



■ Plenarias AGA

Avances en investigación clínica

José María Remes Troche

Investigador Titular de Tiempo Completo, Sistema Nacional de Investigadores Nivel I, Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal. Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana. Veracruz, Veracruz.
Facultad de Medicina, Miguel Alemán Valdés. Veracruz, Veracruz.

■ Introducción

En la actualidad son múltiples los avances científicos y tecnológicos que han permitido el conocimiento de nuevos mecanismos fisiopatológicos en la génesis de las enfermedades del aparato digestivo y el desarrollo de nuevos fármacos. De toda esa información generada, probablemente mucha se queda en el “escritorio” y no trasciende debido a que su repercusión clínica puede ser limitada o no aporta ningún beneficio para el tratamiento de las afecciones digestivas. En un foro de excelencia académica, como lo es la *Digestive Disease Week* (DDW), un gran porcentaje de la investigación radica en las ciencias básicas, pero siempre con el objetivo final de que esta información llegue al paciente o los consultorios. En consecuencia, la DDW reconoce cada año a los mejores trabajos en investigación clínica al presentarlos en las sesiones plenarias de dicho congreso. En el presente texto se revisa la información más relevante acerca de los trabajos sobre la investigación clínica presentados en la Sesión Plenaria en la DDW 2010, en Nueva Orleans, Louisiana, Estados Unidos.

■ Sesión plenaria AGA: investigación clínica

Fueron cuatro los trabajos distinguidos en esta sesión plenaria, los cuales tuvieron una muy buena metodología, tamaño de muestra y análisis

apropiados y se enfocaron en temas diversos, desde la importancia de la detección del cáncer de colon con un estudio simple y accesible como la sigmoidoscopia flexible hasta la utilidad de un nuevo fármaco para el tratamiento del estreñimiento crónico como la linaclotida.

■ Incidencia del cáncer colorrectal y mortalidad 11 años después de un estudio de escrutinio con sigmoidoscopia flexible

La realización de pruebas de escrutinio (sangre oculta en heces, rectosigmoidoscopia flexible, colonoscopia, entre otros) para la detección temprana del cáncer colorrectal (CRC) es una medida que, si bien varía de acuerdo con la población y las guías de diferentes asociaciones médicas (AGA, ACG, Guías Europeas, ASCO, etc.), ha demostrado ser una medida efectiva en términos del costo. En este estudio, Atkin y colaboradores¹ del Departamento de Epidemiología y Salud Pública del Colegio Imperial de Londres en el Reino Unido realizaron un estudio clínico, controlado, aleatorizado y de gran escala ($n = 170\ 432$) en la población general; el objetivo era valorar si la incidencia y mortalidad por CRC después de la práctica de una sigmoidoscopia flexible (SF) disminuía. Con dicha finalidad entre 1994 y 1999 invitaron a 375 744 hombres y mujeres a participar en este estudio. Se consideraron elegibles 170 432 sujetos, los cuales

se distribuyeron al azar para recibir seguimiento sistemático sin SF (controles) o con SF (casos). La proporción controles-casos fue de 2 a 1. De los 57 254 individuos a quienes se propuso la realización de la SF como prueba de detección, 40 674 aceptaron la práctica (71%). De éstos, en 95% de los casos no se detectó nada o se identificaron adenomas pequeños o de bajo riesgo y en 2051 personas (5%) se reconocieron lesiones de alto riesgo, por lo que se programaron para una colonoscopia. Con posterioridad, cada dos años toda la población de sujetos recibió seguimiento y se revisaron las bases y registros de los 14 centros incluidos en el estudio para detectar la incidencia y mortalidad relacionadas con el CRC en la población estudiada.

Hasta diciembre de 2008, el seguimiento promedio de la cohorte ha sido de 11 años y 2491 participantes han desarrollado CRC en un periodo de seguimiento de 1.85 millones de personas/año. La mayoría de éstos (1523 [61%]) ha desarrollado cáncer distal (recto o sigmoide), 849 cáncer en el colon proximal, 34 han tenido CRC sincrónico y en 40 casos no fue posible determinar el sitio primario. En el análisis de intención a tratar se demostró una reducción significativa de la incidencia total de casos de CRC. Como era de esperar, la reducción ocurrió en los individuos sometidos al estudio de escrutinio inicial. La mortalidad por CRC también se redujo de manera significativa en este grupo de sujetos. Con este protocolo, los autores concluyeron que la realización de una SF en personas con edades de 55 a 64 años es una medida muy efectiva en la prevención de los casos y mortalidad vinculada con CRC.

■ Cirugía laparoscópica antirreflujo o tratamiento con esomeprazol a largo plazo para el tratamiento de ERGE crónica: resultados finales después de cinco años de seguimiento del estudio LOTUS

El beneficio de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) en la terapéutica de las enfermedades relacionadas con el ácido, en particular en la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), es incuestionable. Sin embargo, en el control de los síntomas a largo plazo existe una gran controversia respecto de si el consumo crónico de estos fármacos puede vincularse con complicaciones crónicas, como sobrepoblación bacteriana, osteoporosis y riesgo de fracturas, neumonía, etc. Por otra parte, en casos bien seleccionados

la funduplicatura de tipo Nissen es una buena opción para el tratamiento de la ERGE crónica, siempre y cuando el paciente cumpla con algunos requisitos, como edad temprana, buena respuesta previa a los IBP, evidencia de enfermedad erosiva, presencia de gran hernia hiatal, entre otras.

En consecuencia, es aún controversial la medida recomendada como terapia definitiva en el tratamiento de los pacientes con síntomas crónicos de ERGE. En este estudio, Galmiche² y colaboradores presentaron los resultados a cinco años de seguimiento del estudio LOTUS, un protocolo que compara la efectividad del uso crónico del esomeprazol con la funduplicatura laparoscópica. De forma inicial, este estudio incluyó a 554 pacientes con ERGE, los cuales se aleatorizaron para recibir 20 a 40 mg de esomeprazol al día ($n = 266$) o funduplicatura laparoscópica ($n = 248$). Después de un seguimiento mínimo de cinco años, 372 pacientes que continuaron su vigilancia (192 con esomeprazol y 180 con funduplicatura) se sometieron a la valoración del tiempo en el que “fallaron al tratamiento” (objetivo primario). El análisis de sobrevivencia, mediante el método estadístico de Kaplan-Meier, demostró que en ambos grupos el porcentaje de sujetos que consiguieron la remisión de sus síntomas fue muy alto (92% en el grupo con esomeprazol y 85% en el grupo con funduplicatura), y se registró una diferencia significativa que favoreció al grupo que recibió el IBP (*log-rank test* con una $p = 0.048$). Sin embargo, cuando se determinaron las prevalencias puntuales sobre síntomas vinculados con ERGE, éstos fueron menos frecuentes en los pacientes sometidos a funduplicatura. La presencia de síntomas, como distensión abdominal, flatulencias e incapacidad para vomitar, fueron más frecuentes en los pacientes sometidos a un procedimiento de cirugía de antirreflujo. Llama la atención que en este grupo la presencia de disfagia fue rara.

Los autores concluyeron que la prescripción de IBP y la funduplicatura laparoscópica (por cirujanos experimentados) son medidas igualmente efectivas, seguras y tolerables en el tratamiento de los síntomas crónicos de ERGE. Las diferencias estadísticas encontradas en este estudio parecen no tener ninguna relevancia clínica. En este estudio se incluyeron sitios de Francia, Noruega, Reino Unido, Alemania, Italia y Suecia, que son centros de referencia especializados en cirugía laparoscópica; debe insistirse en que la determinación y

selección de someter a un paciente con ERGE al procedimiento quirúrgico debe considerar este aspecto tan importante.

■ El estudio europeo de acalasia: un estudio aleatorizado y multicéntrico que compara la dilatación neumática con la miotomía laparoscópica como tratamiento primario de la acalasia idiopática

Al igual que en la ERGE, en el tratamiento de la acalasia idiopática existen múltiples alternativas, desde la dilatación endoscópica (neumática) y la administración de fármacos como la toxina botulínica hasta el tratamiento quirúrgico definitivo mediante la realización de miotomía. La selección del tratamiento depende de múltiples factores, como la edad del paciente, la evolución de la enfermedad, las comorbilidades e incluso la disponibilidad de los recursos. Las dos opciones más utilizadas son la dilatación neumática y la miotomía laparoscópica de Heller. El éxito de ambos procedimientos varía de 70% a 90% y aún no se ha dilucidado cuál es la técnica mejor respecto de la remisión de los síntomas a largo plazo. La controversia se debe a que los estudios disponibles son escasos, pequeños en cuanto a la muestra y con seguimiento a mediano y corto plazos. Con la finalidad de comparar la efectividad de ambas técnicas, Boeckxstaens y colaboradores³ diseñaron un estudio multicéntrico y aleatorizado en cinco países de Europa (Holanda, Bélgica, Italia, España y Francia) realizado entre febrero de 2003 y febrero de 2008. En este protocolo se valoró a 204 pacientes con diagnóstico reciente de acalasia (117 hombres, edad promedio de 46 años, límites de 19 a 74) programados para manometría esofágica, esofagograma, endoscopia, evaluación sintomática con la escala de Eckardt (pérdida de peso, disfagia, dolor retroesternal y regurgitaciones) y evaluación de la calidad de vida con las pruebas SF-36 y GERD-HRQOL. Se excluyó a cuatro pacientes por la presencia de pseudoacalasia. Con posterioridad se aleatorizaron para recibir dilataciones neumáticas (balones Rigiflex de 30 y 35 mm) ($n = 94$) o miotomía laparoscópica de Heller (MLH) con procedimiento antirreflujo tipo Dor ($n = 106$). Todos los sujetos se reevaluaron a los meses 1, 3, 6 y 12 después del tratamiento y a continuación una vez al año. Se consideró como falla al tratamiento la aparición de al menos un síntoma en la escala de Eckardt (puntuación > 3). El retratamiento por recurrencia de los síntomas

se permitió cuando menos una vez durante los primeros dos años en los individuos sometidos a dilataciones neumáticas.

Se registraron cuatro perforaciones en el grupo de pacientes en quienes se practicaron dilataciones neumáticas, en comparación con 11 perforaciones desarrolladas de manera perioperatoria en el grupo de sujetos sometidos a MLH. La mediana de seguimiento fue de 38 meses (cero a 82 meses). Trece pacientes requirieron redilataciones neumáticas durante los primeros dos años. El éxito terapéutico, la mejoría sintomática y la función del esfínter esofágico a uno y dos años de seguimiento se muestran en la **Cuadro 1**. La calidad de vida fue similar en los dos grupos de pacientes. En el análisis multivariado se descartó el efecto de la edad y el género sobre el pronóstico. La presencia de esofagitis erosiva fue similar en los dos grupos. Por último, el porcentaje de pérdidas en el seguimiento fue similar en los dos grupos (8% y 17% a los dos años).

Este trabajo concluyó que después de dos años de seguimiento la realización de dilataciones neumáticas o la MLH son comparables, ya que tienen un éxito que varía de 87% a 92%, y que ambas terapias se pueden recomendar como tratamiento inicial para el control de la acalasia idiopática, aunque se requiere un seguimiento más largo para valorar su efectividad a largo plazo.

Tal y como se observó en el estudio LOTUS, deben tomarse estos resultados con cautela, en particular porque la operación y las dilataciones que se recomiendan se realizaron en centros especializados, donde la probabilidad de éxito es mayor respecto de entornos o escenarios diferentes.

■ Eficacia y seguridad de una dosis diaria de linaclotida oral durante 12 semanas en pacientes con estreñimiento crónico: resultados de dos ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo y aleatorizados de fase III

Dentro de los múltiples tratamientos farmacológicos novedosos que se encuentran en evaluación clínica para el tratamiento del SII y el estreñimiento crónico, la linaclotida es una molécula promisoriosa. Este fármaco, único de su clase, es un péptido de 14 aminoácidos que actúa en el intestino a través de la activación de los receptores de la guanilatociclasa tipo C en los enterocitos. El efecto en estos receptores propicia un incremento del

■ Cuadro 1. Éxito terapéutico, mejoría sintomática y función del esfínter esofágico a uno y dos años de seguimiento en el tratamiento de la acalasia

| | Basal | | 1 año | | 2 años | |
|---|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | MLH | DN | MLH | DN | MLH | DN |
| Pacientes en seguimiento | 106 | 94 | 98 | 81 | 97 | 78 |
| Éxito del tratamiento (%) | | | 89 | 93 | 87 | 92 |
| Puntuación de Eckardt | 7.4 ± 0.2 | 7.0 ± 0.2 | 1.3 ± 0.1 | 1.4 ± 0.2 | 1.1 ± 0.1 | 1.3 ± 0.1 |
| Presión del EEI (mmHg) | 30.5 ± 1.3 | 33.4 ± 1.6 | 10.2 ± 0.7 | 14.1 ± 1.1 | 10.4 ± 1.1 | 11.7 ± 1.0 |
| Trago de bario (cm de estasis esofágica después de cinco minutos) | 12.4 ± 0.7 | 12.3 ± 0.7 | 3.3 ± 0.5 | 3.7 ± 0.7 | 3.4 ± 0.6 | 4.8 ± 0.7 |

MLH, miotomía laparoscópica de Heller; DN, dilataciones neumáticas.

monofosfato de guanosina cíclico y activación del CFRT, lo que lleva al incremento de la secreción de cloro y bicarbonato a la luz intestinal, además de disminuir la hipersensibilidad visceral en modelos animales. Estudios de fase IIb han demostrado que la linaclotida mejora los síntomas abdominales y produce mejoría global en pacientes con SII-E y estreñimiento crónico (EC).

En este trabajo, el grupo de Lembo y colaboradores⁴ presentó los resultados de dos estudios de fase III (el 01 y el 303 del *Forest Research Institute*) para valorar la eficacia y seguridad de la linaclotida en el control del EC. Estos estudios incluyeron a individuos con EC de acuerdo con la definición de Roma III y que tuvieran menos de tres evacuaciones completas a la semana y menos de seis evacuaciones espontáneas a la semana durante una valoración basal de dos semanas. Con posterioridad se aleatorizaron para recibir una dosis diaria de 133 o 266 µg de linaclotida o placebo durante 12 semanas. El objetivo primario se evaluó a las 12 semanas con base en el número de evacuaciones completas: se consideró como respondedor a aquel sujeto que tuviera menos de tres evacuaciones completas por semana o que mostrara un incremento mayor de uno en relación con su basal. El cambio con respecto a la basal en el número de evacuaciones espontáneas, la consistencia de las evacuaciones, la intensidad del estreñimiento, el dolor o la distensión abdominal fueron objetivos secundarios.

En los dos ensayos se incluyó a 1272 pacientes, 630 en el ensayo número 01 y 642 en el número 303. Hubo 89% de mujeres, la edad promedio fue de 48 años y en promedio tuvieron 0.3 evacuaciones completas espontáneas a la semana, es

decir, tuvieron estreñimiento grave. El porcentaje de pacientes que alcanzaron el objetivo primario fue significativamente mayor para los pacientes que recibieron linaclotida 133 y 266 µg en comparación con el placebo en los dos estudios; en el 01 la respuesta fue de 16%, 21.3% y 6%, respectivamente ($p = 0.0001$), mientras que en el 303 fue de 21.2%, 19.4% y 3.3%, respectivamente ($p = 0.0001$). Todos los objetivos secundarios tuvieron relevancia estadística en favor de la linaclotida. El efecto adverso más común fue diarrea (13% a 17% vs. 3% a 7%), aunque pocos pacientes debieron suspender el tratamiento debido a la diarrea (3% a 5%).

Los autores demuestran que la linaclotida, una molécula única en su clase, representa un tratamiento muy efectivo y seguro en el tratamiento de los pacientes con EC. Es importante subrayar que desde el inicio este fármaco se ha enfocado no sólo en el grupo de sujetos que sufren síntomas de SII-E, sino en los individuos con EC, una población para la cual existen pocas alternativas terapéuticas efectivas. Hay que esperar los resultados y efectos de largo plazo con esta prometedora molécula.

Referencias

1. Atkin WS, Cuzick W, Duffy SW, et al. UK Flexible sigmoidoscopy screening trial: colorectal cancer incidence and mortality rates at 11 years after a single screening examination. *Gastroenterology* 2010;138(Suppl 1):S53.
2. Galmiche JP, Hatlebakk JG, Attwood SE, Ell C, et al. Laparoscopic anti-reflux surgery vs. long-term esomeprazole treatment for chronic GERD. Final results after 5 years of follow up in the Lotus Study. *Gastroenterology* 2010;138(Suppl 1):S53.
3. Boeckxstaens G, Annese S, Bruley des Varannes S, et al. The European Achalasia Trial: a randomized multi-centre trial comparing endoscopic pneumatic dilatation and laparoscopic myotomy as primary treatment of idiopathic achalasia. *Gastroenterology* 2010;138(Suppl 1):S53.
4. Lembo A, Schaefer H, Lavins BJ, et al. Efficacy and safety of once daily linaclotide administered orally for 12-weeks in patients with chronic constipation: results from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Gastroenterology* 2010;138(Suppl 1):S53-54.