



# GI & HEPATOLOGY NEWS

EDICIÓN ESPAÑOLA



MEGHAN KEEFFE

El tratamiento con nitazoxanida, interferón pegilado y ribavirina se ha asociado a una tasa de RVM del 70%, publican el Dr. Emmet Keeffe, AGAF, y cols.

## La terapia triple es eficaz frente a la hepatitis C crónica

ROBERT FINN

Elsevier Global Medical News

Los pacientes con hepatitis C crónica tratados con terapia triple con nitazoxanida, interferón pegilado y ribavirina muestran unas tasas de respuesta virológica significativamente mayores que los sometidos a un tratamiento convencional, señalaron el Dr. Jean-François Rossignol y cols. en un trabajo publicado en el número de marzo de 2009 de *Gastroenterology*.

En este estudio aleatorizado controlado con placebo de fase II se han incluido 96 pacientes sin ningún tratamiento previo frente a la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) que se asignaron a tres grupos de tratamiento. Se observó una tasa de respuesta virológica mantenida (RVM) del 79% en el grupo de tratamiento triple y una tasa del 50% en el de tratamiento convencional con interferón alfa-2a pegilado y ribavirina en función del peso, lo que supone una diferencia estadísticamente significativa. En el grupo que recibió nitazoxanida e interferón pegilado, el 61% de los participantes lograron una RVM, aunque esta diferencia careció de significación

estadística con relación al grupo de tratamiento convencional.

Nitazoxanida es una molécula antimicrobiana del grupo de los tiazoles que se ha autorizado en Estados Unidos como tratamiento de la infección por *Cryptosporidium parvum* y la infestación por *Giardia lamblia*.

El Dr. Emmet B. Keeffe, AGAF, autor principal de este estudio, ha declarado en una entrevista: "Una observación interesante ha sido la asociación identificada entre la administración de nitazoxanida en los grupos de terapia doble y triple con una disminución de las tasas de recidiva (tres de 20 pacientes y uno de 23 pacientes, respectivamente) en comparación con el grupo de tratamiento convencional (10 de 30 pacientes)."

El Dr. Keeffe es el vicepresidente y director médico principal de Romark Laboratories LC y catedrático emérito de Medicina, Stanford University Medical Center, Palo Alto, CA. EEUU. El Dr. Rossignol es Presidente y Director Científico principal de Romark Laboratorios, empresa comercializadora de nitazoxanida con el nombre de Alinia. Romark ha financiado este trabajo.

Vea terapia triple • página 3

## La combinación de un polimorfismo genético y ERGE se asocia a un aumento del riesgo de cáncer esofágico

Se han identificado algunos marcadores genéticos específicos.

SHARON WORCESTER

Elsevier Global Medical News

Los pacientes con reflujo gastroesofágico portadores de un polimorfismo específico del gen del factor de crecimiento epidérmico parecen presentar un riesgo significativamente mayor de desarrollar un adenocarcinoma esofágico de acuerdo con los resultados de un estudio de casos y testigos.

Las observaciones de este estudio de 309 pacientes que recibieron un tratamiento frente al cáncer esofágico y 275 controles sanos apareados podrían tener interés en la identificación de sujetos con riesgo de adenocarcinoma esofágico (ACE), afirmó el autor principal del estudio, el

Dr. Wilson Y. Cheung, en una rueda de prensa sobre investigación celebrada durante el simposio anual sobre Cáncer Gastrointestinal.

"Aunque desde hace tiempo se sabe que [la enfermedad de reflujo gastroesofágico] constituye un factor de riesgo de cáncer esofágico, hemos logrado identificar por vez primera unos marcadores genéticos específicos vinculados con un aumento del riesgo de cáncer en sujetos afectados por ERGE.", señaló el Dr. Cheung en una nota de prensa.

El Dr. Timothy C. Wang, AGAF, comentó en una entrevista, "Se trata de un estudio que podría ser muy influyente y en el que se ha analizado la influencia de los

polimorfismos del gen del FCE/PUN (polimorfismos de un único nucleótido) en el riesgo de desarrollo de ACE."

"En los trabajos anteriores realizados por el grupo de R. Upadhyay (2008) se observó que el polimorfismo +61A>G se asociaba a un cociente de posibilidades de 1,65 de ACE. No obstante, este nuevo estudio profundiza en los resultados previos, ya que demuestra que la mayor parte del riesgo se concentra en pacientes con ERGE portadores de la variante G/G, de modo que la combinación de ERGE y un genotipo G/G se asocia a un riesgo significativamente mayor de desarrollo de cáncer de

Vea ERGE • página 3

## El calcio puede reducir el riesgo de neoplasias GI

MARY ANN MOON

Elsevier Global Medical News

La ingesta de calcio presenta una relación inversa con el riesgo de desarrollo de tumores en el aparato digestivo, en particular el cáncer colorrectal, según un artículo publicado en la revista *Archives of Internal Medicine*.

El consumo de 1.200 mg diarios de calcio (la cantidad recomendada en las directrices dietéticas actuales) reduce el riesgo de tumores gastrointestinales tanto en el hombre como en la mujer, así como el riesgo de desarrollo de cualquier tipo de neoplasia en la mujer, según el grupo del Dr. Yikyung Park del National Cancer Institute.

Estos investigadores han analizado la relación existente entre la ingesta de calcio y la prevalencia total del cáncer y la prevalencia de distintos tipos de neoplasias por medio de los datos procedentes del estudio de alimentación y salud de los *National Institutes of Health-AARP*, en el que participaron 293.907 hombres y 198.903 mujeres de edades comprendidas entre 50 y 71 años en el momento de ingresar en el estudio en 1995.

El Dr. Robert S. Sandler, ha afirmado en una entrevista: "Quedan aún algunas cuestiones sin resolver, a pesar de la demostración de la existencia de una asociación entre la ingesta de calcio y la reducción del riesgo de cáncer colorrectal. En este trabajo no se ha estudiado la ingesta de

vitamina D, por lo que desconocemos si el efecto protector observado se debe al calcio, a esta vitamina, o a ambas moléculas. A menudo, los productos lácteos y los complementos de calcio, que confieren protección contra el cáncer de acuerdo con los autores, contienen también vitamina D", señaló el Dr. Sandler, presidente del instituto AGA.

"En tanto en cuanto no se disponga de nuevos datos, se debe tratar de consumir la cantidad diaria recomendada de calcio (1.200 mg diarios) a través de la dieta y complementos. La mayoría de los estadounidenses, y especialmente las mujeres, no

Vea Riesgo • página 3

# Los IBP podrían ser inadecuados en lactantes con cólicos

BY MICHELE G. SULLIVAN  
Elsevier Global Medical News

La administración de inhibidores de la bomba de protones a todos los lactantes con cólicos – de manera independiente de la insistencia mostrada por sus padres – constituye un mal precedente que respalda un tratamiento farmacológico de eficacia desconocida, sostuvo el Dr. Warren Bishop, especialista en gastroenterología pediátrica.

El mensaje del Dr. Bishop es sencillo: Los lactantes lloran, regurgitan y, prácticamente en todos los casos, el mejor remedio es el paso del tiempo. “No resulta difícil comprender por qué motivo los padres atribuyen el llanto de su hijo lactante a molestias producidas por los vómitos,” afirmó el Dr. Bishop de la *University of Iowa*, Iowa City, EEUU. Sin embargo, el reflujo en el lactante no equivale al reflujo en el adulto, ya que la regurgitación en la mayoría de los lactantes obedece a la inmadurez fisiológica en mayor medida que a un trastorno digestivo.

“Ingieren un gran volumen de líquidos a lo largo del día, poseen un estómago relativamente pequeño y no distensible, pasan la mayor parte del tiempo en decúbito, y poseen un esófago de longitud muy corta,” declaró en una entrevista. “Todos estos factores confluyen en un cúmulo de circunstancias que maximiza el reflujo esofágico.”

Tan sólo en un número muy reducido de niños menores de 6 meses se observan signos histológicos de esofagitis que provoca el dolor de acidez gástrica asociado al reflujo esofágico (ERGE). “A la luz de este hallazgo, cabría suponer que los lactantes con cólicos de

mayor intensidad no presenten en realidad acidez gástrica,” en especial en ausencia de otras manifestaciones, como dificultades respiratorias, retraso del crecimiento o esofagitis confirmada, apuntó.

Sin embargo, la prescripción de inhibidores del ácido para “llorones y regurgitadores” parece estar de moda entre los pediatras, dijo el Dr. Bishop. “Me horroriza esta tendencia. No es un

**'LOS INHIBIDORES DEL ÁCIDO SE ESTÁN CONVIRTIENDO EN LA NUEVA PENICILINA. ... EN MI OPINIÓN NO TIENE SENTIDO, YA QUE LOS PACIENTES NO PRESENTAN NINGUNA ALTERACIÓN DEL pH ESOFÁGICO.'**

abordaje correcto. Los inhibidores del ácido se están convirtiendo en la nueva penicilina. Hace algunos años, los pediatras recetaban antibióticos a los niños con un catarro a pesar de saber perfectamente que estos fármacos no ejercerían ningún efecto. Creo que la administración de inhibidores del ácido como tratamiento de los cólicos infantiles no tiene sentido, ya que los pacientes no presentan ninguna alteración del pH esofágico.”

En efecto, declaró el Dr. Bishop, no se han publicado indicios firmes que respalden algunos hallazgos anecdóticos sobre el beneficio de los inhibidores del ácido en niños con cólicos. “En el mejor estudio que se ha llevado a cabo hasta ahora se han estudiado lactantes con ERGE confirmada y llanto excesivo. Los

niños recibieron placebo u omeprazol. No se observó ninguna diferencia en ambos grupos respecto a la cronología diaria del llanto ni la irritabilidad. Esta observación se mantuvo incluso en lactantes con esofagitis confirmada mediante una biopsia.” (J. Paed. 2003;143:219-23).

En otro ensayo se distribuyeron aleatoriamente niños con cólicos a tres grupos: placebo, ranitidina y cisaprida, o asesoramiento de los progenitores. El llanto mejoró de forma paulatina en todos los grupos y no se observaron diferencias entre ellos (J. Paed. 2006;42:49-58). “En conjunto, estos estudios ponen de manifiesto que el tratamiento de los cólicos con inhibidores del ácido no ofrece unos resultados mejores que placebo en la gran mayoría de los lactantes”, declaró el Dr. Bishop.

Entonces, ¿cómo debería actuar un pediatra que se encuentra ante un bebé que llora y unos padres agotados y suplicantes? En primer lugar, ha de explicar que los bebés sanos lloran hasta 3 horas diarias de manera independiente de los intentos de calmarlos. La frecuencia del llanto alcanza una cota máxima alrededor de la sexta semana de vida y disminuye hasta menos de una hora diaria hacia el tercer mes. Se dispone de algunas alternativas en los lactantes con síntomas de cólicos – llanto de duración excesiva, paroxismos de irritabilidad, protestas y llanto que comienzan y se interrumpen sin motivo aparente; llanto inconsolable; y adopción de una posición con las rodillas cerca del abdomen.

Estudio de la intolerancia a caseína. En los lactantes alimentados con leche materna, indique a la madre que prescinda de productos lácteos en su

alimentación durante una semana más o menos. “Alrededor de una tercera parte de estos niños responden a la eliminación de la leche de vaca de la dieta materna.” En el 20% de los niños alimentados con leches maternizadas, podría ser útil probar una leche de soja.

Administración de pequeños volúmenes de una infusión elaborada exclusivamente con menta poleo y/o camomila y ligeramente edulcorada a una temperatura fría (o a la temperatura corporal). “Se ha comprobado que estas infusiones mejoran de forma notable los síntomas de cólicos en un estudio controlado con placebo. Debe asegurarse que los padres utilicen solamente hierbas puras, pero no mezclas que pudieran contener fitoprodutos dañinos.” Por ejemplo, en un trabajo se ha descrito que las infusiones con anís estrellado japonés podrían tener efectos neurotóxicos.

El asesoramiento de los padres puede ser beneficioso. “Infórmeles de lo que es un cólico, tranquilícelos diciendo que desaparecerá con el paso del tiempo, y animeles a abordar al bebé de manera tranquila para evitar estimularlo. Compruebe que saben satisfacer el hambre y cambiar el pañal del lactante, depositarlo en la cuna y dejarle dormir. De este modo, el niño podrá calmarse y no se alterará por los esfuerzos desmedidos de sus padres de suprimir su llanto.”

Los chupetes, el *swaddling*, los simuladores de un viaje en automóvil y los columpios pueden ser una opción, pero ninguno de ellos ha demostrado su eficacia con excepción de el *swaddling*. “En algunos estudios se ha descrito que el *swaddling* resulta útil durante varios días, pero su efecto se desvanece a partir de entonces,” añadió el Dr. Bishop. ■



AGA INSTITUTE

## GI & HEPATOLOGY NEWS

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

### ASSOCIATE EDITORS

Maria 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](mailto: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.

## Polimorfismo genético y ERGE

viene de la página 1

esófago,” concluyó el Dr. Wang, director de la *Division of Digestive and Liver Diseases* y profesor Silberberg de Medicina del *Columbia University College of Physicians and Surgeons*, Nueva York, EEUU.

El Dr. Cheung añadió que sería conveniente realizar otro estudio en una población más amplia y heterogénea de pacientes con el fin de validar estos hallazgos y que la modificación de la práctica clínica sería aún prematura.

Sin embargo, observó que los resultados de este trabajo suponen un adelanto decisivo para el desarrollo de una prueba que permita identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollo de cáncer de esófago en los que sería ventajoso el cribado más agresivo mediante una endoscopia esofágica.

El Dr. Cheung, de la *University of Toronto* y *Harvard School of Public Health*, Boston, EEUU, y su grupo de investigación llevaron a cabo un análisis de muestras de ADN de los 584 sujetos que participaron en el estudio. Se reclutaron 372 sujetos sin ERGE – 159 pacientes con cáncer y 213 controles sanos, y 212 pacientes con ERGE – que, en su mayoría, presentaban cáncer (150) y 62 controles sanos.

En el comienzo del estudio, las características de los pacientes con cáncer (casos) y los controles eran similares con excepción de una frecuencia mayor de las variantes del gen del factor de crecimiento epidérmico (FCE) A/G o G/G ( $P = 0,02$ ) y la prevalencia mayor de ERGE en los primeros ( $P < 0,001$ ), refirieron el Dr. Cheung y cols. en el resumen presentado en la reunión.

Los resultados iniciales de la cohorte del estudio apuntan que la variante génica G/G entraña un riesgo mayor de ACE (CP, 1,90;  $P = 0,007$ ) que el genotipo salvaje normal (A/A).

En un análisis estratificado posterior se comprobó que la correlación entre el genotipo G/G y el mayor riesgo de ACE se limitaba al subgrupo de pacientes con ERGE. Concretamente, el cociente de posibilidades ajustado de ACE fue de 3,39 ( $P = 0,005$ ) para el genotipo G/G en comparación con el A/A en los sujetos con ERGE, refirieron los autores.

En este mismo subgrupo, el cociente de posibilidades de ACE fue de 1,52 en la variante A/G en comparación con la

variante A/A, aunque esta diferencia careció de significación estadística.

Los investigadores observaron que el riesgo de ACE en pacientes portadores del genotipo G/G se incrementaba de manera paralela al aumento de gravedad de los síntomas de ERGE. Por ejemplo, los participantes portadores de la variante G/G y síntomas de ERGE con una frecuencia mínima de una vez/mes presentaron un aumento de 10 veces del riesgo de cáncer de esófago en comparación con los portadores del genotipo A/A exentos de esta sintomatología.

El aumento del riesgo se acercó a 22 veces en los pacientes con la variante G/G y síntomas de ERGE, al menos, una vez/semana (cociente de posibilidades 21,8,  $P < 0,001$ ) o de más de 15 años de evolución (CP = 22,4,  $P < 0,001$ ) en comparación con aquellos con la variante A/A y una frecuencia de síntomas inferior a una vez/mes o de evolución menor de 1 año.

Estos resultados se reflejaron en el análisis estadístico, de modo que se estableció una relación significativa entre la presencia de ERGE y el genotipo G/G ( $P = 0,007$ ). El Dr. Cheung y cols. concluyeron que el “polimorfismo del FCE influye en la susceptibilidad al desarrollo de adenocarcinoma esofágico a través de una interacción con la ERGE.”

A la vista de la elevada prevalencia del ERGE, que afecta a alrededor de 20 millones de estadounidenses y la tendencia al aumento de la incidencia del cáncer de esófago en los países occidentales, el desarrollo de una prueba de identificación de sujetos con mayor riesgo de cáncer de esófago en una etapa temprana y más susceptible de tratamiento de su evolución podría traducirse en unos desenlaces mucho mejores y un ahorro notable, propuso el Dr. Cheung.

“La caracterización genotípica del FCE en pacientes con ERGE grave o de evolución prolongada podría hacer posible la identificación de sujetos con mayor riesgo de desarrollo de adenocarcinoma esofágico”, indicaron los autores.

“Es preciso realizar estudios más extensos para confirmar esta relación, aunque podemos concebir la posibilidad de la caracterización genotípica de los polimorfismos de un único nucleótido del FCE en un futuro abordaje de valoración del riesgo de ACE,” dijo el Dr. Wang.

“Por otra parte, se deben llevar a cabo nuevos estudios centrados en la función del RFCE (receptor del FCE) en el adenocarcinoma asociado al esófago de Barrett,” añadió el Dr. Wang. ■

## Riesgo

viene de la página 1

ingieren la cantidad recomendada,” observó el Dr. Sandler, prestigioso catedrático *Nina C. and John T. Sessions* y director de la *Division of gastroenterology and hepatology* de la *University of North Carolina* (Chapel Hill, EEUU).

Los sujetos estudiados por el Dr. Park residían en dos áreas metropolitanas y seis estados de EEUU y se sometieron a seguimiento durante un promedio de 8 años. A lo largo de este periodo, se diagnosticaron 36.965 casos de cáncer en los hombres (13%) y 16.605 casos en las mujeres (8%).

Se estudió la asociación existente entre la ingesta de calcio y la prevalencia total del cáncer en las mujeres. El riesgo de cáncer disminuyó al aumentar la ingesta de calcio hasta alcanzar un valor umbral de 1.300 mg diarios, a partir del cual no se observó ninguna reducción adicional de dicho riesgo. No se pudo establecer una asociación similar en los hombres.

La ingesta de calcio se asoció a una disminución del riesgo de tumores gastrointestinales del 16% en los hombres y del 23% en las mujeres. La disminución fue especialmente acusada con relación al riesgo de cáncer colorrectal según estos autores (*Arch Intern Med* 2009;169:391-401).

“El papel de los productos lácteos y la ingesta de calcio en el cáncer... ha suscitado una notable controversia como consecuencia de la descripción de asociaciones protectoras, nulas e, incluso, beneficiosas en distintos órganos corporales en los estudios epidemiológicos centrados en esta cuestión”, han afirmado.

En este trabajo, el consumo de calcio tan solo se asoció a una disminución del riesgo de tumores del aparato digestivo, no observándose ninguna asociación con neoplasias en otros sistemas anatómicos, indicaron el Dr. Park y sus colaboradores. ■

## Tratamiento eficaz frente a la hepatitis C

viene de la página 1

De igual modo, los datos sobre la respuesta virológica rápida (definida como ARN indetectable del VHC en la semana 4 de las 48 semanas de estudio) inducida por la terapia triple fueron más favorables que los asociados al tratamiento convencional. El 64% de los pacientes del grupo de terapia triple obtuvo una respuesta virológica rápida en comparación con el 38% de los pacientes del grupo de tratamiento convencional y esta fue estadísticamente significativa. Por otra parte, el 54% de los sujetos del grupo de terapia doble (interferón pegilado y nitazoxanida) obtuvo una respuesta virológica rápida, aunque las diferencias

con los otros dos grupos no contaron con significación estadística.

“Estos resultados ponen de manifiesto que nitazoxanida, un novedoso inductor de la proteínquinasa, no solamente podría dar lugar a un aumento de la tasa de RVM, sino también acortar la duración del tratamiento,” relataron los autores.

En el estudio, que se llevó a cabo en dos centros egipcios, participaron pacientes de edad 18 años (edad media, 39 años) afectados por hepatitis C crónica; el 92% de los sujetos eran hombres y el 97% eran de raza caucásica. En todos los participantes se habían detectado anticuerpos frente al

VHC y concentraciones séricas detectables de ARN de este virus durante, al menos, 6 meses. Por otra parte, los hallazgos de las biopsias hepáticas de todos ellos fueron compatibles con un diagnóstico de hepatitis C. El agente etiológico en todos los casos fue el genotipo 4 del VHC.

El grupo de tratamiento convencional recibió 180 g de interferón alfa-2a pegilado una vez en semana y ribavirina en función del peso (1.000 mg diarios en pacientes con un peso < 75 kg o 1.200 mg en aquellos con un peso > 75 kg) durante 48 semanas.

El grupo de terapia doble recibió 500 mg de nitazoxanida oral dos veces/día durante 12 semanas en la fase de inducción con continuación del nitazoxanida y administración de interferón pegilado alfa-2a durante otras 36 semanas. En el grupo de terapia triple, la fase inicial de 12 semanas de

nitazoxanida se siguió de una pauta de interferón pegilado alfa-2a y ribavirina de 36 semanas de duración.

La decisión de incluir una fase de inducción se adoptó en base a los resultados de un estudio piloto en el que la administración de nitazoxanida previa al interferón pegilado alfa-2a, en lugar de combinado con éste último, se asoció a una eficacia antiviral mayor. No obstante, los investigadores señalaron que desconocían cuál sería la duración ideal de la fase de inducción, de modo que seleccionaron una duración conservadora de 12 semanas, aunque en un trabajo posterior se ha indicado que bastaría con 4 semanas.

Además de la respuesta virológica rápida y la RVM, los autores estudiaron la respuesta virológica temprana y la respuesta virológica al concluir el tratamiento, pero no identificaron ninguna diferencia

significativa entre los grupos de tratamiento respecto a estos parámetros.

Los autores no pudieron atribuir ningún efecto secundario al tratamiento con nitazoxanida. Las reacciones adversas más frecuentes fueron la anemia, la trombocitopenia y la neutropenia, las cuales se asocian a menudo a la administración de interferón pegilado alfa-2a y ribavirina.

Las observaciones anteriores de una reducción de las concentraciones séricas de la alanina aminotransferasa en pacientes con criptosporidiosis y SIDA coinfectados por los VHC o VHB y tratados con nitazoxanida motivaron la realización de este estudio. De igual modo, nitazoxanida en concentraciones bajas ha ejercido un potente efecto inhibidor de la replicación del VHC en algunos estudios preclínicos. ■

DE LAS PÁGINAS DE *GASTROENTEROLOGY*

## La enfermedad celiaca refractaria de tipo II predice la aparición de linfoma

POR KERRI WACHTER  
Elsevier Global Medical News

Los pacientes con enfermedad celiaca refractaria de tipo II tienen peor pronóstico que los de tipo I, fundamentalmente debido al riesgo de linfoma, publicaron la Dra. Georgia Malamut y sus colaboradores en un artículo que apareció en el número de enero de 2009 de *Gastroenterology*.

El porcentaje de supervivencia a 5 años fue del 93% para la enfermedad celiaca refractaria (ECR) de tipo I, aunque sólo del 44% para la ECR de tipo II, según los resultados de un estudio en el que se incluyó a 57 pacientes, 14 con ECR I (11 eran mujeres) y 43 con ECR II. El porcentaje de linfoma a los 5 años fue del 14% y el 33% para los pacientes con ECR I y II respectivamente. "Las consecuencias de la ECR II fueron mucho más graves, con un elevado porcentaje de mortalidad, debido fundamentalmente a la aparición de linfoma," escribieron la Dra. Malamut, del Hospital Europeo Georges Pompidou, de París, y sus colaboradores en la investigación.

La ECR se produce en un subgrupo de pacientes con enfermedad celiaca que se hacen resistentes a la dieta sin gluten, con síntomas persistentes de malabsorción y atrofia vellositaria intestinal.

Para este estudio, los investigadores revisaron retrospectivamente los archivos médicos de 83 pacientes consecutivos con diagnóstico de ECR entre 1992 y 2007. En conjunto, se excluyó a once pacientes por tener otros diagnósticos, 9 pacientes por un diagnóstico de ECR dudoso y 6 tenían linfoma de células T.

El diagnóstico de ECR se basó en la recidiva clínica (diarrea crónica y/o dolor abdominal intenso) con síndrome de malabsorción persistente e histología que mostrara atrofia vellositaria persistente con aumento del número de linfocitos intraepiteliales tras 1 año de cumplimiento estricto de una dieta sin gluten. Se definió como síndrome de malabsorción persistente la disminución de las concentraciones séricas de hierro, folato, vitamina B12 y/o calcio.

La ECR I se definió como un fenotipo de los linfocitos intraepiteliales normal y ausencia de clonalidad en las biopsias duodenales. La ECR II se definió en parte por un fenotipo de linfocitos intraepiteliales anormal.

Se evaluó a los pacientes en el momento del diagnóstico, y durante el seguimiento a intervalos regulares de 6 meses. En el momento del diagnóstico se realizaron TAC y PET para descartar linfoma y a continuación cada 6 meses o cuando los síntomas lo justificaron. En total, se observó resistencia primaria a la dieta sin gluten en 5 pacientes con ECR I y en 21 con ECR II. En el resto de los pacientes la resistencia era secundaria.

La yeyunitis ulcerosa fue más frecuente entre los pacientes con ECR II que en los pacientes con ECR I. Las grandes úlceras con un diámetro superior a 1 cm sólo se observaron en pacientes con ECR II. La atrofia vellositaria del intestino delgado fue intensa en el 71% y el 78% de los pacientes con ECR I y ECR II respectivamente. Además, el número medio de linfocitos intraepiteliales de los segmentos duodenales tendió a ser mayor en los pacientes con ECR II que en los pacientes con ECR I.

"Dado que la ECR I no tiene características especiales, la confirmación de la refractariedad se basa solo en una evaluación precisa de la dieta," escribieron los autores. "Por el contrario, el diagnóstico de ECR II es ahora más fácil. Dos características endoscópicas típicas fueron las úlceras y estenosis grandes y numerosas.

Sin embargo, "el diagnóstico de ECR II debe determinarse demostrando la presencia de una reordenación clonal de la cadena gamma TCR en las biopsias intestinales y, si es negativa, por la presencia de una reordenación clonal de la cadena delta TCR."

Los pacientes con ECR II necesitaron nutrición parenteral con más frecuencia que los pacientes con ECR I. El 21% de los pacientes con ECR I y el 28% de los pacientes con ECR II se habían sometido a una intervención quirúrgica para eliminar un linfoma o tratar complicaciones. Se observó obstrucción en ambos grupos de pacientes, aunque sólo se observó perforación del intestino delgado y hemorragia en los pacientes con ECR II.

Se emplearon corticoides como tratamiento inmunosupresor de primera elección en pacientes de ambos grupos. Se logró una respuesta clínica en el 90% y el 77% de los pacientes con ECR I y ECR II, respectivamente.

En un análisis univariante, un fenotipo de los linfocitos intraepiteliales anormal y la edad avanzada del paciente en el momento del diagnóstico predicen el riesgo de linfoma.

Murieron en total 3 pacientes con ECR I y 26 con ECR II. En el análisis univariante, el fenotipo de los linfocitos intraepiteliales anormal, la clonalidad y el inicio del linfoma pronosticaron una supervivencia corta en los pacientes con ECR. Sin embargo, en el análisis multivariante solo el fenotipo de los linfocitos intraepiteliales anormal y el inicio del linfoma siguieron teniendo valor pronóstico.

"Nuestro trabajo confirma indudablemente que la ECR II es un importante factor de riesgo de linfoma, aunque también demuestra por primera vez que pueden aparecer linfomas en la ECR I" escribieron los autores. La diferencia de supervivencia de la ECR I y la ECR II se explica, en su mayor parte, por la mucho mayor incidencia de linfoma en los pacientes con ECR II que en los pacientes con ECR I."

Los autores revelaron que no tenían conflictos de interés. ■

## El Dr. Joe West comenta:

En 1888, el Royal College of Science publicó un relato breve "Los argonautas crónicos" escrito por H. G. Wells; en dicho relato introducía por primera vez su concepto de una máquina del tiempo. El mismo año, Samuel Gee escribió acerca de otro concepto original que ha resistido la prueba del tiempo. Si Gee hubiera tenido a su disposición la máquina del tiempo de Wells y hubiera decidido viajar unos escasos 120 años hacia el futuro en vez de los 802.000 años que hizo el viajero, ¿cuál hubiera sido su punto de vista de los conocimientos actuales de la "afección celiaca" que describió de forma tan memorable? (*St. Bartholomew's Hospital Reports* 1888;24:17-20).

Al leer el *Gastroenterology* de este mes, encontraría dos estudios que analizan los riesgos de las complicaciones graves y las que suponen un riesgo vital en personas con enfermedad celiaca. El primero es un estudio grande, poblacional, de casos y controles, procedente de Suecia, que confirma la relación existente entre la enfermedad celiaca diagnosticada clínicamente y el mayor riesgo de neoplasia linfoproliferativa, proporcionando un cálculo preciso del riesgo coexistente. Junto con otras estimaciones disponibles, el riesgo relativo de LNH es entre el triple y el cuádruple que el de la población general.

En el Segundo estudio, de Malamut y cols., Gee encontraría un artículo de una serie de personas con enfermedad celiaca resistente al tratamiento. Para estos pocos desafortunados en los que la dieta sin gluten no funciona, el pronóstico no es bueno. Aparte del tratamiento a largo plazo con corticoides, con los efectos secundarios acompañantes, hay pocos tratamientos alternativos. Aunque nosotros sabemos que la enfermedad celiaca no es la rareza que parecía cuando se describió por primera vez y que la mayoría de las personas responden bien al tratamiento dietético, todavía ocurren, aunque de forma infrecuente, complicaciones de naturaleza grave.

Joe West, BMedSci, BM BS, MRCP, Msc, Ph.D., is of the Division of Epidemiology and Public Health, University of Nottingham Medical School, Queen's Medical Centre, Nottingham, U.K.



EL DR. JOE WEST

## DE LAS PÁGINAS DE *CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY*

# Probable recidiva de la enfermedad de Crohn tras retirar la azatioprina

POR KERRI WACHTER  
Elsevier Global Medical News

La retirada de la azatioprina en pacientes con enfermedad de Crohn que han logrado la remisión se asocia con un porcentaje elevado de recidivas, especialmente en pacientes con ciertos factores de riesgo, publicaron el Dr. Xavier Treton y sus colegas en un artículo que apareció en el número de enero de 2009 de *Gastroenterology and Hepatology*.

"Encontramos que, incluso tras una remisión clínica de larga duración con azatioprina, la retirada de este fármaco se acompaña de un alto riesgo de recidiva," escribieron el Dr. Treton, del Hospital Beaujon de Paris, y sus colaboradores.

En este estudio, los investigadores ampliaron el seguimiento de todos los pacientes que interrumpieron el tratamiento con azatioprina mientras estaban en remisión, bien según la aleatorización de un ensayo previamente publicado o tras la finalización del ensayo.

Los pacientes incluidos en el estudio original (*Gastroenterology* 2005;128:1812-8) tenían que estar en tratamiento continuo con azatioprina durante 42 meses como mínimo, sin recidiva clínica durante ese periodo. Además, no podían recibir nutrición artificial, corticosteroides orales en dosis superior a 10 mg/día u otros fármacos inmunosupresores o agentes biológicos.

Los pacientes interrumpieron el tratamiento con azatioprina mientras estaban en remisión, bien en el momento de su inclusión en el ensayo original por asignación aleatoria al grupo tratado con placebo o al finalizar el ensayo tras haber continuado el tratamiento durante 18 meses debido a su inclusión en el brazo tratado con azatioprina. En este estudio, los médicos, que desconocían los

resultados del estudio a doble-ciego, tenían libertad para recetar el fármaco de su elección.

El seguimiento de los pacientes duró desde el momento de la retirada hasta junio de 2003. Tras la retirada de la azatioprina, los investigadores registraron el tiempo transcurrido hasta la recidiva, los tratamientos subsiguientes y la aparición de una nueva remisión. La recidiva tras la retirada de la azatioprina se definió como un aumento de la actividad clínica de la enfermedad de Crohn de por lo menos 4 puntos del índice de Harvey-Bradshaw que motivara un nuevo tratamiento con corticoides, inmunosupresores o apoyo nutricional o que ocasionara una intervención quirúrgica relacionada con la EC.

La remisión tras la recidiva se definió como un índice de Harvey-Bradshaw de no más de 3 puntos sin ningún tratamiento con corticoides o inmunosupresores durante 3 meses y sin cirugía.

La cohorte comprendió 43 pacientes que fueron originalmente asignados aleatoriamente a placebo y 23 que interrumpieron el tratamiento con azatioprina tras finalizar el ensayo original. Ninguno de estos pacientes estaba tomando corticoides en el momento de dejar la azatioprina.

La mediana de seguimiento tras la interrupción de la azatioprina fue de 55 meses. Casi la mitad de los pacientes (48%) tuvieron una recidiva clínica. Las probabilidades acumuladas de recidiva al cabo de 1, 3 y 5 años fueron del 14%, 53% y 63% respectivamente.

Casi las tres cuartas partes (72%) de los 32 pacientes recidivantes recibieron nuevo tratamiento con azatioprina sola o con un ciclo transitorio de corticoides. En total, 22 de los 32 pacientes volvieron a entrar en remisión. La mediana de la duración de la remisión para el

segundo ciclo de azatioprina fue de 28 meses.

En un análisis univariante, los siguientes factores se asociaron con un riesgo elevado de recidiva: número de neutrófilos de  $4,0 \times 10^9/L$ , número de plaquetas igual o superior a  $235 \times 10^9/L$ , concentración de PCR igual o superior a 20 mg/L, concentración de hemoglobina igual o inferior a 12 g/dL, y duración del tratamiento con azatioprina inferior a 46 meses. Curiosamente, la condición de no fumador fue también un factor de riesgo de recidiva.

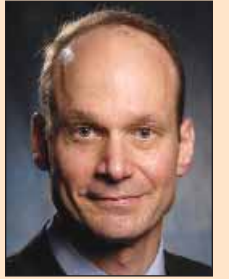
En el análisis multivariante, una concentración de PCR igual o superior a 20 mg/L, un número de neutrófilos como mínimo de  $4,0 \times 10^9/L$ , y una concentración baja de hemoglobina (menos de 12 g/L) fueron factores independientes asociados con un riesgo mayor de recidiva.

Los autores escribieron: "Encontramos tres factores biológicos independientes con valor pronóstico de recidiva tras la retirada de azatioprina, por ejemplo, concentración elevada de PCR, concentración baja de hemoglobina y número de neutrófilos igual o superior a  $4,0 \times 10^9/L$ ,"

"En pacientes sin ningún factor de riesgo, el porcentaje de recidiva a los 5 años fue aproximadamente del 40%", dijeron. También se retrasó el tiempo transcurrido hasta la recidiva, ya que todos estos pacientes estaban todavía en remisión 18 meses después de retirar la azatioprina. Este resultado puede tener importantes implicaciones prácticas, ya que indica que, en pacientes con un riesgo tan bajo, se podría proponer razonablemente la interrupción del tratamiento con azatioprina durante un cierto tiempo, por ejemplo, para el embarazo y la lactancia."

Los investigadores declararon que no tenían conflictos de interés. ■

**Comentarios del Dr. C. Mel Wilcox, Editor de *Clinical Gastroenterology and Hepatology*:**



EL DR. C. MEL WILCOX

La azatioprina es un inmunosupresor bien consolidado que se utiliza para mantener la remisión en la enfermedad inflamatoria intestinal. Los estudios a largo plazo revelan una eficacia continuada del tratamiento de mantenimiento en comparación con placebo. Sin embargo, la preocupación siempre ha sido la toxicidad de su uso a largo plazo y si en algún momento, su uso continuado no influirá en los futuros porcentajes de remisión.

Para ayudar a abordar estas importantes cuestiones se utilizaron los datos de un ensayo prospectivo a largo plazo. Treton y cols. demostraron que, con un seguimiento medio de casi 6 años, aproximadamente el 63% de los pacientes acabaron sufriendo una recidiva, y este porcentaje parecía aumentar con el tiempo, desde un 14% al cabo de 1 año hasta el 63% a los 5 años. Para los pacientes recidivantes, es importante destacar que la reinstauración del tratamiento con azatioprina da lugar a una nueva remisión.

Nuestros pacientes se preguntan frecuentemente si pueden interrumpir este tratamiento, especialmente cuando se encuentran bien durante un periodo prolongado. Estos datos subrayan la necesidad del tratamiento de mantenimiento, tal vez indefinidamente, en los pacientes con enfermedad de Crohn que entraron en remisión con azatioprina. Generalmente, el fármaco se tolera bien, y mientras su toxicidad a largo plazo siga siendo un motivo de preocupación, la otra cara de la moneda es la posible morbilidad de un brote.

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

# La colonoscopia es menos eficaz en el colon derecho

DIANA MAHONEY

Elsevier Global Medical News

La colonoscopia parece disponer de una eficacia menor en la reducción de la mortalidad de pacientes con lesiones en el lado derecho que en aquellos con lesiones en el lado izquierdo, según un extenso estudio de casos y controles, aunque esta diferencia podría obedecer a la realización de un gran número de exploraciones por parte de personal que no son gastroenterólogos.

En un estudio poblacional en el que participaron más de 10.000 sujetos con cáncer colorrectal y más de 50.000 sujetos control, no se identificó ninguna asociación entre los antecedentes de una colonoscopia y la reducción de la mortalidad en pacientes con lesiones en el lado derecho, ha publicado la Dra. Nancy N. Baxter de la *University of Toronto's St. Michael's Hospital* y cols. en *Annals of Internal Medicine*.

“Se debe tener en cuenta este trabajo a la luz de varias características de su diseño y sus resultados”, ha afirmado el Dr. David F. Ransohoff, profesor de Medicina y gastroenterólogo en la *University of North Carolina* en Chapel Hill (EEUU), en un editorial sobre este trabajo.

Se utilizó una base de datos administrativa de la provincia de Ontario, Canadá, para identificar a 10.292 pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal (CCR) entre 1996 y 2001 que fallecieron en 2003. Cada paciente se emparejó con cinco controles seleccionados de manera aleatorizada que no murieron como consecuencia de esta entidad y se evaluaron los antecedentes de una colonoscopia tanto en los pacientes como en los controles mediante la revisión de los datos de facturación. La mediana de edad de los pacientes en el momento del diagnóstico fue de 73 años y el 46% de los participantes fueron mujeres.

El 7,0% (719 pacientes) de los 10.292 casos se habían sometido a una colonoscopia antes de la inclusión en comparación con el 9,8% (5.031 pacientes) de los 51.460 controles. En un 73% de los casos (523 de 719 pacientes) y un 81% de los controles (3.999 de 5.031



“Es preciso ser realistas y prudentes al informar a los pacientes” acerca de la magnitud de los efectos beneficiosos, afirmó el Dr. F. Ransohoff.

pacientes) se consideró que la colonoscopia había sido completa.

La probabilidad de haberse sometido a alguna tentativa de colonoscopia o una colonoscopia completa (cociente de probabilidad (CP) ajustado, 0,69 y 0,63, respectivamente) de los participantes considerados como casos – todos los cuales murieron debido a CCR – fue más baja que en los del grupo control. “Estos CPs son idénticos a los CP de muerte debida a CCR en pacientes sometidos a una colonoscopia”, han apuntado los autores.

Por lo tanto, cualquier intento de colonoscopia se asoció a una reducción de la tasa de mortalidad por cáncer colorrectal, con un cociente de probabilidades de 0,69, y la colonoscopia completa se asoció a una reducción ligeramente mayor de la mortalidad por cáncer colorrectal, con un cociente de probabilidades de 0,63.

Sin embargo, se detectó una diferencia llamativa entre el colon izquierdo y derecho. En pacientes sometidos a una colonoscopia completa, el cociente de probabilidad de muerte debida a CCR localizado en el colon izquierdo fue de 0,33, mientras que en lado derecho fue de 0,99 de acuerdo con estos autores (*Ann. Intern. Med.* 2009;150:1-8).

Estos resultados concuerdan con los

publicados en otros estudios de casos y controles según los cuales la eficacia de la colonoscopia para la detección del cáncer colorrectal del lado derecho diferiría respecto a la del lado izquierdo, señalan los investigadores.

El Dr. Douglas K. Rex ha comentado en una entrevista “Es probable que la tendencia detectada en este trabajo sea real, a saber, que el efecto beneficioso de la colonoscopia sería menor en el colon derecho que en el izquierdo. En otros estudios se ha descrito una tendencia semejante. La obtención de resultados inferiores en el colon derecho podría tener un sustrato biológico, como las tasas mayores de inestabilidad de microsátélites en el colon proximal.”

“No obstante, la ausencia de un efecto protector en el colon derecho observada en este estudio podría obedecer, en parte, a la calidad relativamente baja de la colonoscopia en Ontario que se debería, a su vez, a la realización de una proporción amplia de exploraciones por no gastroenterólogos”, afirmó el Dr. Rex, rector y profesor de Medicina en *Indiana University*, Indianápolis, y director del servicio de Endoscopia de *Indiana University Hospital*.

“La reacción correcta ante los resultados de este estudio sería evitar adoptar una actitud defensiva y negar la validez de sus resultados y aceptar la necesidad de adoptar medidas que garanticen la calidad de las intervenciones en el colon derecho. Se debe documentar de manera uniforme la intubación cecal mediante referencias anatómicas y fotografías. Se deben utilizar siempre preparaciones intestinales fraccionadas sin excepción alguna, ya que los datos disponibles demuestran sin lugar a dudas que la calidad de las preparaciones intestinales del colon derecho es deficiente cuando no se utiliza éstas, y el colon derecho porta un gran número de lesiones aplanadas y serradas”, concluyó el Dr. Rex.

“Debemos determinar las tasas de detección de adenomas de cada centro y comprobar que las tasas de cada endoscopista alcancen los valores

aceptados. Se debe efectuar una exploración minuciosa de la totalidad del colon para que el potencial terapéutico de la colonoscopia se haga realidad. Los resultados de este trabajo constituyen una nueva llamada de atención sobre la necesidad de controlar la calidad – un especialista que no controla la calidad de sus intervenciones podría agravar el problema en lugar de contribuir a su resolución,” añadió el Dr. Rex.

Los investigadores propusieron que la discrepancia de resultados en el colon derecho e izquierdo podría obedecer a una posible evaluación incompleta de la totalidad del colon derecho durante la colonoscopia “completa” y una posible preparación incorrecta del colon derecho.

El Dr. Ransohoff se refirió al diseño de este trabajo. A pesar de los posibles sesgos y las limitaciones inherentes a los estudios de casos y controles – y, especialmente en este trabajo, la ausencia de información sobre si la indicación de la colonoscopia correspondía al cribado de pacientes asintomáticos o bien al diagnóstico de sujetos con síntomas tumorales –, el Dr. Ransohoff opina que se deberían conceder una gran importancia a sus resultados (*Ann. Intern. Med.* 2009;150:50-2).

Por ejemplo, los autores del estudio excluyeron a aquellos pacientes en los que el diagnóstico de cáncer tuvo lugar a lo largo de los 6 meses siguientes a la realización de la colonoscopia y efectuaron un análisis de la sensibilidad para determinar la suficiencia de este intervalo temporal de 6 meses.

Por otra parte, el Dr. Ransohoff afirmó “no parece posible que la enorme discrepancia observada en los resultados del colon derecho e izquierdo pueda deberse a la existencia de un sesgo fundamental en el diseño de casos y controles.”

A pesar de que la colonoscopia se considera una intervención eficaz, los datos disponibles en la actualidad no parecen respaldar la reducción del riesgo de muerte debida al cáncer colorrectal en un 90%, una cifra que ha aparecido en la bibliografía especializada, planteó.

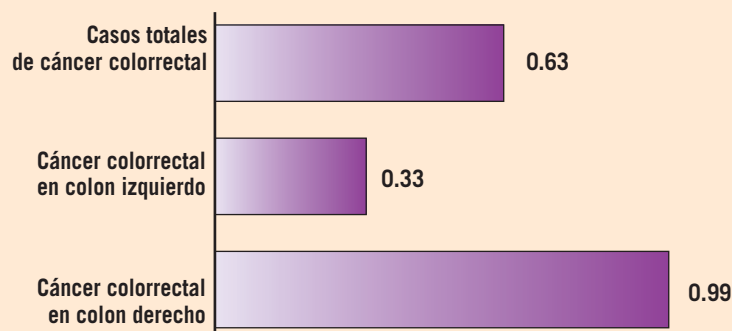
En tanto en cuanto no se publiquen indicios más firmes procedentes de estudios aleatorizados controlados, “una estimación sensata de la eficacia de la colonoscopia de gran calidad – y, probablemente, la que debería transmitirse a los pacientes – podría ser una reducción del 60 al 70% del riesgo de muerte [debida al cáncer colorrectal]”, relató el Dr. Ransohoff, que indicó que estos valores son bastante altos en comparación con el cribado de otros tipos tumorales.

“Mientras no dispongamos de datos mejores, podemos sentirnos agradecidos y ser optimistas de poder ofrecer una intervención útil a nuestros pacientes, aunque deberíamos de ser realistas y prudentes al informarles acerca de la magnitud de los efectos beneficiosos y los riesgos de este procedimiento”, resaltó.

Continúa en la página siguiente

## Reducción del número de muertes debidas a cáncer colorrectal mediante la colonoscopia completa

(Cocientes de posibilidades de muerte)



Nota: Basado en un estudio de 10.292 pacientes que murieron debido a cáncer colorrectal.

Tomado de: *Ann. Intern. Med.* 2009;150:1-8

## La retirada lenta del colonoscopio podría no ayudar a la detección de pólipos.

POR MARY ANN MOON  
Elsevier Global Medical News

En un artículo que se publicó en el número de diciembre de 2008 de *Gastroenterology*, el Dr. Madeep Sawhney y sus colaboradores revelaban que asegurarse de que el endoscopista pase por lo menos 7 minutos explorando la mucosa colónica mientras extrae el colonoscopio no parece mejorar el porcentaje de detección de pólipos.

Estudios recientes demuestran que los endoscopistas que pasan más tiempo explorando la mucosa colónica durante la fase de retirada del colonoscopio tienen mayor probabilidad de detectar pólipos que los que lo hacen con mayor rapidez. Además, un grupo de trabajo sobre cáncer colorrectal formado por integrantes de varias sociedades científicas recomienda que la retirada dure como mínimo de 6 a 10 minutos, dijeron el Dr. Sawhney y sus colaboradores del *Beth Israel Deaconess Medical Center* de Boston.

En el *Beth Israel*, se empezó a primeros de 2006 una iniciativa de mejora de la calidad que exigía que todos los endoscopistas pasaran por lo menos 7 minutos extrayendo el endoscopio. Los investigadores evaluaron los resultados de la iniciativa durante los 16 meses siguientes. En total se realizaron 23.910 colonoscopia en ese periodo.

Las indicaciones más frecuentes del procedimiento fueron el cribado o seguimiento de cáncer de colon (aproximadamente el 43% de los casos), el estudio de hemorragia gastrointestinal (16%) y la evaluación de un cambio en el hábito intestinal (5%).

Realizaron las colonoscopias 42 médicos de plantilla, entre ellos 37 gastroenterólogos y 5 cirujanos. Enfermeras adiestradas en endoscopia registraron si los tiempos de retirada eran menores de 7 minutos o no, y al término de la exploración revelaron al endoscopista el tiempo de retirada. Cada endoscopista recibió recordatorios e informes mensuales sobre su cumplimiento de esta iniciativa.

Al principio del periodo del estudio, el 65% los tiempos de retirada de las colonoscopias eran de 7 minutos o más. Una vez implementada la iniciativa, esta cifra se elevó “muchísimo” prácticamente hasta el 100%.

Pero a pesar del cumplimiento casi perfecto, la detección de pólipos no mejoró significativamente. Ninguna de las tres medidas diferentes de detección de pólipos, evaluadas en análisis estadísticos individuales, demostró asociación alguna con el tiempo de retirada, dijeron el Dr. Sawhney y sus colaboradores.

Además, la detección de pólipos no mejoró en ningún subgrupo estudiado, ni en los pacientes con pólipos de menor tamaño (hasta 5 mm) ni en los pacientes con pólipos mayores (más de 10 mm), ni en las colonoscopias realizadas para cribado con respecto a las realizadas por otras razones, ni tampoco en las exploraciones realizadas por endoscopistas expertos con respecto a las que realizaron otros con menor experiencia.

“Los endoscopistas con tiempos de retirada más prolongados pueden encontrar más pólipos porque pasan más tiempo explorando la mucosa o tal vez porque usan una técnica más rigurosa para explorar la mucosa del colon, que lleva más tiempo. Los resultados de nuestro estudio indican que es esto último, y que el método es más importante que el tiempo de retirada,” advirtieron.

“Es posible que la retirada más lenta del colonoscopia se asocie firmemente con características del endoscopista como la meticulosidad y diligencia con la que sigue las recomendaciones. Estas características,” añadieron el Dr. Sawhney y sus colaboradores, “son responsables, a su vez, de la gran detección de pólipos.”

Este estudio se financió mediante una beca de la *American Society for Gastrointestinal Endoscopy*, que no desempeñó ningún papel en su diseño o implementación. Los investigadores declararon que no tenían conflictos de interés. ■

## Escitalopram reduce el porcentaje de depresión en la hepatitis C

BY ROBERT FINN  
Elsevier Global Medical News

SAN FRANCISCO — La incidencia de la depresión en los pacientes con hepatitis C que recibieron profilaxis con escitalopram antes del tratamiento con interferón pegilado y ribavirina fue una tercera parte de la incidencia de la depresión mayor en los sujetos tratados con placebo en un estudio aleatorizado controlado.

La depresión representa una complicación grave y frecuente del tratamiento con interferón, y se calcula que afecta a una proporción comprendida entre el 20% y el 40% de los pacientes, afirmó el Dr. Thomas Berg en la reunión anual de la *American Association for the Study of Liver Diseases*. El Dr. Berg y cols. llevaron a cabo un estudio para determinar la posibilidad de evitar algunos de estos casos de depresión. Los investigadores observaron que el 49% de los 96 pacientes del grupo placebo presentaron

episodios de depresión mayor a lo largo del tratamiento con interferón pegilado a-2a de 24 a 48 semanas de duración en comparación con el 14% de los 108 participantes tratados con 10 mg diarios de escitalopram, lo que supone una diferencia significativa.

No obstante, no se detectó ninguna diferencia significativa entre ambos grupos en cuanto a los porcentajes de respuesta virológica mantenida, que rondaron el 50% en cada grupo según el Dr. Berg de *Virchow Clinic* de *Charité Medical University* de Berlín, Alemania.

Los criterios de inclusión en el estudio fueron la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) con, al menos, 1.000 UI/ml de ARN del VHC, la ausencia de tratamiento previo frente a la infección y una edad mínima de 18 años al comienzo del estudio. La edad media de los participantes al comienzo del estudio fue de 47 años, el 52% de ellos eran hombres y la concentración media de ARN del VHC superaba 1.000.000 UI/ml.

muestran una llamativa semejanza con los de otros estudios anteriores centrados en la sigmoidoscopia flexible. Si la colonoscopia únicamente se asociara a una reducción de la mortalidad debida a tumores del lado izquierdo, es posible que la sigmoidoscopia flexible pudiera lograr dicho objetivo,” indicó el Dr. Inadomi en una entrevista.

En última instancia, este estudio ha aportado nuevos datos “a los indicios que apuntan a una menor eficacia de la colonoscopia ambulatoria frente a los obtenidos en estudios clínicos”, añadió.

El Dr. John I. Allen, AGAF, presidente del *AGA Institute Clinical Practice and Quality Management Committee*, comentó en una entrevista que este estudio

El tratamiento con escitalopram o placebo se instauró 2 semanas antes del inicio del tratamiento antiviral, consistente en 180 g semanales de interferón pegilado a-2a y 800-1200 mg diarios de ribavirina. Los pacientes infectados por los genotipos 2 o 3 del VHC recibieron un tratamiento durante 24 semanas, mientras que aquellos con una infección por las variantes 1 o 4 lo hicieron durante 48 semanas. Se sometió a todos los pacientes a un seguimiento del 72 semanas desde el comienzo del estudio.

Se identificó a los pacientes que satisfacían los criterios DSM-IV de episodios de depresión mayor y se aplicó la Escala de Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS) en la que una puntuación 15 reflejaba una depresión significativa.

Los pacientes se sometieron a evaluaciones psiquiátricas tanto al comienzo del estudio como después de 4, 12, 24, 48 y 72 semanas. Los pacientes de cualquiera de los dos grupos que presentaron depresión clínicamente

significativa recibieron un tratamiento abierto con mirtazapina además de placebo o escitalopram.

De acuerdo con la escala MADRS, el 35% de los pacientes tratados con placebo y el 17% de los que recibieron escitalopram presentaron una depresión moderada a grave a lo largo del periodo de tratamiento, lo que representa una diferencia significativa. No se observó ninguna diferencia significativa entre ambos grupos en las puntuaciones MADRS medias al comienzo del estudio, pero sí a partir de la semana 12 hasta la semana 48. La diferencia entre las puntuaciones MADRS se acercó a un nivel de significación estadística incluso en la semana 72, entre 24 y 48 semanas después de la finalización del tratamiento antiviral ( $P = 0,051$ ).

El Dr. Berg ha recibido financiación y ha trabajado como investigador, miembro del consejo asesor y del grupo de conferenciantes de *Hoffman-La Roche, Ltd.* y *Schering-Plough Inc.* Hoffman-La Roche ha financiado este estudio. ■

Viene de la página anterior

“Este estudio no ha sido el primero en poner de relieve las posibles limitaciones de la colonoscopia y sus resultados ponen en duda la justificación de la colonoscopia de cribado”, manifestó el Dr. John Inadomi, AGAF, profesor de Medicina y director del servicio de Gastroenterología Clínica del *San Francisco General Hospital*. “El cribado persigue la reducción de la mortalidad debida al cáncer colorrectal y deberíamos replantearnos el paradigma de la colonoscopia de las lesiones localizadas en el colon derecho si no cumpliera este objetivo.”

“Los resultados de este trabajo

“destaca la necesidad de llevar a cabo un estudio aleatorizado controlado de evaluación de la colonoscopia, en particular si se tiene en cuenta el coste que suponen estas intervenciones.”

“No se puede determinar si el procedimiento de la colonoscopia presenta limitaciones intrínsecas (que podrían ser susceptibles de modificaciones técnicas, como la utilización de técnicas de magnificación o empleo de contrastes) o bien si existen defectos en la meticulosidad de la exploración (susceptible de una mejora de la calidad) o la formación (interpretación errónea de las lesiones aplanadas) del endoscopista. Se podría corregir cada una de estas deficiencias mediante distintas intervenciones,”

añadió el Dr. Allen, que ejerce como Director médico de calidad de *Minnesota Gastroenterology*.

Por otra parte, el Dr. Allen indicó que “los endoscopistas occidentales no han prestado una gran atención a las lesiones planas, sino únicamente a las pediculadas, en especial a lo largo del periodo de realización de este trabajo. Creo que los conocimientos relativos a los tumores colónicos se han ampliado con posterioridad a la conclusión de este trabajo.”

Los autores han declarado que no existe ningún conflicto de interés económico en este trabajo, patrocinado por los *Canadian Institutes of Health Research* y la *American Society of Clinical Oncology*. ■

## Estudio farmacológico de fase III en diarrea del viajero

BY DENISE NAPOLI  
Elsevier Global Medical News

WASHINGTON — El prulifloxacin, un antibacteriano del grupo de las fluoroquinolonas, fue seguro y muy eficaz en el tratamiento de la diarrea del viajero en un estudio de fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.

La nueva pauta de administración una vez al día durante un periodo máximo de 3 días puede convertirlo en una buena alternativa a los tratamientos antibióticos que se utilizan actualmente, que a menudo se administran más frecuentemente y durante más tiempo.

En un estudio presentado en la reunión anual *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* y la reunión anual de la *Infectious Diseases Society of America*, celebradas conjuntamente, se asignó aleatoriamente a 282 adultos que viajaron a México o a Perú, a recibir tratamiento con 600 mg al día de prulifloxacin durante 3 días (187 pacientes) o con un placebo (95 pacientes) con la misma duración.

Los síntomas de diarrea de todos los pacientes tenían que haber empezado antes de las 72 horas previas a la inclusión en el estudio. Los pacientes

anotaron en diarios el tiempo de evacuación, la consistencia de las heces y otros síntomas hasta 24-72 horas después de su última toma del fármaco.

El principal parámetro utilizado para evaluar la eficacia en el estudio fue “el tiempo transcurrido hasta la última deposición sin forma,” o en otras palabras, “el tiempo desde la primera dosis del medicamento hasta la última deposición diarreica del individuo, tras lo cual están perfectamente,” según el autor principal del estudio, el Dr. Herbert DuPont, que habló en una conferencia de prensa celebrada durante la reunión.

El estudio fue financiado por Optimer Pharmaceuticals Inc., fabricante de prulifloxacin.

El Dr. DuPont, director del centro de enfermedades infecciosas y Profesor de Epidemiología en el Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Texas, en Houston, declaró que no tenía conflictos de interés con respecto al estudio.

Las muestras de heces de los participantes en el estudio, que se recogieron antes y después del tratamiento para su análisis microbiológico, contenían *Escherichia coli* enterotoxigénico, *E. coli* enteroagregante, *Campylobacter*, *Salmonella*, y *Shigella*.

En el grupo microbiológicamente evaluable de los pacientes tratados con prulifloxacin, el tiempo medio transcurrido hasta la curación de la diarrea fue de 24,2 horas. En un análisis por intención de tratar, en un subgrupo de pacientes al que no se pudo realizar

**EL PRULIFLOXACINO “ES SEGURO, ES EFICAZ, Y CREEMOS QUE ACORTA LA DIARREA EN 2, O PUEDE QUE INCLUSO 3 DÍAS CON RESPECTO AL PLACEBO.”**

una evaluación completa de las heces y que habían recibido por lo menos una dosis del fármaco del estudio (aunque no las 3 dosis), el tiempo medio transcurrido hasta la curación de la diarrea fue de 20,4 horas.

Más de la mitad (52%) de los participantes que tomaron el placebo todavía no habían recuperado la normalidad desde el punto de vista clínico en las 120 primeras horas, o 5 días después de tomar la primera dosis de placebo. En ese momento, se les administró una dosis de antibióticos de rescate.

El perfil de seguridad de prulifloxacin fue “idéntico al de placebo,” comentó el

Dr. DuPont, del *St. Luke’s Episcopal Hospital* de Houston. No se presentaron casos de fotosensibilidad, a pesar de la abundante exposición solar entre los pacientes del estudio.

Según el Dr. DuPont, en el grupo evaluado microbiológicamente, los microorganismos patógenos se erradicaron satisfactoriamente en el 81% de los pacientes tratados con prulifloxacin, en comparación con el 53% de los del grupo placebo.

“El prulifloxacin es un avance importante en el tratamiento de la diarrea del viajero. Es seguro, es eficaz...y creemos que acorta la diarrea en 2 o incluso 3 días con respecto al placebo,” dijo el Dr. DuPont.

Actualmente, el prulifloxacin está aprobado en Japón e Italia para tratar infecciones de las vías urinarias.

Este es el primer estudio que evalúa el fármaco para la diarrea del viajero, que afecta aproximadamente a 40 millones de personas en todo el mundo cada año, según el Dr. Sherwood Gorbach de la *Tufts University* de Boston, que asistió a la rueda de prensa como representante de Optimer.

El Dr. DuPont y el Dr. Gorbach dijeron que aunque el fármaco no se está evaluando actualmente para la profilaxis de la diarrea del viajero, en futuros estudios se podría investigar esa indicación. ■

## Telbivudina se asocia a resultados mejores que lamivudina como tratamiento de la hepatitis B a los 2 años

POR DIANA MAHONEY  
Elsevier Global Medical News

Las ventajas de telbivudina frente a lamivudina en el tratamiento de la hepatitis B crónica parecen aumentar con el paso del tiempo de acuerdo con los resultados más recientes de un estudio en curso de fase III, el estudio GLOBE, publicados por el Dr. Yun-Fan Liaw y cols. en el número de febrero de 2009 de *Gastroenterology*.

El tratamiento con telbivudina durante 2 años se asoció a unas mejores respuestas clínicas y antivirales según las medidas directas de eficacia antiviral tanto en pacientes seropositivos para antígeno e del virus de la hepatitis B (HBeAg) como en seronegativos para este antígeno. Las respuestas observadas superaron a las obtenidas tras 1 año de tratamiento respecto a todos los criterios principales de valoración del estudio, afirmó el Dr. Liaw de *Chang Gung Memorial Hospital* de Taipei, Taiwán.

Estos hallazgos concuerdan con los resultados a un año ya publicados de este estudio aleatorizado internacional en el que han participado más de 1.300 sujetos con hepatitis B crónica.

Se distribuyó aleatoriamente a 921 pacientes seropositivos para HBeAg y 446 sujetos seronegativos para este antígeno a recibir una dosis diaria de 600 mg de telbivudina o 100 mg de lamivudina durante 104 semanas. El criterio de valoración principal, estudiado en la población de intención de tratar, fue la respuesta terapéutica, la cual se definió como una reducción de las concentraciones séricas de ADN del virus de la hepatitis B (VHB) por debajo de 5 log<sub>10</sub> copias/ml, así como la desaparición del HBeAg o la normalización de las concentraciones de ALT. Los criterios secundarios de valoración fueron la respuesta histológica, los cambios de las concentraciones séricas de ADN del VHB y las respuestas frente al HBeAg.

Después de 2 años, la respuesta terapéutica de los pacientes seropositivos para el HBeAg a telbivudina (63%) fue significativamente mayor que la observada en los tratados con lamivudina (48%). De manera semejante, las tasas de respuesta terapéutica de los sujetos seronegativos para el HBeAg tratados con telbivudina y lamivudina fueron del 78% y 66%, respectivamente.

Las reducciones de las concentraciones séricas de ADN del VHB en la semana 104 con relación a la semana 0 fueron significativamente mayores en el grupo de telbivudina que en el de lamivudina tanto en pacientes seropositivos para HBeAg (78% frente a 62%) como en los seronegativos para este antígeno (93% frente a 87%). Igualmente, las concentraciones séricas de ADN del virus eran indetectables en un número significativamente mayor de sujetos tratados con telbivudina en comparación con lamivudina tanto en pacientes seropositivos para HBeAg (56% frente a 39%) como en los seronegativos para este antígeno (82% frente a 57%).

En lo que respecta a la desaparición del HBeAg, “en todos los pacientes seropositivos para el HBeAg, el antígeno desapareció en una proporción mayor de sujetos tratados con telbivudina que en los que recibieron lamivudina” y las tasas de desaparición del HBeAg y seroconversión fueron proporcionalmente mayores en los tratados con telbivudina que con lamivudina en todas las visitas de seguimiento entre las semanas 12 y 104; la diferencia existente se hizo más

acusada conforme aumentaba el número de semanas de tratamiento.

La tolerabilidad de ambos tratamientos fue buena. El tratamiento con telbivudina se asoció a aumentos de grado 3-4 más frecuentes de las concentraciones de creatinquinasa, pero la mayor parte de estas reacciones fueron de naturaleza transitoria y no se asociaron a acontecimientos adversos musculoesqueléticos, señalaron los investigadores.

En los análisis de regresión multifactorial, el tratamiento con telbivudina constituyó un factor pronóstico independiente de evolución más favorables en la semana 104. Se calcularon unas tasas de seroconversión del HBeAg más altas a 1 y 2 años en el grupo de telbivudina. Los datos más favorables de eficacia a 2 años se obtuvieron en el grupo de pacientes con concentraciones séricas indetectables de ADN del VHB en la semana 24.

*Idenix Pharmaceuticals Inc.* y *Novartis Pharma AG* han patrocinado este trabajo. Los autores del estudio declaran haber recibido becas y financiación tanto de estas como de otras compañías farmacéuticas. ■