos de complicaciones maternas, como la diabetes gestacional y la preeclampsia, pueden ser inferiores tras la pérdida de peso inducida quirúrgicamente que los riesgos en mujeres obesas”, dijeron (*JAMA* 2008;300:2286-96).

Sin embargo, se han publicado 20 casos de complicaciones durante el embarazo que se relacionaron directamente con la cirugía bariátrica, como obstrucciones intestinales, fallo de la banda, úlceras y estenosis de la línea de engrapado. De estos casos, murieron tres madres y cinco recién nacidos.

La cirugía bariátrica no parece influir mucho en el porcentaje de cesáreas o de complicaciones del parto como

hemorragias o lesiones operatorias. Sin embargo, según los autores, pocos estudios han evaluado estas variables en esta población de pacientes.

Complicaciones neonatales como el parto prematuro, las macrosomias y el bajo peso al nacer podrían ser menos frecuentes en embarazos tras cirugía bariátrica. Aunque el porcentaje de abortos es aparentemente mayor en las mujeres que se sometieron a cirugía bariátrica que en las que no.

En dos estudios, los porcentajes publicados de defectos del tubo neural en neonatos de mujeres sometidas a cirugía bariátrica fueron mayores de lo esperado, posiblemente debido al incumplimiento de la toma de complementos vitamínicos por parte de las madres. Los problemas nutritivos durante estos embarazos parecen ser infrecuentes, atribuyéndose frecuentemente al incumplimiento de la toma de los complementos nutritivos recomendados.

La mayoría de los estudios de fertilidad tras cirugía bariátrica eran pequeños e incompletos, informaron los investigadores. Sin embargo, sus resultados indican que la cirugía normalizó las concentraciones hormonales y las irregularidades del ciclo menstrual, mejorando, por tanto, la fertilidad. ■

Declaración conjunta: los pacientes en tratamiento con antiagregantes y AINE están en riesgo

POR SHARON WORCESTER
Elsevier Global Medical News

El objeto de una nueva declaración conjunta de la *American College of Cardiology Foundation*, el *American College of Gastroenterology*, y la *American Heart Association* es detectar y tratar las complicaciones gastrointestinales posiblemente mortales en los pacientes con tratamiento conjunto con antiagregantes plaquetarios y antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

El documento de consenso proporciona recomendaciones clínicas para reducir el riesgo de úlcera y la hemorragia acompañante, lo que incluye el uso de gastroprotección con un inhibidor de la bomba de protones (IBP) o el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* (*J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;52:1502-17).

Según el Dr. Deepak L. Bhatt, codirector del documento, y sus colegas del comité de redacción del documento de consenso, el riesgo de úlcera y hemorragia GI de los individuos tratados con antiagregantes plaquetarios y AINE es el cuádruple que el de los que no toman estos medicamentos.

Teniendo en cuenta el uso generalizado de AINE, entre ellos la aspirina, y el hecho de que muchos americanos viven con cardiopatía además de enfermedades que les obligan a la toma de AINE (como la artritis), el tratamiento del riesgo GI se convertirá en una parte cada vez más importante de la asistencia cardiovascular, según

una declaración del *American College of Cardiology* sobre el documento de consenso.

“Estas recomendaciones se derivan de la experiencia colectiva de los principales cardiólogos y gastroenterólogos, así como de una revisión bibliográfica extensa, y proporciona a los especialistas medidas prácticas para contrarrestar el riesgo y ayudar a mejorar la seguridad del paciente,” dijo en su declaración el Dr. Bhatt, Jefe de Cardiología en el *VA Boston Healthcare System*.

Además, el Dr. David Johnson, último ex-presidente del *American College of Gastroenterology* y Profesor de Medicina y Jefe de Gastroenterología en la *Eastern Virginia Medical School*, de Norfolk, hizo hincapié en la importancia de una “evaluación” proactiva del riesgo individual, y en la necesidad de una mejor comunicación entre cardiólogos, gastroenterólogos y médicos de atención primaria para mejorar la seguridad del paciente. Igualmente, destacó hay que informar a los pacientes de la importancia que tiene revelar toda información sobre los medicamentos que estén tomando para asegurar que se toman las medidas adecuadas para reducir el riesgo.

Las instituciones hicieron recomendaciones para las siguientes situaciones clínicas:

► **Complicaciones GI del tratamiento con aspirina y de la combinación de aspirina y otro AINE.** Se debe recetar tratamiento gastroprotector a los pa-

cientes de riesgo que tomen aspirina a dosis bajas y a los que usen cualquier AINE con aspirina a dosis cardiopreventivas. Dado que el riesgo de episodios GI altos aumenta con la dosis de aspirina, no deben recomendarse dosis superiores a 81 mg de forma habitual para el tratamiento de la fase crónica.

► **Efectos GI del tratamiento conjunto con aspirina y anticoagulantes.** En los pacientes que toman esta combinación, hay un “riesgo significativamente mayor y clínicamente importante de episodios hemorrágicos extracraneales, una gran proporción procedente del tracto GI alto” debiendo usarse esta combinación con una indicación vascular, arrítmica o valvular establecida. Se recomienda el tratamiento con IBP.

► **Efectos GI de clopidogrel y clopidogrel más tratamiento anticoagulante.** El clopidogrel no debería ser el sustituto de la aspirina como estrategia para reducir la recurrencia hemorrágica por úlcera GI en pacientes de alto riesgo, ya que es peor que la asociación de aspirina e IBP. Además, en comparación con la monoterapia, la asociación de clopidogrel y warfarina se asocia con mayor incidencia de hemorragia importante; solo debe considerarse esta asociación cuando es probable que los beneficios superen a los riesgos. Se recomienda un INR de 2,0 a 2,5 cuando se añade warfarina al tratamiento con aspirina o con aspirina y clopidogrel.

► **Tratamiento y prevención de la lesión gastroduodenal ocasionada por aspirina y AINE.** Deben utilizarse IBP para la prevención y el tratamiento de las lesiones GI asociadas al tratamiento con aspirina y AINE.

► **Pruebas de *H. pylori* y erradicación.** Antes de iniciar tratamiento antiagregante crónico en pacientes con antecedentes de enfermedad ulcerosa, se harán pruebas de determinación de *H. pylori* y se erradicará en caso de que resulten positivas.

► **Interrupción del tratamiento antiagregante por hemorragia.** La decisión de interrumpir el tratamiento con aspirina en el contexto de una hemorragia digestiva alta aguda debe tomarse de forma individual, basándose en la evaluación del riesgo cardiovascular y GI para analizar las posibles complicaciones trombóticas y hemorrágicas.

► **Endoscopia en pacientes con monoterapia o tratamiento conjunto con antiagregantes.** Los pacientes con alto riesgo cardiovascular en tratamiento conjunto pueden beneficiarse de la endoscopia. Es importante la colaboración entre el cardiólogo y el endoscopista para evaluar el riesgo de hemorragia frente al riesgo de trombosis en cuanto al momento oportuno para interrumpir el tratamiento antiagregante.

Según el ACC, el documento de consenso se actualizará a medida que se acumulen datos más definitivos. ■

La triple terapia con telaprevir es eficaz contra la hepatitis C

POR ROBERT FINN
Elsevier Global Medical News

SAN FRANCISCO — Según los resultados de un estudio de fase II, los pacientes infectados por el virus de la hepatitis C consiguen una respuesta virológica completa significativamente antes, siendo el porcentaje de pacientes que mantienen la respuesta virológica más elevado cuando se añade telaprevir al tratamiento convencional con peginterferón α -2a más ribavirina.

De los pacientes que recibieron tratamiento convencional, aproximadamente el 70% alcanzaron concentraciones indetectables de ARN del virus de la hepatitis C (VHC), aunque fueron necesarias 40 semanas de tratamiento para conseguir dicha concentración. En comparación, los que recibieron la triple terapia consiguieron concentraciones indetectables de ARN del VHC en tan sólo 10 semanas, según un análisis de Kaplan-Meier.

El Dr. Stefan Zeuzem, del Hospital Uni-

versitario Johann Wolfgang Goethe, de Frankfurt-am-Main, Alemania, anunció los resultados finales del ensayo PROVE2 (*Protease Inhibition for Viral Evaluation*) en la reunión anual de la Asociación americana para el estudio del hígado.

El estudio incluyó a 323 pacientes con VHC genotipo-1 que no habían recibido tratamiento previo y que fueron tratados en cuatro países europeos. Los pacientes fueron asignados de forma aleatorizada a un grupo con tratamiento convencional y a otros tres grupos de tratamiento. Los del grupo con tratamiento convencional recibieron peginterferón α -2a (180 mcg/semana) y ribavirina (1.200 mg/día diarios).

Los pacientes del grupo con terapia triple recibieron 750 mg diarios de telaprevir además de peginterferón y ribavirina, pero sólo durante 12 semanas. Otro grupo recibió 12 semanas de telaprevir y peginterferón sin ribavirina. El último grupo recibió 12 semanas de terapia triple seguidas de otras 12 semanas de peginterferón y ribavirina solo.

La edad promedio de los pacientes era de 45 años (intervalo, 18-65 años), el 59% eran varones, siendo su concentración media de ARN del VHC de 6,5 log 10 UI/mL.

Según el análisis por intención de tratar, en la semana 4 sólo el 13% de los pacientes del grupo con tratamiento convencional habían logrado concentraciones indetectables de ARN del VHC, comparados con el 80% de los pacientes tratados con triple terapia, el 50% de los que recibieron telaprevir y peginterferón sin ribavirina y el 69% de los que recibieron la triple terapia y fueron elegidos para recibir posteriormente otras 12 semanas de peginterferón y ribavirina. Las diferencias fueron estadísticamente significativas.

También hubo diferencias significativas en los porcentajes de recidiva 24 semanas después de completar el tratamiento asignado. Los peores resultados correspondieron a los pacientes que recibieron telaprevir y peginterferón sin ribavirina, presentando recidivas un 48% de

ellos, mientras que en el grupo con la triple terapia presentaron recidivas el 30% de los pacientes, así como el 22% de los pacientes con tratamiento convencional.

Los mejores resultados correspondieron a los pacientes que recibieron la triple terapia durante 12 semanas y luego peginterferón y ribavirina durante otras 12 semanas, con solo un 14% de recidivas. Las diferencias fueron estadísticamente significativas.

Los acontecimientos adversos más numerosos observados entre los pacientes que recibieron telaprevir fueron: erupción cutánea, prurito y anemia. Entre dichos pacientes, el 58% sufrió una erupción cutánea y el 22% anemia.

El Dr. Zeuzem declaró que es investigador clínico y consultor de Tibotec Pharmaceuticals, Roche y Vertex Pharmaceuticals, que fabrica telaprevir. Varios de los coautores del estudio eran empleados de Vertex, la empresa que financió el estudio PROVE2. ■

Declaración de consenso sobre la hepatitis B

Evidencia viene de la página 1

expertos, que es Profesor de Medicina de la cátedra Robert L. Grisson, en el Centro Médico de Omaha, de la Universidad de Nebraska.

Dichos estudios, junto con un estudio multinacional de una cohorte poblacional prospectiva, ideado para definir la historia natural de la enfermedad, también ayudaría a definir qué pacientes necesitan tratamiento inmediato y a cuáles se puede hacer un seguimiento,” dijo el Dr. Sorrell.

Los investigadores han adelantado marcadores intermedios que miden cambios virológicos, histológicos y bioquímicos como criterios indirectos de valoración, que fueron la base de la aprobación por la *Food and Drug Administration* del interferón alfa-2b, el peginterferón alfa-2b y cinco análogos de nucleósidos o nucleótidos orales (lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina y tenofovir) para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB).

“Si la FDA hubiera exigido que demostráramos que podemos evitar la progresión a cirrosis o la mortalidad, nunca hubieran aprobado un medicamento. Estos resultados se valoran durante décadas,” dijo al grupo de expertos el Dr. Jules L. Dienstag, AGAF, Director de Formación Médica y Profesor de Medicina en la cátedra Carl W. Walter de la Facultad de Medicina de Harvard, Boston.

En estudios recientes (aunque no son ensayos aleatorizados comparativos) hay una “relación convincente” incipiente entre las concentraciones de ADN VHB elevadas de manera sostenida y las consecuencias clínicas tardías, dijo durante una presentación sobre las ventajas y los riesgos de los análogos de nucleósidos y nucleótidos en la hepatitis B.

Por ejemplo, en un estudio de una cohorte prospectiva de más de 3.500 pacientes de Taiwan infectados por el virus de la hepatitis B, se encontró que la progresión a cirrosis se correlacionaba muy sólidamente con las concentraciones de virus circulante. “La inhibición terapéutica profunda, duradera, del ADN del VHB puede retrasar e invertir la progresión de la hepatitis B crónica,” dijo el Dr. Dienstag al grupo de expertos del NIH.

Además, ahora cada vez es mayor el número de estudios que demuestran, dijeron, que el tratamiento antivírico frena la fibrosis, la descompensación, y permite que los pacientes salgan de las listas de trasplantes.

Sin embargo, el interés del equipo del NIH fue relativamente escaso. Se acusó al equipo de responder a preguntas específicas y de tener en cuenta una revisión sistemática de la evidencia llevada a cabo por la *Agency for Healthcare Research and Quality's Evidence-Based Practice Centers* como

“fundamento de evidencia de gran calidad” para la conferencia.

La revisión del centro del AHRQ comprendía estudios observacionales para evaluar la historia natural de la hepatitis B, pero sólo usó ensayos aleatorizados comparativos para evaluar los efectos del tratamiento. La revisión llegaba a la conclusión de que las pruebas son “insuficientes” para evaluar el efecto del tratamiento en la evolución clínica, para

**‘SI LA FDA HUBIERA
EXIGIDO QUE DEMOSTRÁRAMOS
QUE PODEMOS PREVENIR ... LA
CIRROSIS O LA MORTALIDAD,
NUNCA HUBIERAN APROBADO
UN MEDICAMENTO.’**

predecir la respuesta del paciente o para determinar “si las mediciones intermedias son variables de valoración indirectas fiables”

Los ensayos clínicos comparativos y aleatorizados que se han realizado en adultos con infección crónica por el VHB no estaban diseñados para responder a estas preguntas y “aunque parecería razonable que las mejorías [resultados clínicos intermedios] se tradujeran en mejorías en los resultados clínicos” hay “antecedentes” en otras áreas clínicas de que dichas correlaciones son equívocas, reveló el Dr. Timothy Wilt, codirector del Centro de Práctica Clínica basada en la evidencia del AHRQ de Minnesota, después de presentar la revisión.

Aún así, el grupo de expertos cambió de rumbo, de fijar su atención en los ensayos comparativos aleatorizados a largo plazo a llegar a la conclusión de que debe tratarse a los siguientes individuos: pacientes con insuficiencia hepática aguda; pacientes con complicaciones cirróticas, niños nacidos de mujeres positivas para el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg); pacientes que sufren una reactivación de la hepatitis crónica B y pacientes a punto de recibir tratamiento inmunosupresor o quimioterapia contra el cáncer.

El Dr. John Inadomi, AGAF, de la Universidad de California, San Francisco, y el Hospital General de San Francisco, miembro del grupo, dijo en una entrevista después de la conferencia que estas recomendaciones cubren áreas en las en gran parte faltan datos de gran calidad pero que sería difícil, y tal vez poco ético, obtenerlos con estudios adicionales dados los conocimientos básicos actuales.

Por ejemplo, los estudios observa-

ciones indican que los pacientes con VHB que reciben tratamiento inmunosupresor o quimioterapia contra el cáncer por otras enfermedades tienen un riesgo elevado de exacerbación de la hepatitis (incluidos los que están en fase de portador del HBsAg inactivo y los pacientes con una hepatitis curada). El riesgo de reactivación severa en estos pacientes es tan alto que, aun cuando no hay pruebas sólidas, parece razonable el tratamiento, dijo el Dr. Inadomi.

En cuanto a la cirrosis con complicaciones, un ensayo comparativo con placebo demostró una mejoría clínicamente importante en el índice de Child-Turcotte-Pugh y una reducción significativa de la incidencia de cáncer hepático con el tratamiento antivírico. El estudio se paralizó por beneficio del fármaco frente al placebo, demostrándose en un análisis secundario que la reducción del cáncer alcanzó significación estadística.

El grupo de expertos del NIH también concluyó que “puede estar indicado” el tratamiento en pacientes en la fase inmunitaria activa de la enfermedad. Esta fase, también llamada la fase inmunitaria de aclaramiento, se caracteriza por la presencia de concentraciones elevadas de ADN VHB y datos de inflamación hepática activa.

El riesgo de complicaciones de la infección crónica por VHB aumenta en pacientes de alrededor de 30 años, dice el consenso. Los pacientes más jóvenes con positividad para el HBeAg pueden experimentar una seroconversión espontánea del HBeAg, por lo que es razonable vigilar a este grupo sin tratamiento. Si de los 30 años a los 40 o al principio de la década de los 40 no hay una seroconversión espontánea y hay inflamación activa, está indicado el tratamiento.

No está indicado tratar a los pacientes que están en fase de inmunotolerancia, los pacientes que están en fase de portador inactivo/fase de replicación baja, ni a los pacientes con infección oculta por VHB, dice la declaración.

Aunque no respaldan el ADN del VHB como marcador indirecto fiable de la evolución clínica a largo plazo, el grupo de expertos concluyó que el ADN del VHB elevado es el “factor pronóstico más importante” de cirrosis o carcinoma hepatocelular en pacientes con infección por VHB. Otros factores de riesgo son: la edad avanzada, el sexo masculino, los antecedentes familiares de cáncer hepático, la coinfección con hepatitis C o VIH y la infección por el genotipo C del VHB, dijo el grupo de expertos.

Aunque la incidencia de infección ha disminuido enormemente entre la población estadounidense desde mediados de la década de 1980, la prevalencia de in-

fección crónica por el VHB sigue siendo elevada y podría estar aumentando.

El NIH celebró conferencias sobre el tratamiento de la hepatitis B en 2000 y 2006, pero esta conferencia fue la primera convocada dentro del programa de elaboración del consenso. En 2002, el NIH celebró una conferencia para la elaboración de un consenso sobre hepatitis C y publicó un informe que daba una orientación clínica más detallada.

El nuevo informe sobre hepatitis B es valioso, dijo el Dr. Inadomi, porque “nos da la oportunidad de reflexionar y preguntarnos en qué medida nuestra práctica clínica se basa en pruebas de gran calidad y qué estudios adicionales son necesarios para asegurarnos de que estamos ayudando a nuestros pacientes.”

Las recomendaciones de investigación del grupo de expertos probablemente dictarán la agenda de una red de investigación clínica en hepatitis B, que será activada por el *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*.

Mientras tanto, los nuevos datos sobre la historia natural de la enfermedad y tratamiento recogidos desde 2005 han estado una nueva serie de recomendaciones y algoritmos. La *American Association for the Study of Liver Diseases* publicó recientemente recomendaciones prácticas actualizadas sobre la hepatitis B (*Hepatology* 2007;45:507-39), y al cierre de la edición, está programada la publicación, en los próximos meses, de nuevas recomendaciones de la *European Association for the Study of the Liver* en *Journal of Hepatology*.

El Dr. Emmet B. Keeffe, AGAF, y sus colaboradores también han revisado su algoritmo terapéutico para tratar la hepatitis crónica B que reflejan lo que ellos dicen que son numerosos acontecimientos, desde la disponibilidad de pruebas diagnósticas moleculares, más sensibles, al mejor conocimiento de las ventajas y desventajas de los nuevos tratamientos.

Al cierre de la edición, estaba programado publicar un informe sobre el nuevo algoritmo en el número de diciembre de 2008 de *Clinical Gastroenterology and Hepatology*.

“A diferencia de las recomendaciones publicadas, el documento del NIH no sugería fármacos de preferencia para su uso en aquellas indicaciones en las que se recomienda tratamiento. Las recomendaciones y algoritmos de la Sociedad indican que cuando se inicia el tratamiento, las mejores opciones son los fármacos que se administran por vía oral, con gran potencia y un bajo porcentaje de resistencia” dijo en una entrevista el Dr. Keeffe, profesor emérito de Medicina en el Centro Médico Universitario de Stanford, en Palo Alto, California. ■

Se puede acceder a la declaración de consenso en <http://consensus.nih.gov>.

El yogur probiótico fracasa en un ensayo de prevención de la diarrea

En un ensayo aleatorizado, a doble ciego, de 300 pacientes hospitalarios con tratamiento antibiótico, los probióticos fueron ineficaces.

POR DENISE NAPOLI
Elsevier Global Medical News

WASHINGTON — En un ensayo a doble ciego, aleatorizado, de 300 pacientes adultos aproximadamente, el yogur probiótico no tuvo efecto sobre la prevención de la diarrea asociada a los antibióticos.

Según los autores del estudio, los metanálisis sugieren que los probióticos pueden ser útiles contra la diarrea asociada al uso de antibióticos, aunque se han llevado a cabo pocos ensayos grandes, aleatorizados y comparativos.

En un estudio del año 2007 llevado a cabo por un grupo de investigadores canadienses, se encontró que los probióticos ayudaban a prevenir la diarrea asociada al uso de antibióticos, aunque se trataba de un estudio bastante pequeño

(*Can. J. Gastroenterol.* 2007;21:732-6).

En el estudio actual, el Dr. Alberto Delgado-Iribarren, del departamento de microbiología del Hospital Universitario Fundación Alcorcón de Madrid, y sus colaboradores estudiaron a más de 300 pacientes que ingresaron en el hospital e iniciaron un tratamiento antibiótico, bien con levofloxacino o con amoxicilina-clavulánico. La edad media de los pacientes era de 76 años, siendo el 46% de ellas mujeres.

En conjunto, 122 pacientes fueron asignados aleatoriamente a tomar un yogur de placebo (que contenía *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus bulgaricus*, pero no probióticos), a otros 125 se les administró una mezcla de yogur probiótico fabricado especialmente para el estudio (que contenía *S. thermophilus* and *L. bulgaricus*, así

como *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*, y *Lactobacillus casei*), y 65 pacientes que se asignaron a un grupo que no tomó yogur.

Los pacientes tomaron una dosis de 150-200 mL de yogur. Ambos yogures tenían el mismo sabor, color, olor y textura.

Los pacientes consumieron yogur desde el principio del tratamiento antibiótico hasta 5 días después de interrumpir el tratamiento antibiótico, siendo el periodo de seguimiento de 1 mes.

Los pacientes respondieron un cuestionario en el que se preguntaba por la diarrea y los efectos secundarios. Se definió diarrea como dos o más deposiciones blandas. Las variables secundarias de valoración de los resultados fueron el número de días con diarrea, la intensidad de la diarrea, el número de deposiciones diarias, y la prolongación del ingreso a causa de la diarrea.

En su presentación en la Conferencia intercientífica anual sobre antimicrobianos y quimioterápicos y la reunión anual de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de

América, celebradas conjuntamente, el Dr. Delgado-Iribarren comunicó que “nuestros datos fueron esencialmente idénticos en los tres grupos,” siendo “la proporción de pacientes con diarrea similar, aproximadamente del 20%” y sin diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos.

Las variables secundarias de valoración de los resultados también fueron normalmente similares. La duración de la diarrea fue de 3 días aproximadamente, con un máximo de cinco deposiciones por día. La estancia hospitalaria media de los sujetos de referencia fue ligeramente más prolongada que la de los pacientes que tomaron yogur probiótico ($P = 0,03$). “Es importante destacar que no hubo diferencias de mortalidad en los tres grupos,” añadió el investigador.

“Concluimos que el yogur probiótico no tiene un efecto sobre la diarrea asociada al uso de antibióticos en las personas adultas,” dijo el Dr. Delgado-Iribarren. Sin embargo, es seguro, añadió.

El Dr. Delgado-Iribarren declaró no tener conflictos de interés. ■

Un estudio multicéntrico prueba la precisión de la CTC

POR MARY ANN MOON
Elsevier Global Medical News

La colonografía por tomografía axial computerizada identificó al 90% de los pacientes con cánceres colorrectales o adenomas en un ensayo clínico que ha sido, hasta la fecha, el estudio multicéntrico más grande que ha evaluado la colonografía por TAC, dijo el Dr. Daniel Johnson, que publicó los resultados en el *New England Journal of Medicine*.

Los pólipos mayores de 10 mm se definieron como pólipos grandes. Según el Dr. Johnson y sus colaboradores, de la Clínica Mayo de Arizona, en Scottsdale, la colonografía por TAC identificó con menor precisión las lesiones de 5 a 9 mm de diámetro.

Los investigadores explicaron que “el principal objetivo de este ensayo prospectivo fue evaluar las características de la realización del cribado de la colonografía por TAC con métodos óptimos de adquisición e interpretación de imágenes que fueran reproducibles en un contexto diverso y multicéntrico, y comparar estas observaciones con los resultados de la colonoscopia de cribado y la revisión histológica, como patrón de referencia.

En el ensayo se incluyó a 2.531 sujetos asintomáticos, de 50 años en adelante, sin factores de riesgo conocidos de cáncer colorrectal y se programó la realización de una colonoscopia de cribado habitual. Se realizó una exploración colonográfica por TAC con los sujetos en decúbito supino y en decúbito prono, seguida de una colonoscopia óptica.

Se encontró que en total, 109 pacientes (4%) tenían 128 adenomas o carcinomas. La colonografía por TAC detectó correctamente a 98 de estos pacientes pero se perdió las lesiones de los otros 11, dijeron el Dr. Johnson y sus colegas (*N. Engl. J. Med.* 2008; 359:1207-17).

En una declaración, el AGA Institute dijo que “considera que la colonoscopia es la exploración definitiva para la prevención y cribado del cáncer colorrectal. La colonoscopia es la única exploración que puede detectar el cáncer en una fase potencialmente curable y se puede evitar extirpando los pólipos precancerosos.”

La colonografía por TAC puede ser otro método aceptable para la detección sistemática del cáncer colorrectal, aunque aún quedan muchos interrogantes, decía la declaración del AGA In-

stitute. Por ejemplo, los datos demuestran que la colonografía por TAC fue menos sensible para pólipos pequeños (de 5 a 9 mm), con porcentajes de detección de tan solo el 65% (5 mm)...No está claro que dejar los pólipos pequeños sea seguro; no hay estudios a largo plazo, adecuadamente controlados, que analicen este aspecto.

Además, no está claro cuáles son los riesgos de la exposición a las radiaciones durante la colonografía por TAC. “El porcentaje de exposición a radiaciones con la colonografía por TAC puede depender de la máquina utilizada y del tipo de colonografía por TAC (imágenes 2-D o 3-D); por lo tanto, la metodología de cribado tiene que estar estandarizada,” decía la Declaración del AGA Institute.

En una entrevista, el Dr. Johnson refería que “la dosis de radiación utilizada se estandarizó para el ensayo en muchas máquinas diferentes. La dosis utilizada representa una reducción del 50% comparada con las exploraciones de TAC corporales habituales, y es similar a la que se utiliza para el enema opaco.”

En un editorial del mismo número, el Dr. Robert H. Fletcher, profesor emérito de la Facultad de Medicina de Harvard, en Boston, destacaba que la

colonografía por TAC tiene “sustancialmente más sensibilidad que otras pruebas de cribado de cáncer colorrectal de uso frecuente, como la de sangre oculta en heces o y la sigmoidoscopia.” La colonografía por TAC utiliza una técnica de visualización para realizar una evaluación mínimamente invasiva de la zona colorrectal. No requiere sedación y el riesgo de complicaciones relacionadas con la exploración es muy bajo.

Sin embargo, “médicos y pacientes deben conocer las consecuencias que se derivan de elegir la colonografía por TAC,” dijo el Dr. Fletcher. Por ejemplo, de cada cuatro personas en las que sospechamos que tienen pólipos por la colonografía por TAC, sólo uno verdaderamente los tiene tras la realización de la colonoscopia de confirmación, apuntó. (*N. Engl. J. Med.* 2008; 359:1285-7).

Y además de perderse el 10% de las grandes lesiones halladas en la colonoscopia, la colonografía por TAC “puede perderse adenomas planos o deprimidos,” añadió el Dr. Fletcher.

En el estudio actual, la colonografía por TAC identificó anomalías extra-colónicas en el 66% de los sujetos. ■