

GI & HEPATOLOGY NEWS

EDICIÓN ESPAÑOLA



POR CORTESÍA DEL DR. NIZAR ZEIN

“Los médicos que llevan a estos pacientes (con cirrosis por EHNA) deben aconsejarles que se abstengan completamente del alcohol,” dijo el Dr. Nizar Zein.

El alcohol eleva el riesgo de cáncer de hígado en la esteatohepatitis no alcohólica

POR MICHELE G. SULLIVAN

Elsevier Global Medical News

CHICAGO — Beber dos bebidas alcohólicas diarias, o incluso menos, multiplica por cuatro el riesgo de carcinoma hepatocelular (CHC) en los pacientes con cirrosis por esteatohepatitis no alcohólica, según ha puesto de manifiesto un estudio retrospectivo de casos y controles.

El estudio, en el que se comparó a pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) con pacientes con hepatitis C, es el primero que confirma dicho vínculo en pacientes con EHNA y recalca la necesidad de ser proactivos en el asesoramiento de estos pacientes, dijo el Dr. Nizar Zein en la *Digestive Disease Week*® anual.

“Los médicos que tratan a estos pacientes deben aconsejarles que se abstengan completamente de tomar alcohol,” afirmó el Dr. Zein en una entrevista. “Si podemos hacer que lo cumplan, podremos, en un futuro, reducir la carga de cáncer asociada a esta enfermedad.”

Aproximadamente el 20% de

los pacientes con EHNA sufren cirrosis, un factor de riesgo de carcinoma hepatocelular demostrado, dijo el Dr. Zein, Jefe de Hepatología y Director Médico de Trasplantes Hepáticos de la *Cleveland Clinic*. “A pesar de este vínculo, no hay estudios realizados en grandes poblaciones relativos al riesgo de CHC en pacientes con cirrosis por EHNA.”

Para estudiar esta cuestión, el Dr. Zein y sus colaboradores llevaron a cabo un análisis retrospectivo de 510 pacientes con cirrosis no relacionada con el consumo de alcohol que fueron tratados en la consulta desde 2003 a 2007.

La cirrosis se debía a la EHNA en 195 pacientes, y a hepatitis por virus C en 315. Los pacientes con EHNA tenían una edad significativamente más avanzada que los pacientes con hepatitis C (57 vs. 45 años). También tenían un índice de masa corporal significativamente mayor (35 vs. 28 kg/m²). La puntuación media en la escala del Modelo para Enfermedades Hepáticas Terminales (*Model for End-Stage*

Vea **Riesgo** • página 2

Telaprevir aumentó el porcentaje de respuestas en la hepatitis C

POR MARY ANN MOON
Elsevier Global Medical News

En dos ensayos clínicos de fase II publicados en el *New England Journal of Medicine*, la adición a la terapia estándar de telaprevir por vía oral, un inhibidor de proteasas desarrollado para actuar específicamente sobre el virus de la hepatitis C, mejoró la respuesta virológica.

La adición de telaprevir aumentó el porcentaje de respuesta virológica del 45% al 69%. En la mayoría de los pacientes permitió también interrumpir el tratamiento a las 24 semanas, evitando así algunos de los efectos adversos y reduciendo el coste del tratamiento habitual de 48 semanas.

Telaprevir parece ser un avance esencial en el

tratamiento de la hepatitis C, iniciando una nueva era terapéutica, una era de antivirales desarrollados para actuar específicamente sobre este virus. En un comentario editorial que acompaña a estos artículos, el Dr. Jay H. Hoofnagle dijo que es probable que a éste le sigan otros fármacos específicos contra el virus de la hepatitis C, como otros inhibidores de proteasas, inhibidores de las helicasas y de la polimerasa, y otros agentes moleculares que interfieren con la replicación viral (*N. Engl. J. Med.* 2009;360:1899-901).

Las asociaciones de estos nuevos fármacos con otros actualmente en uso pueden, finalmente, proporcionar tratamiento a todos los pacientes con hepatitis C, objetivo perseguido durante

décadas de investigación, observó.

En el ensayo PROVE1 (*Protease Inhibition for Viral Evaluation*), el Dr. John G. McHutchison del *Duke Clinical Research Institute*, Durham, N.C., y sus colaboradores evaluaron la respuesta virológica en 263 pacientes con infección por el VHC, genotipo 1, en 37 centros médicos de los Estados Unidos (*N. Engl. J. Med.* 2009;360:1827-38).

Se asignó a los pacientes a una de cuatro pautas terapéuticas: 12 semanas de telaprevir más el tratamiento convencional con peginterferón alfa-2a y ribavirina; la misma pauta seguida del tratamiento habitual solo durante otras 12 semanas; la misma pauta

Vea **Telaprevir** • página 3

La ablación por radiofrecuencia erradica el esófago de Barrett con displasia

POR MICHELE G. SULLIVAN

Elsevier Global Medical News

CHICAGO — La ablación por radiofrecuencia parece erradicar de forma completa y segura el esófago de Barrett displásico de la mayoría de los pacientes.

Según dijo el Dr. Nicholas J. Shaheen en la *Digestive Disease Week*, dos años después de someterse a ablación por radiofrecuencia (ARF), el 96% de los pacientes con erradicación total de la displasia al cabo de 1 año, seguían sin células anormales.

Sólo 2 de los 50 pacientes sufrieron recidiva de la

enfermedad; inicialmente ambos tenían displasia de alto grado de longitud relativamente larga, que recidivó 2 años más tarde como displasia de bajo grado de longitud corta, dijo el Dr. Shaheen de la Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill.

El Dr. Shaheen presentó los resultados de 2 años de seguimiento del ensayo de AIM Displasia (Ablación de la metaplasia intestinal que contiene displasia). En el estudio se asignó aleatoriamente a 127 pacientes con esófago de Barrett, en una proporción 2:1, a ARF o a un procedimiento simulado.

Los resultados al cabo de 1 año, publicados en el número de mayo del *New England Journal of Medicine* (2009;360:2277-88), demostraron que el procedimiento erradicó la displasia en el 81% de los pacientes con displasia de alto grado y el 90% de los que presentaban displasias de bajo grado. En general, el 77% de los pacientes del grupo con ablación tuvo erradicación completa de la metaplasia intestinal.

Independientemente del grado de displasia, la probabilidad de que presentaran erradicación

Vea **Ablación** • página 3

Riesgo de cáncer de hígado de la EHNA

Alcohol viene de la página 1

Liver Disease, MELD) fue 11 en el grupo con EHNA y 12 en el grupo con hepatitis, diferencia que no es estadísticamente significativa.

Durante los 3 años de seguimiento, el 17,6% de la población total del estudio contrajo un CHC. El porcentaje fue significativamente mayor en el grupo con cirrosis por hepatitis C que en el grupo con cirrosis por EHNA (20,3% vs. 12,8%). Los investigadores analizaron también la incidencia acumulada de CHC desde que al paciente se le diagnosticó la cirrosis. El porcentaje de pacientes con CHC aumentó una media del 4% anual en el grupo de cirrosis por hepatitis C, y un 2,6% anual en el grupo con cirrosis por EHNA, diferencia que no es significativa.

En un análisis multivariable se analizaron los factores de riesgo asociados con la aparición del CHC en pacientes con EHNA. El factor pronóstico más sólido fue el consumo de alcohol. La probabilidad de sufrir un CHC fue 4 veces mayor incluso en los pacientes que tomaban sólo pequeñas cantidades de alcohol (menos de dos bebidas diarias, lo que se considera como bebedor social) que la de los no bebedores (razón de riesgos instantáneos 3,6).

El consumo abundante (más de dos bebidas diarias) de alcohol aumentó el riesgo de CHC del mismo modo que el consumo social. El índice de masa corporal, el tabaquismo, la diabetes y las escalas de Child-Turcotte-Pugh score y MELD no se relacionaron de forma significativa con el CHC en pacientes con EHNA. “Este estudio

demuestra por primera vez que los pacientes con EHNA tienen un alto riesgo de CHC, especialmente si beben y, por lo tanto, se beneficiarían de una estrategia de cribado regular,” afirmó el Dr. Zein.

El Dr. Hashem B. El-Serag comentó en una entrevista: “El estudio destaca la creciente apreciación del CHC que surge de la cirrosis fuera del contexto de la hepatitis B o C y, por lo tanto, la razonable sugerencia de realizar un cribado de CHC en este grupo.”

“También subraya la confusión actual en la nomenclatura; por ejemplo, el estudio trata del consumo de alcohol en la esteatohepatitis no alcohólica. Como no es probable que se detecten signos (o síntomas) característicos de EHNA en los pacientes con cirrosis, es posible una etiología mixta (incluido el alcohol) de la cirrosis,” dijo el Dr. El-Serag, Jefe de la Sección de Gastroenterología y Hepatología, Departamento de Medicina, en la Facultad de Medicina de Baylor y Jefe del Programa de Epidemiología y Resultados Clínicos en el Centro Médico de la Administración de Veteranos Michael E. DeBakey, en Houston.

No hay todavía estudios que hayan analizado el mejor método de cribado en esta población. Sin embargo, dijo el Dr. Zein, una alternativa razonable podría ser la exploración ecográfica cada 6 meses. “Es una estrategia de cribado aceptada para otros grupos de riesgo, aunque estudios futuros podrían identificar otros métodos igualmente satisfactorios.” ■

En el cáncer pancreático, la obesidad se asocia con metástasis

POR MARY ANN MOON
Elsevier Global Medical News

Según un estudio retrospectivo, en los pacientes que se someten a resección pancreática por adenocarcinoma, la obesidad parece incrementar el riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos regionales, de recidiva tumoral y de mortalidad.

Estos riesgos elevados no se relacionan con los inusualmente complicados o prolongados procedimientos que se derivan de la propia obesidad. Más bien parece que la obesidad es un factor intrínseco que aumenta el potencial de malignidad de los tumores pancreáticos, según el Dr. Jason B. Fleming y sus colaboradores, del Centro del Cáncer M. D. Anderson de la Universidad de Texas, en Houston.

El Dr. Fleming y sus colaboradores evaluaron la influencia del índice de masa corporal (IMC) en 35 criterios de valoración relacionados con el cáncer en 285 pacientes (161 varones y 124 mujeres, edad media, 63 años) que se sometieron a resección pancreática con intención curativa entre 1999 y 2006. Se hizo un seguimiento a los pacientes del estudio durante una mediana de 16 meses después de la cirugía.

Un IMC de más de 35 kg/m² multiplicó por 16 el riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos, aunque parte de este aumento se atribuyó a que la probabilidad de que un paciente obeso se sometiera a tratamiento adyuvante preoperatorio era menor que en otros pacientes.

Los investigadores no estaban “seguros” del motivo de esta diferencia en el tratamiento preoperatorio, aunque observaron que la preocupación del médico por las enfermedades coexistentes

relacionadas con el peso podría haber influido en sus derivaciones a radioterapia.

Una vez realizado el ajuste de los datos por las diferencias en el tratamiento preoperatorio, el análisis demostró que el riesgo de metástasis regionales de los pacientes obesos seguía siendo 12 veces mayor que el de otros pacientes.

Esta asociación entre obesidad y riesgo de metástasis “es la más marcada publicada hasta la fecha,” según el Dr. Fleming y sus colaboradores (*Arch. Surg.* 2009;144:216-21).

Los pacientes obesos tuvieron también aproximadamente el doble de riesgo de recidiva tumoral y de muerte que los pacientes con un IMC menor de 35.

El grupo con un IMC de más de 35 tuvo el porcentaje más alto de pacientes con enfermedad avanzada y el porcentaje más bajo de pacientes con enfermedad precoz.

Al final del seguimiento, habían muerto 15 de 20 (75%) pacientes obesos, en comparación con 137 de 265 (52%) pacientes con un IMC de menos de 35.

La complejidad quirúrgica no fue peor en los pacientes con un IMC mayor que en los pacientes con un peso normal, ni tuvieron más complicaciones ni un postoperatorio más prolongado que sus equivalentes no obesos.

Según afirmaron los investigadores “estos datos indican que un IMC elevado no perjudica nuestra capacidad de realizar una resección pancreática segura y oncológicamente acertada en pacientes con adenocarcinoma.”

Dijeron que los resultados del estudio “indican que la obesidad es un factor intrínseco que afecta a la biología tumoral de forma independiente de las dificultades (relacionadas con el paciente y con el tratamiento) que implica el cuidado oncológico de los pacientes obesos.” ■



AGA INSTITUTE

GI & HEPATOLOGY NEWS

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

©Copyright 2009, 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 fl., Morristown, NJ 07960, 973-290-8200, fax 973-290-8250.

Telaprevir para la hepatitis C

Respuesta viene de la página 1

seguida del tratamiento adicional solo durante otras 36 semanas; o esta última pauta sustituyendo el telaprevir por placebo.

La adición de telaprevir aumentó notablemente el porcentaje de respuesta virológica rápida, con un bajo porcentaje de recidiva posterior. En la mayoría de los pacientes, esta estrategia permitió reducir el tratamiento de 48 a 24 semanas, refirieron el Dr. McHutchison y sus colaboradores.

Los porcentajes de respuesta virológica sostenida fueron del 61% con la pauta de 24 semanas de tratamiento en total, del 67% con las 48 semanas de tratamiento en total y del 35% con 12 semanas de tratamiento, en comparación con el 41% del grupo de control.

En el pequeño subgrupo de 27 pacientes de raza negra, que normalmente tienen un porcentaje de respuesta virológica muy bajo (menos del 20%), la adición de telaprevir mejoró la respuesta del 11% al 44%. El efecto del fármaco entre los pacientes de raza negra fue “alentador”, dijeron los investigadores.

Algunos acontecimientos adversos que son habituales en el tratamiento con interferón, especialmente el exantema maculopapular, el prurito, las náuseas y las diarreas, fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron telaprevir, siendo el porcentaje de interrupciones del tratamiento significativamente mayor (21%) en estos pacientes que en el grupo de control. Se consideraron relacionados con el fármaco del estudio 15 acontecimientos adversos graves, entre ellos exantema, anemia, desprendimiento de retina, escotoma y depresión.

Ambos ensayos clínicos fueron patrocinados por Vertex Pharmaceuticals Inc., fabricante de telaprevir.

En el ensayo clínico PROVE2, el Dr. Christophe Hézode y sus colaboradores evaluaron la respuesta virológica en 334 pacientes tratados en 28 centros médicos de Francia, Alemania, Reino Unido y Austria. Los esquemas terapéuticos fueron similares a los del PROVE1, excepto en que se excluyó la ribavirina en uno de los grupos, y en que la duración del tratamiento en los brazos con telaprevir no duró más de 24 semanas, dijo el Dr. Hézode, hepatólogo del Henri Mondor Hospital, Créteil, de la Universidad de París.

En el PROVE2, sólo los pacientes que recibieran telaprevir más el tratamiento estándar con peginterferón más ribavirina durante 24 semanas mostraron una mejoría de la respuesta virológica sostenida. El porcentaje de respuesta fue del 69%, comparado con el 46% del grupo de control y del 48% de los otros grupos. El perfil de efectos secundarios fue el mismo que en el PROVE1.



POR CORTESÍA DEL DR. JOHN G. MCHUTCHISON

La adición de telaprevir aumentó notablemente el porcentaje de respuesta virológica rápida, con un bajo porcentaje de recidivas posteriores. En la mayoría de los pacientes, esta estrategia permitió reducir el tratamiento de 48 a 24 semanas, refirieron el Dr. John G. McHutchison y sus colaboradores.

Tomados en conjunto, los resultados de ambos ensayos “respaldan la realización de un ensayo de mayor tamaño en fase III de telaprevir con peginterferón alfa-2a y ribavirina,” dijeron el Dr. Hézode y sus colaboradores (*N. Engl. J. Med.* 2009;360:1839-50).

En este comentario editorial, el Dr. Hoofnagle, del *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*, en Bethesda, MD., dijo que una pregunta que hay que hacerse es por qué los porcentajes de respuesta virológica sostenida no fueron incluso mayores al añadir telaprevir al tratamiento convencional. “En los estudios preliminares, esta asociación produjo en casi todos los pacientes descensos del ARN del VHC hasta niveles indetectables en pocas semanas,” observó.

“Al final del periodo de tratamiento de estos dos ensayos, sólo el 57% y el 70% de los pacientes presentaban niveles indetectables de ARN del VHC, porcentajes de respuesta al final del tratamiento que pueden lograrse sólo con peginterferón y ribavirina,” dijo el Dr. Hoofnagle.

El Dr. M. Hutchison declaró que recibe honorarios como asesor de Vertex y de Schering Plough, y financiación de Schering Plough, Roche y Vertex. El Dr. Hézode declaró que recibía honorarios como asesor de Roche y Novartis y honorarios como conferenciante de Gilead Sciences Inc., Roche y Schering Plough. El Dr. Hoofnagle declaró que no tenía conflictos de interés. ■

Ablación efectiva de la displasia

Esófago de Barrett viene de la página 1

completa de la displasia fue significativamente mayor entre los 84 pacientes asignados aleatoriamente a ARF que entre los 43 controles. El procedimiento simulado se asoció con erradicación de la displasia en el 23% de los pacientes con displasia de bajo grado y en el 19% de los pacientes con displasia de alto grado, en comparación con el 90% y el 81%, respectivamente, en los pacientes tratados con ARF. Fue mucho menos probable que presentaran progresión de la enfermedad al cabo de 1 año los pacientes del grupo de ARF (4%) que los del grupo control (16%).

La aparición de cáncer esofágico fue significativamente menor en los pacientes del grupo con ablación (1%) que en los del grupo control (9%). Sin embargo, este resultado debería interpretarse con prudencia ya que sólo apareció cáncer en cinco pacientes en total, según referían los investigadores en el artículo. Con una muestra tan pequeña, “el cambio de un único nuevo caso de cáncer habría provocado una pérdida de significación estadística.”

Al cabo de 1 año, entre los pacientes con displasia de bajo grado, el 98% de las muestras de biopsia del grupo de ablación no presentaban metaplasia intestinal, mientras que en el grupo control ese porcentaje fue del 57%. Igualmente, al cabo de 1 año, entre los pacientes con displasia de alto grado, el 98% de las muestras de los pacientes sometidos a ablación no presentaban metaplasia intestinal, mientras que entre los controles el porcentaje fue del 59%.

Tras el primer año de seguimiento, a los pacientes sometidos al procedimiento simulado se les ofreció la ablación y todos aceptaron, habiéndose tratado hasta ahora a 119 pacientes.

En el estudio de 2 años de seguimiento, publicado en la *Digestive Disease Week*, se incluyó a 50 pacientes que presentaron erradicación completa de la displasia al cabo de 1 año y con datos completos de 2 años de seguimiento. Inicialmente 32 pacientes presentaban displasia de bajo grado, hallándose displasia de alto grado en 18. La edad media basal fue de 65 años, y la longitud media del esófago de Barrett de 4 cm.

El procedimiento se consideró muy seguro, dijo el Dr. Shaheen. Se produjeron cuatro acontecimientos adversos graves, tres de ellos durante el primer año (dos casos de dolor torácico y una hemorragia GI en un paciente que recibió tratamiento con antiagregantes plaquetarios). En el segundo año, otro paciente precisó ingreso por dolor torácico.

En cinco pacientes apareció estenosis esofágica en el primer año y en otros cuatro en el segundo año. Tres de estos pacientes tenían una estenosis antes del procedimiento. Todas las estenosis se resolvieron fácilmente con una media de 1,5 dilataciones.

En el análisis global por intención de tratar, el 92% de los pacientes que presentaron una respuesta completa al cabo de 1 año mantenían la respuesta completa a los 2 años. El porcentaje fue mayor, del 96%, en el análisis por protocolo.

Entre los pacientes con displasia de alto grado basal, el 83% mantenía la respuesta completa (erradicación completa de la metaplasia intestinal) al cabo de 2 años en el análisis por intención de tratar y el 88% en el análisis por protocolo. Entre los pacientes con displasia de bajo grado inicial, el 97% mantenía la respuesta completa en el análisis por intención de tratar y el 100% en el análisis por protocolo.

Sólo dos pacientes presentaron progresión de la enfermedad. “Un paciente tenía una displasia de alto grado basal de 6 cm y un tramo de 1 cm de displasia de bajo grado al cabo de 2 años. “El otro tenía una displasia de alto grado basal de 5 cm y una displasia de bajo grado de 0,5 cm en el seguimiento.

El Dr. Shaheen declaró haber recibido subvenciones para investigación de BARRX Medical, la empresa que patrocinó el estudio y que fabrica el sistema de ablación endoscópica utilizado en el mismo. También ha recibido financiación para investigación y honorarios de numerosas empresas farmacéuticas. ■

Mary Ann Moon colaboró en este informe.



Sólo 2 de los 50 pacientes que se sometieron a ablación por radiofrecuencia presentaron recidiva de la displasia al cabo de 2 años.

DR. SHAHEEN

TOMADO DE GASTROENTEROLOGY

La NBI permite diferenciar distintos tipos de pólipos con un alto grado de precisión

ROBERT FINN

Elsevier Global Medical News

La proyección de imágenes de banda estrecha (*narrow band imaging*, NBI), incluso sin aumento óptico, permite que un endoscopista colorrectal con experiencia diferencie de forma muy precisa los pólipos adenomatosos de los pólipos hiperplásicos, señala el Dr. K. Rex en un artículo publicado en el número de abril de 2009 de *Gastroenterology*.

El grado de precisión de esta técnica es tan alto que puede evitar la remisión de muchos pólipos de pequeño tamaño para su análisis anatomopatológico, afirma el Dr. Rex del *Indiana University Medical Center*, Indianápolis, EEUU.

En este estudio prospectivo se incluyeron 451 pólipos colorrectales identificados de manera consecutiva en 136 pacientes. Inicialmente, el Dr. Rex identificó ocho rasgos endoscópicos asociados a una histología adenomatosa o hiperplásica (véase tabla) y, a continuación, comparó estas características con hallazgos histológicos confirmados.

La sensibilidad global de este método en la identificación de adenomas fue del 92%, la especificidad del 87%, el valor pronóstico positivo fue del 88%, el valor pronóstico

negativo del 91% y la precisión del 80%.

Se clasificó cada interpretación como de confianza alta o baja. La sensibilidad de la endoscopia en la detección de adenomas en las 368 identificaciones con un nivel alto de confianza, fue del 96%, la especificidad del 92%, el valor pronóstico positivo fue 92%, el valor pronóstico negativo del 95% y la precisión fue del 94%.

El nivel de confianza fue alto en el 80% de las identificaciones de pólipos adenomatosos y el 83% de las de pólipos hiperplásicos por parte de este investigador. La precisión de las interpretaciones de confianza alta fue significativamente mayor que la de las de confianza baja ($P < 0,001$).

Las predicciones de confianza alta fueron, incluso, más precisas en los pólipos de pequeño tamaño (diámetro = 5 mm). El 91% de las 160 predicciones de confianza alta de adenomas en pólipos pequeños fue preciso mientras que esta cifra se situó en el 95% de las 154 predicciones de confianza alta de hiperplasia en pólipos pequeños. El 72% de las predicciones de confianza baja de pólipos adenomatosos de pequeño tamaño y el 71% de las de pólipos hiperplásicos de pequeño tamaño fueron precisos.

El Dr. Rex utilizó el sistema endoscópico *Olympus Exera* que se ha comercializado tanto en Estados Unidos como en el continente europeo. En Japón y el Reino Unido se ha comercializado un sistema diferente, *Olympus Lucera*. Ambos sistemas se basan en NBI, si bien *Lucera* posee aumento óptico mientras que el del sistema *Exera* es digital. En algunos trabajos ya publicados se ha demostrado que el sistema *Lucera* puede distinguir de manera precisa los pólipos adenomatosos de los hiperplásicos. *Exera* se ha asociado a un nivel alto de precisión en algunos trabajos, pero no en otros. En Estados Unidos únicamente se comercializa el sistema *Exera*.

A partir de los datos obtenidos en este estudio, el Dr. Rex propone dos enfoques diferentes de manejo de pólipos pequeños con ahorro del gasto sanitario. En primer lugar, el endoscopista puede decidir no reseca los pólipos de pequeño tamaño con características hiperplásicas. Otra posibilidad sería la resección de todos los pólipos de pequeño tamaño que se desecharían en lugar de remitirse para su estudio anatomopatológico. En este último abordaje, los intervalos de seguimiento tras la polipectomía dependerían exclusivamente de la predicción endoscópica.

El Dr. Rex reconoce que existen algunas limitaciones importantes en este trabajo. Por ejemplo, todas las interpretaciones fueron efectuadas por un único endoscopista, muy interesado en la colonoscopia y con un elevado porcentaje de detección de adenomas. Es posible que el nivel de precisión de otros endoscopistas sea más bajo.

Por otra parte, los criterios de distinción de pólipos empleados por este investigador fueron cualitativos, por lo que sería necesario formar a otros endoscopistas acerca de su aplicación.

El Dr. Rex afirma que ha recibido financiación de *Olympus America Inc.* y ha formado parte del grupo de oradores de esta compañía. ■

El Dr. Heiko Pohl comenta:

“Hasta ahora, los endoscopistas han resecado de manera uniforme todas las lesiones mucosas elevadas del colon en el transcurso de la colonoscopia, de manera independiente de su tamaño y aspecto. No obstante, aproximadamente una tercera parte de los pólipos no tienen potencial oncogénico, por lo que no sería necesario extirparlos. La resección innecesaria puede tener consecuencias negativas tanto para el paciente (aumento del riesgo de hemorragia) como para la sociedad (tiempo y coste de la resección y del estudio anatomopatológico).”

El Dr. Rex ha valorado la eficacia del diagnóstico en tiempo real de la histología de pólipos de pequeño tamaño basado de manera exclusiva en la endoscopia de gran definición con NBI. La precisión del diagnóstico fue alta en los diagnósticos en tiempo real restringidos a pólipos identificados con “un nivel alto de confianza” y la influencia en la selección del intervalo de seguimiento fue pequeña y aceptable. Tan sólo se habría programado una visita tardía en una proporción menor del 3% de los pacientes.

Aunque los resultados de este estudio podrían



EL DR. HEIKO POHL

aplicarse en la práctica clínica, es preciso analizar algunos aspectos. Por ejemplo, se desconoce si el diagnóstico mediante NBI en tiempo real será posible en

otras manos (y ojos) distintos del experto colonoscopista. Esta cuestión se podría estudiar en un trabajo semejante con un grupo más amplio de endoscopistas. Por otra parte, se debería estudiar la identificación de los adenomas serrados, que podrían confundirse de forma errónea con pólipos hiperplásicos.

Se continúa debatiendo acerca de los pólipos de pequeño tamaño, aunque no cabe duda que se está modificando el paradigma sobre su relevancia y la necesidad de reseca todas las lesiones de pequeñas dimensiones. La NBI aplicada a pólipos de mayor riesgo representaría una herramienta destacada en el arsenal endoscópico que utilizamos en el cribado del cáncer colorrectal.”

El Dr. Heiko Pohl es profesor ayudante en la Dartmouth Medical School, Hanover, N.H., y ejerce como gastroenterólogo tanto en el VA Medical Center, White River Junction, Vt., como en el Dartmouth Hitchcock Medical Center, Lebanon, N.H., Estados Unidos.

Características endoscópicas con capacidad pronóstica

Pólipos adenomatosos

Coloración general amarronada
Vasos sanguíneos de pequeño calibre y corta longitud
Criptas tubulares u ovaladas, criptas de tamaño variable
Depresión central amarronada
Vasos sanguíneos rectos alrededor de las criptas que dan lugar a rectángulos, pentágonos, etc.

Pólipos hiperplásicos

Aspecto liso y monótono
Patrón con puntos negros en una matriz blanquecina
Vasos sanguíneos de calibre pequeño que atraviesan la superficie del pólipo, pero no las criptas circundantes

Notas: La presencia de uno o más rasgos asociados a un tipo histológico, pero no al otro, permitió predecir la histología adenomatosa o hiperplásica de los pólipos con gran fiabilidad. La predicción fue poco fiable en los pólipos con características histológicas mixtas o características indefinidas.

Tomado de: *Gastroenterology*, Abril de 2009 L.

TOMADO DE *CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY*

La prevalencia de la esofagitis eosinofílica se sitúa en el 6,5% según un estudio

ROBERT FINN
Elsevier Global Medical News

La prevalencia de la esofagitis eosinofílica fue del 6,5% en una cohorte de 385 pacientes adultos consecutivos remitidos para la realización de una endoscopia del tracto gastrointestinal alto ordinaria, según un artículo publicado en el número de abril de 2009 de *Clinical Gastroenterology and Hepatology* por el grupo del Dr. Ganesh R. Veerappan.

Esta cifra supera notablemente la prevalencia del 0,4% descrita por otro grupo de investigación en pacientes suecos asintomáticos (Gut 2007;56:615-20), afirman el Dr. Veerappan y cols., del *Walter Reed Army Medical Center* (Washington, EE.UU.).

Los resultados de este trabajo confirman que los hallazgos endoscópicos “clásicos” (anillos, surcos, placas y estenosis) constituyen unos indicadores relativamente sensibles y específicos de esofagitis eosinofílica (EE) según los resultados histológicos. La presencia de cualquiera de estos hallazgos “clásicos” se asoció a una sensibilidad del 72%, una especificidad del 89% y un valor pronóstico negativo del 98% en el diagnóstico de la EE.

En el estudio se analizaron datos de todos los pacientes, de edades comprendidas entre 18 y 92 años, que se sometieron a una endoscopia digestiva alta, ambulatoria y programada entre marzo y septiembre de 2007. Se excluyó a sujetos con enfermedad de Crohn, diagnóstico previo de EE, antecedentes de coagulopatía o trombocitopenia, varices establecidas o diagnóstico de gastroenteritis eosinofílica, al igual que las embarazadas.

Las indicaciones primarias más frecuentes de la endoscopia fueron la enfermedad por reflujo gastroesofágico, el dolor abdominal y la disfagia.

En cada esofagogastroduodenoscopia (EGD) se tomaron cuatro muestras esofágicas de la porción proximal del esófago, cuatro de su porción distal, dos del cuerpo gástrico, y otras tantas del duodeno. En este estudio, los investigadores definieron la EE como la presencia de un número de 20 eosinófilos por campo de gran aumento (CGA) de las biopsias del esófago proximal o distal.

Quince de los 400 pacientes reclutados inicialmente abandonaron el estudio. Se diagnosticó EE en 25

(6,5%) de los 385 participantes, mientras que 51 de los 360 pacientes sin EE presentaron algún grado de EE, con un número de eosinófilos por CGA comprendido entre 1-19.

La prevalencia de la EE fue mayor en el hombre (80% frente a 48%), los pacientes menores de 50 años (72% frente a 28%), los sujetos con antecedentes de asma (32% frente a 11%) y aquellos con antecedentes de impactación de alimentos (32% frente a 9%).

El único síntoma con una frecuencia significativamente más alta en pacientes aquejados de EE fue la disfagia (64% frente a 38%). En este grupo también fueron más frecuentes los hallazgos de la EGD de anillos (52% frente a 6%), surcos (48% frente a 5%), estenosis (28% frente a 9%) y placas (20% frente a 3%).

El sexo masculino, los antecedentes de asma y la presencia de anillos esofágicos se consideraron factores pronóstico independientes de EE en un análisis multifactorial de regresión logística en el que se controlaron estas diferencias significativas.

La probabilidad de presentar EE fue 4,2 mayor en los hombres que en las mujeres, 4,5 veces mayor en los pacientes con asma que en aquellos carentes de estos antecedentes, y 13,1 veces mayor en los sujetos con anillos esofágicos que en los que no presentaban este signo clínico.

Los investigadores describieron una notable variabilidad en la distribución de los eosinófilos en las porciones proximal y distal del esófago de un mismo individuo.

Algunos participantes con EE presentaron un número de eosinófilos < 20 en una u otra porción esofágica. Aproximadamente el 36% de los pacientes presentó EE distal aislada y el 20% mostró EE proximal aislada.

El Dr. Veerappan y cols. concluyeron que la realización de una biopsia esofágica limitada a la porción proximal o distal de esta estructura podría asociarse a una tasa significativa de resultados falsos negativos, por lo que insistieron en la necesidad de obtener muestras de biopsia de distintas localizaciones.

Los investigadores han declarado que no existe ningún conflicto de interés ni implicaciones económicas relevantes y que no han recibido financiación para realizar este trabajo.

El Dr. C. Mel Wilcox, editor de *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, señala:

“A lo largo de la última década, se ha prestado una gran atención a la “nueva” entidad que representa la esofagitis eosinofílica. La presentación clásica de impactación de alimentos se ha descrito detalladamente y ha sido reconocida por la comunidad de gastroenterología, pero la disfagia como síntoma único no ha suscitado apenas interés.

El trabajo de Veerappan y cols. supone una aportación destacada al conocimiento de un trastorno que parece ser muy prevalente. En este estudio prospectivo de una población mayoritariamente masculina se ha descrito una elevada tasa de prevalencia cercana al 7%. Cabe recordar que todos los participantes iban a someterse a una endoscopia digestiva alta, por lo que difieren respecto a una cohorte de sujetos sanos no sometidos a este procedimiento. En la población estudiada se observaron muchos de los síntomas ya conocidos de la enfermedad, como los hallazgos endoscópicos y su asociación con el asma y el sexo masculino.

Según los resultados de este estudio, se debería plantear el diagnóstico de esta enfermedad en todos los pacientes sometidos a una exploración debido a la disfagia, lo que haría necesaria la obtención de muestras de biopsia de la mucosa esofágica. La ausencia de los hallazgos endoscópicos clásicos (anillos, surcos, placas, estenosis) posee un valor pronóstico positivo muy alto.”

C. Mel Wilcox, MD, es el director de la *Division of Gastroenterology and Hepatology*, University of Alabama en Birmingham (EE.UU.).



DR. C. MEL WILCOX

La endomicroscopía láser confocal es prometedora

POR SUSAN LONDON
Elsevier Global Medical News

SAN FRANCISCO — Los resultados del estudio de una cohorte prospectiva muestran que la endomicroscopía láser confocal clasifica con precisión, según su potencial de malignidad, las lesiones que se encuentran durante la colonoscopia.

“La endomicroscopía láser confocal es una herramienta prometedora para obtener imágenes microscópicas *in vivo* de lesiones mucosas durante la endoscopia,” afirmó la Dra. Anna Buchner, gastroenteróloga de la Mayo Clinic de Jacksonville, Florida.

“Permite clasificar las lesiones benignas y neoplásicas en tiempo real durante la colonoscopia, disminuyendo así el tiempo y el riesgo del procedimiento, realizándose menos polipectomías,” dijo la Dra. Buchner, que comunicó los resultados del estudio prospectivo en pacientes a los que se practica una colonoscopia de seguimiento.

La microscopía láser confocal permite al médico examinar los tejidos vivos en un área de interés como si contemplara el tejido a través de un microscopio mientras el endoscopio está todavía en el interior del paciente. La mucosa se puede

inspeccionar con una ampliación de hasta 1.000 veces, mucho mayor que los 100 aumentos que permite el endoscopio con zoom o los 30 aumentos que permite un endoscopio normal.

El sistema Cellvizio GI que se utilizó en el estudio prospectivo tenía tres componentes: una sonda láser confocal que se puede pasar a través de cualquier endoscopio, una unidad exploradora mediante láser que capta hasta 12 imágenes por segundo, y un programa informático de control y adquisición que permite la reconstrucción de imágenes en tiempo real.

Las lesiones se identificaron mediante colonoscopia de alta resolución y se tomaron imágenes mediante endomicroscopía láser confocal tras la administración intravenosa de contraste de fluoresceína. A continuación se extrajeron mediante polipectomía y se realizó un análisis anatomopatológico, informó la Dra. Buchner en una reunión sobre cánceres gastrointestinales patrocinada por la *American Society of Clinical Oncology*. La Dra. Buchner realizó este estudio con el Dr. Michael Wallace, que fue el

principal coinvestigador del estudio.

En la parte preliminar del estudio, las imágenes confocales se analizaron conociendo los observadores la apariencia colonoscópica y los hallazgos anatomopatológicos. Ello permitió a los investigadores describir las características de las imágenes para distinguir entre lesiones hiperplásicas y neoplásicas. Se realizaron pruebas de imágenes en seis pacientes, explorándose en total 10 sitios normales, 10 lesiones hiperplásicas y 10 lesiones neoplásicas.



DRA. BUCHNER

Las lesiones hiperplásicas tenían habitualmente criptas regulares con aperturas en la cripta redondas o con forma de estrella, describió la Dra. Buchner. Por el contrario, las lesiones neoplásicas tenían habitualmente aperturas crípticas tubulares elongadas, reducción del número de células caliciformes, aumento e irregularidad de la vasculatura y variación impresionante del tamaño celular.

En la segunda parte del estudio, las imágenes confocales fueron analizadas por un investigador que desconocía la apariencia colonoscópica y los hallazgos anatomopatológicos. El objetivo era evaluar la exactitud del

diagnóstico confocal con respecto a la norma de referencia del diagnóstico anatomopatológico. Se analizaron pólipos de 50 pacientes (edad media 71 años; 54% mujeres).

Por la histología, 30 de las 81 lesiones analizadas eran hiperplásicas, mientras que 51 eran neoplásicas (39 eran adenomas tubulares, 7 adenomas tubulovillosos, 2 adenomas vellosos y 3 adenocarcinomas). El tamaño de las lesiones osciló entre 3 y 50 mm (media, 13 mm).

Según la Dra. Buchner, la sensibilidad de la endomicroscopía láser confocal para clasificar las lesiones como neoplásicas fue del 85%, la especificidad del 93% y la precisión global del 89%. El valor diagnóstico de un resultado positivo fue del 95% y el de un resultado negativo del 80%. “Basándonos en nuestro estudio, podemos concluir que el sistema de sonda confocal permite la clasificación precisa de las lesiones colorrectales con potencial maligno,” dijo la Dra. Buchner. “El uso de este método puede evitar polipectomías de pólipos no neoplásicos.”

La Dra. Buchner declaró que no tenía conflictos de interés que afectaran a este estudio, que fue financiado mediante una beca de la *American Society for Gastrointestinal Endoscopy*. ■

El tabaquismo en la mujer se relacionaría con ciertos tipos de cáncer colorrectal

POR SUSAN LONDON
Elsevier Global Medical News

SAN FRANCISCO — El riesgo de cáncer colorrectal suele ser mayor en las mujeres fumadoras mayores, aunque de acuerdo con los resultados de un extenso estudio poblacional prospectivo el riesgo de tumores colorrectales con ciertas características moleculares sería especialmente alto.

Las fumadoras activas y las ex-fumadoras presentaron un riesgo notablemente más alto de desarrollar tumores colorrectales asociados a un fenotipo metilador de islas CpG (CIMP) y/o una mutación BRAF que las no fumadoras en el análisis de los datos de las 37.399 participantes en el *Iowa Women's Health Study*.

“Los datos observacionales publicados señalan la existencia de una asociación positiva entre el tabaquismo y el aumento de incidencia del cáncer colorectal, apuntó el investigador principal, el Dr. David Limsui, en la reunión sobre tumores gastrointestinales organizada por la *American Society of Clinical Oncology*. “No obstante, no se han definido adecuadamente los mecanismos moleculares que sustentan la carcinogénesis colorrectal inducida por el tabaquismo.”

En algunos trabajos se ha propuesto la implicación de la hipermetilación de islas CpG, unas regiones genómicas en las que abundan los dinucleótidos CpG, dijo el Dr. Limsui, gastroenterólogo en la *Mayo Clinic* de Rochester, MN, EEUU. Los pacientes con mutación amplia de estas regiones tienen un fenotipo metilador



No se han dilucidado aún los mecanismos moleculares que sustentarían la carcinogénesis colorrectal inducida por el tabaquismo

DR. LIMSUI

de islas CpG (CIMP) que se ha asociado con la mutación de BRAF, un gen que interviene en la señalización celular y la proliferación celular.

En el estudio, el Dr. Limsui y cols. analizaron datos y muestras tisulares de mujeres de edades comprendidas entre 55 y 69 años al comienzo del ensayo, sin antecedentes de cáncer y con hábito tabáquico confirmado. El 4% de las participantes desarrolló cáncer cervicouterino a lo largo del seguimiento de 18 años.

En un análisis multifactorial de la cohorte en su totalidad con ajuste respecto a posibles factores de confusión, las ex-fumadoras y las fumadoras activas presentaron un riesgo 1,15 y 1,25 veces mayor de desarrollar cualquier tipo de tumor colorrectal que las que no habían fumado nunca, señaló el

Dr. Limsui.

Sin embargo, los resultados fueron similares cuando se consideró la exposición acumulada al tabaco. En concreto, las mujeres con una exposición de 1-19, 20-39 y 40 o más paquetes-año presentaron unos riesgos 1,13, 1,11 y 1,38 veces más alto de desarrollar algún tumor colorrectal.

El riesgo de un tumor negativo para CIMP no dependía del estado de fumador ni la exposición al tabaco, al contrario que el riesgo de desarrollar un cáncer positivo para este fenotipo. Las ex-fumadoras y las fumadoras activas presentaron unos riesgos 1,21 y 1,85 veces mayores de desarrollar un cáncer positivo para CIMP, respectivamente, y estos aumentos fueron más acusados que los observados para cualquier tipo de tumor colorrectal, apuntó el Dr. Limsui.

El riesgo de un cáncer positivo para CIMP en mujeres con una exposición de 1-19, 20-39 y 40 o más paquetes-año fue 1,32, 1,24 y 1,79 veces mayor que en aquellas sin exposición, respectivamente.

De igual modo, ni el estado de tabaquismo ni la exposición al tabaco influyeron en el riesgo de cáncer sin una mutación BRAF, pero sí en el riesgo de cáncer positivo de CIMP. En comparación con las mujeres que nunca habían fumado, las fumadoras activas y las ex-fumadoras presentaron unos riesgos 1,36 y 1,89 veces mayores de desarrollar un tumor con esta mutación y, una vez más, estos aumentos fueron más acusados que los observados para el cáncer colorrectal.

“De acuerdo con los datos obtenidos en esta cohorte prospectiva de mujeres, el tabaquismo parece constituir un factor de riesgo moderado de cáncer colorrectal de nuevo diagnóstico,” sostuvo el Dr. Limsui. “El tabaquismo parece presentar una asociación más firme con los subtipos de cáncer colorrectal positivo para CIMP y con mutación BRAF,” observó el investigador.

El Dr. Limsui señaló que no existen conflictos de interés con relación a este estudio. ■

El tratamiento adyuvante con imatinib tras la cirugía del GIST disminuye las recidivas

Los resultados pueden modificar el tratamiento del paciente

POR MITCHEL L. ZOLER
Elsevier Global Medical News

En un estudio aleatorizado comparativo, con más de 700 pacientes, el tratamiento adyuvante con mesilato de imatinib tras la resección quirúrgica de tumores primarios localizados del estroma gastrointestinal aumentó de forma significativa el porcentaje de supervivencia sin recidiva.

Este resultado “influirá en el tratamiento de los pacientes con tumores primarios del estroma gastrointestinal (GIST),” según publicaron el Dr. Ronal P. DeMatteo y sus colaboradores del Sloan-Kettering Cancer de Nueva York (*Lancet* 2009; 373:1097-104).

Durante una mediana de seguimiento de 20 meses aconteció la recidiva o sobrevino la muerte en el 8% de los pacientes que recibieron imatinib y en el 20% de los que tomaron el placebo. El porcentaje estimado de supervivencia sin recidiva al cabo de un año fue del 98% en el grupo tratado con imatinib y del 83% en el grupo del placebo. La tasa de riesgo instantáneo de recidiva o muerte del tratamiento con imatinib en comparación con el placebo fue de 0,35, una diferencia estadísticamente significativa.

Los resultados fueron tan evidentes que el comité de vigilancia de los datos y de la seguridad interrumpió prematuramente el ensayo en abril de 2007. El pasado diciembre, la *Food and Drug Administration* aprobó imatinib para esta indicación basándose en los resultados del estudio.

De todos modos, el tratamiento no fue completamente satisfactorio, aun cuando produjo una mejoría “sin precedentes” de la supervivencia sin recidiva, en comparación con el

placebo en el tratamiento adyuvante de pacientes con un tumor sólido reseccionado, según observó el Dr. Hohenberger en un comentario que acompañaba al artículo (*Lancet* 2009;373:1058-60). Su principal advertencia fue que “en los pacientes con tumores de menos de 10 cm, los investigadores detectaron sólo una mejoría insignificante de la supervivencia sin recidiva.”

“A los pacientes con un riesgo elevado de diseminación metastásica se les administró un fármaco sumamente eficaz que, como cabía esperar, mejoró la supervivencia sin recidiva en comparación con el placebo durante el tratamiento. Todavía está por ver si esta ventaja se traduce en un aumento de la supervivencia. Además, la supervivencia global no fue diferente entre los grupos,” afirmó el Dr. Hohenberger, profesor y jefe de la división de cirugía oncológica y torácica de la Universidad de Heidelberg, Alemania.

Aunque los nuevos datos significan que ahora, tras la resección quirúrgica de su tumor primario, algunos pacientes recibirán tratamiento eficaz para sus metástasis no detectadas, el seguimiento del diseño del estudio significaría también tratamiento para algunos pacientes que tienen un riesgo muy inferior de recidiva, afirmó el Dr. Hohenberger. “Hay tantas incógnitas que podría ser que este ensayo no fuera capaz de proporcionar decisiones terapéuticas definitivas,” observó.

El Dr. Hohenberger solicitó futuros estudios para clarificar mejor la indicación de tratamiento adyuvante en los pacientes con GIST primario localizado.

En el estudio se incluyó a pacientes de 230 centros de los Estados Unidos y de Canadá entre julio de 2002 y abril de 2007. Los tumores tenían que tener

por lo menos 3 cm y expresar la proteína KIT. Más del 80% de los pacientes con GIST tienen una mutación oncogénica de KIT, una tirosina cinasa que impulsa el crecimiento tumoral. Imatinib, una pequeña molécula inhibidora de la tirosina cinasa, bloquea la actividad de la KIT y, por tanto, detiene el crecimiento tumoral. Imatinib fue aprobado con anterioridad para el tratamiento del GIST metastásico.



En pacientes con GIST localizado, la supervivencia sin recidiva mejoró significativamente con respecto al placebo.

DR. DEMATTEO

Tras la resección satisfactoria del tumor, 713 pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir 400 mg de imatinib (Gleevec) o placebo por vía oral, diariamente durante 1 año.

La edad promedio de los pacientes era de 58 años, con una división entre sexos prácticamente igual. El tratamiento empezó un promedio de 58 días después de la resección del tumor primario. Aproximadamente el 60% de los tumores se localizaron en el estómago y una tercera parte en el intestino delgado. Una cuarta parte de los tumores eran de 10 cm o más, aproximadamente una tercera parte tenían entre 6 y 9 cm, y aproximadamente el 40% medía menos de 6 cm.

Se interrumpió prematuramente el tratamiento en el 26% de todos los pacientes. En el grupo de imatinib, 97 pacientes (27%) interrumpieron el tratamiento prematuramente, entre ellos 57 que lo hicieron debido a un acontecimiento adverso y 1 por recidiva de la enfermedad. En el grupo tratado con placebo, 87 pacientes (25%) interrumpieron el tratamiento

prematuramente, entre ellos 41 que lo hicieron debido a un acontecimiento adverso y 11 por recidiva de la enfermedad. En general, los investigadores consideraron que el imatinib era seguro y se toleraba bien.

Originalmente, el criterio principal del estudio era la supervivencia global, pero se cambió durante el estudio por el de supervivencia sin recurrencia como criterio principal. Los resultados no mostraron diferencias entre los dos

grupos en cuanto a la supervivencia global, probablemente porque a los pacientes del grupo placebo se les cambió a imatinib cuando aconteció la recidiva. Además, dijo el Dr. DeMatteo en una entrevista, el periodo de seguimiento es todavía relativamente corto para llegar a una conclusión definitiva sobre la supervivencia global.

Aunque el ensayo no estaba diseñado para analizar subgrupos de pacientes por su tamaño tumoral, los investigadores publicaron estos datos. La supervivencia sin recidiva fue más prolongada con imatinib que con placebo en las tres categorías de tamaño tumoral; la mejoría más llamativa tuvo lugar entre los pacientes con tumores de 10 cm o mayores.

Añadieron que se necesita un seguimiento más largo para determinar si el tratamiento adyuvante con imatinib aumenta el porcentaje de curación de la cirugía en los tumores GIST primarios localizados. También son necesarios estudios adicionales para ver si dosis mayores de imatinib, por encima de 400 mg/día, confieren un beneficio adicional.

El fármaco fue proporcionado por Novartis, que comercializa Gleevec. Ocho de los 15 autores del estudio han recibido honorarios de Novartis y forman parte del comité asesor de la empresa. El Dr. Hohenberger también declaró que recibía honorarios de Novartis. ■

Los trastornos gastrointestinales son cinco veces más frecuentes en niños autistas

POR BETSY BATES
Elsevier Global Medical News

Los niños afectados por trastornos del espectro autista presentaron una probabilidad 5,3 veces mayor de padecer un trastorno gastrointestinal que sus hermanos no autistas en un amplio estudio de familias del *Autism Genetic Resource Exchange Consortium*.

De acuerdo con estos resultados, los pediatras deben informar a los padres acerca de la elevada prevalencia de las molestias gastrointestinales en niños autistas, muchos de los cuales serían incapaces de referir estos problemas, según la Dra. Lulu W. Wang, que presentó estas conclusiones en el *Western Regional Meeting* de la *American Federation for Medical Research* celebrada en Carmel, California (EEUU).

El 43% de 651 niños con trastornos del espectro autista presentaba un problema gastrointestinal o síntomas gastrointestinales crónicos en comparación con el 12% del grupo de 156 hermanos, afirmó la Dra. Wang, una investigadora sobre pediatría del desarrollo de la conducta del M.I.N.D. (*Medical Investigation of Neurodevelopmental Disorders*) del *Institute of the University of California at Davis* y *University of California Davis*

Children's Hospital. El Dr. Dan Thomas, director de la *Division of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* del *Children's Hospital Los Angeles* codirigió el estudio.

En los niños con trastornos del espectro autista los diagnósticos gastrointestinales más frecuentes



Los cambios de conducta y el nerviosismo pueden deberse a molestias gastrointestinales, en especial en niños autistas.

DR. WANG

fueron el estreñimiento (20%) y la diarrea crónica (19%), mientras que en los hermanos no autistas fueron más frecuentes el reflujo gastroesofágico (4,9%) y el estreñimiento (3,7%).

El funcionamiento social y la capacidad de lenguaje de los niños que satisficieron todos los criterios de diagnóstico de autismo eran deficientes. En este subgrupo se obtuvo la razón de posibilidades (*odds ratio*) de problemas gastrointestinales más alta (6,4).

Los niños que cumplían los criterios de autismo casi en su totalidad, pero

cuyo funcionamiento social era más adecuado presentaron el siguiente cociente más alto de afectación por trastornos gastrointestinales (4,5). Los niños con una deficiencia mínima del espectro del autismo obtuvieron la probabilidad más baja de padecer problemas gastrointestinales (razón de posibilidades, 2,4) en comparación con los hermanos no autistas.

Tras realizar un control de posibles factores de confusión, el análisis multifactorial reveló la existencia de una asociación significativa entre el autismo y los trastornos gastrointestinales (razón de posibilidades = 5,3).

Se ha propuesto que el trasfondo genético y algunos factores relacionados con la dieta contribuirían a la elevada prevalencia de los problemas gastrointestinales en niños con trastornos del espectro autista, aunque esta cuestión no se ha estudiado adecuadamente, señaló la Dra. Wang en una entrevista telefónica posterior a la citada reunión.

Las pruebas analíticas de un subgrupo de 35 niños seleccionados de forma aleatoria de la cohorte de la Dra. Wang no detectaron ningún marcador de celiaquía. “Se están

realizando algunos estudios genéticos que podrían ayudarnos a entender a qué se debe la mayor prevalencia de trastornos gastrointestinales en un subconjunto de niños autistas”, afirmó.

Un grupo de investigadores de la *Vanderbilt University* ha estudiado el gen MET que codifica una tirosina cinasa del receptor que podría intervenir en el desarrollo cortical y cerebelar, la función inmunitaria y la reparación gastrointestinal, procesos cuya regulación se encuentra aparentemente alterada en un gran número de niños autistas.

La Dra. Wang recomienda que los padres recuerden que los problemas gastrointestinales podrían alterar la conducta o inducir nerviosismo, en especial en niños con dificultades para comunicarse.

Se debe aplicar un tratamiento basado en “los remedios habituales que se utilizarían con cualquier niño con molestias gastrointestinales, aunque es posible que sean menos eficaces en niños autistas con una fisiopatología intestinal alterada, que podrían requerir una valoración por un especialista y una exploración minuciosa”, señaló la investigadora.

La Dra. Wang y el Dr. Thomas han declarado que no existe ningún conflicto de interés en este trabajo. ■

Se han identificado nuevos factores de riesgo de pancreatitis post ERCP

POR ROBERT FINN
Elsevier Global Medical News

Se ha sugerido que el consumo activo de alcohol y los antecedentes de tabaquismo serían dos nuevos factores pronósticos independientes de pancreatitis posterior a la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica según el Dr. Anthony T. DeBenedet y cols. en un trabajo publicado en el número de marzo de 2009 de *Clinical Gastroenterology and Hepatology*.

Los sujetos que ingerían alcohol presentaron un riesgo 4,7 veces mayor de desarrollar una pancreatitis posterior a la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (PEP) que los que no bebían, mientras que los individuos con antecedentes de

tabaquismo presentaron un riesgo 3,3 veces mayor de PEP que los no fumadores. Este riesgo no registró aumento alguno en los individuos que habían dejado de beber y, sorprendentemente, el tabaquismo activo prácticamente alcanzó significación estadística como factor protector.

En este estudio retrospectivo de casos y controles, los investigadores identificaron a 7.638 pacientes sometidos a una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP) entre 1998 y 2007 en el *University of Michigan Health System*, de los cuales 1.334 presentaron pancreatitis aguda y 274 de éstos se vieron afectados por PEP.

Al aplicar diversos criterios de exclusión, los

investigadores, de la *University of Michigan*, Ann Arbor, obtuvieron una muestra de 123 pacientes con PEP que se compararon con un grupo aleatorio de 248 pacientes sometidos a una ERCP a los que no se diagnosticó pancreatitis aguda.

En el análisis multifactorial se controlaron la edad, el sexo, la esfinterectomía pancreática, la canulación dificultosa, la sospecha de disfunción del esfínter de Oddi, la administración de dos o más inyecciones de contraste en el conducto pancreático, la implantación de una endoprótesis pancreática, el consumo de alcohol y el tabaquismo.

Además de estos dos nuevos factores de riesgo, en el análisis destacaron dos factores de riesgo conocidos de PEP. La

sospecha de disfunción del esfínter de Oddi se asoció a un aumento de 3,7 veces del riesgo de PEP, mientras que la esfinterectomía pancreática se asoció a un aumento de 5,9 veces. La confirmación de estos factores de riesgo en el análisis multifactorial respalda la fiabilidad de los datos, indicaron los autores.

Los investigadores propusieron que el consumo activo de alcohol incrementaría la susceptibilidad pancreática a lesiones a través de diversos mecanismos, como la alteración de los mecanismos normales de control neurohormonal del páncreas y la reducción de la microperfusión pancreática. En los sujetos que habían dejado de beber alcohol podrían existir lesiones

pancreáticas subclínicas que reducirían el riesgo de PEP. Los individuos con antecedentes de tabaquismo estarían predispuestos a la PEP debido a la isquemia.

En el análisis multifactorial, el tabaquismo activo se asoció a una reducción no significativa del 70% del riesgo de PEP. “Si se demostrara que el tabaquismo activo reduce el riesgo de PEP, tal disminución podría atribuirse a la actividad de la vía antiinflamatoria nicotínica por parte de la nicotina, la cual reduce la inflamación pancreática y mejora la pancreatitis en los modelos experimentales,” publicaron.

Los investigadores declaran que no existen conflictos de interés. El estudio se financió con fondos de los *National Institutes of Health*. ■