

**Estatinas y el riesgo de cáncer colorrectal.**

Poynter J N, Gruber S B, Higgins P D et al. N Eng J Med 2005; 352: 2184-92.

*Antecedentes:* Las estatinas son inhibidores de la 3-OH-3-metil-glutaril reductasa de la coenzima A y disminuyen los lípidos sanguíneos. También inhiben el crecimiento de líneas de células de cáncer de colon y la revisión de algunos estudios clínicos, pero no todos, sugieren que reducen el riesgo de cáncer colorrectal.

*Métodos:* El Estudio de Epidemiología Molecular de Cáncer Colorectal es un estudio retrospectivo controlado de población de casos, que fueron diagnosticados como cáncer colorrectal en el norte de Israel entre 1998 y 2004, y un grupo control pareado por edad, género, clínica y etnicidad. Se utilizó una entrevista estructurada para determinar la ingesta de estatinas en los dos grupos, y se verificó el uso declarado examinando los registros de prescripciones en un sub grupo en quienes esta información estaba disponible.

*Resultados:* El análisis que incluyó 1.953 pacientes con cáncer colorrectal y 2.015 controles, demostró que el uso de estatinas durante por lo menos 5 años *versus* el no uso de estos fármacos, se asoció a una reducción en el riesgo relativo de cáncer colorrectal (odds ratio 0,50; intervalo de confianza 0,40-0,63). Esta asociación siguió siendo significativa después del ajuste por uso o no-uso de aspirina®, antiinflamatorios no esteroideos, actividad física, hipercolesterolemia e historia familiar de cáncer colorrectal, grupo étnico o nivel de consumo de vegetales (odds ratio 0,53; 95% intervalo de confianza 0,38-0,74). El uso de otros compuestos que reducen los lípidos no estuvo asociado a disminución del riesgo (OD 1,08; 95% C.I. 0,59-2,01). La ingesta de estatinas fue confirmada en 276 de los 286 participantes (96,5%) que la informaron, y cuyas fichas clínicas estaban disponibles.

*Conclusiones:* El uso de estatinas se asocia con un 47% reducción relativa del riesgo de cáncer colorrectal, después de un ajuste de

los otros factores conocidos. Como la reducción del riesgo absoluto es bajo, se precisan otros estudios para determinar los beneficios de las estatinas en la prevención del cáncer colorrectal.

**Papel del suplemento de calcio en la recurrencia de los adenomas colorrectales: Un metaanálisis de estudios controlados y aleatorizados.** Shaukat A, Scouras N, Schunemann H J. Am J Gastroenterol 2005; 100: 390-4.

*Antecedentes:* Los adenomas colorrectales son neoplasmas que puede ser motivo de quimo prevención, y el calcio dietético se piensa juega un papel importante en ella. Sin embargo, el papel de la suplementación con calcio en la prevención de la recurrencia de adenomas es controversial. Los autores hicieron una revisión sistemática y meta análisis para determinar el papel de la suplementación con calcio en la prevención de la recurrencia de adenomas.

*Métodos:* Los autores investigaron las bases de datos electrónicos (Cochrane Database of Systematic reviews, Cochrane Controlled Trials Register, CINAHL, EMBASE y Medline) y contactaron a los autores para identificar estudios potencialmente elegibles.

*Resultados:* Se identificaron tres estudios que incluían 1.485 sujetos en quienes se habían removido adenomas y que habían sido aleatorizados a recibir suplemento de calcio *versus* placebo. El punto final del estudio fue la recurrencia de adenomas al final de 3-4 años en 1.279 pacientes que completaron los estudios. Se observó que la recurrencia de adenomas fue significativamente menor en sujetos que fueron aleatorizados a recibir suplemento de calcio (RR 0,80; CI 0,68, 0,93; p = 0,004).

*Conclusión:* Esta revisión sistemática y el meta análisis sugieren que la suplementación con calcio previene la recurrencia de los adenomas colorrectales.

**Comentario:** El cáncer colorrectal ha aumentado en su incidencia en todo el mundo y también en Chile. Además de las políticas de pesquisa y tratamiento precoz de lesiones premalignas, nuestra atención debe dirigirse a prevenir su ocurrencia y la recurrencia de lesiones neoplásicas como son los adenomas. Hasta este momento, la atención se ha centrado en el papel que juega la administración de aspirina®, de los inhibidores específicos de la COX-2 (estudios frustrados por la asociación a efectos cardiovasculares adversos), selenio, terapia hormonal de reemplazo y sales de calcio. En el trabajo de Poynter y cols se observó que el uso de estatinas disminuye significativamente el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal. Este efecto es independiente de otros factores, incluidos otros fármacos que reducen los lípidos. Este estudio apoya fuertemente el efecto de las estatinas en un campo donde había observaciones positivas y otras ambiguas. Si bien puede parecer prematuro prescribir estatinas con el solo propósito de disminuir el riesgo de cáncer colorrectal, el efecto beneficioso de estos fármacos en la prevención de enfermedades cardiovasculares, osteoporosis y deterioro en la capacidad cognitiva, hacen pensar que su uso puede ser conveniente en ciertos pacientes que además presentan riesgo de cáncer colorrectal.

Por otra parte, el metaanálisis de Shaukat y cols contribuye a apoyar otras posibilidades terapéuticas, aportando datos que demuestran que la adición de sales de calcio disminuye, si bien moderadamente, la recurrencia de adenomas colorrectales. Admitamos que tumores colónicos planos pueden no ser beneficiados por esta terapia, pero dada la baja toxicidad y costo de esta medida, quizás debiéramos considerarla en nuestros pacientes, en quienes se han detectado y removido adenomas colorrectales.

**Tratamiento con *Trichuris suis* de la colitis ulcerosa: un ensayo aleatorio controlado.** Summers R, Elliott D, Urban J, Thompson R, Weinstock J. *Gastroenterology* 2005;128: 825-32.

**Antecedentes:** La colitis ulcerosa es más frecuente en países occidentales industrializados. Las enfermedades inflamatorias intestinales son

poco comunes en los países en desarrollo, donde las infecciones por helmintos son frecuentes. Pacientes infectados con helmintos tienen respuestas inmunológicas alteradas a antígenos. En modelos animales, los helmintos previenen o mejoran las colitis por inducción de células T reguladoras y citoquinas moduladoras. Este estudio determinó la eficacia y seguridad del helminto *Trichuris suis* en la terapia de colitis ulcerosa.

**Métodos:** Este fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo realizado en la Universidad de Iowa y un grupo selecto de pacientes privados. Los huevos de *Trichuris* fueron obtenidos del Dpto. de Agricultura de los EEUU. El ensayo incluyó 54 pacientes con colitis activa, definidos por un Índice de Actividad > 4. Los pacientes fueron reclutados y sorteados para recibir el placebo o huevos del helminto. Los pacientes recibieron 2.500 huevos de *T. suis* o placebo, por vía oral a intervalos de 2 semanas por 12 semanas.

**Resultados:** La variable de eficacia medida fue mejoría del Índice de Actividad > 4. Después de 12 semanas de terapia, mejoría, de acuerdo con el intento de tratamiento, ocurrió en 13/30 pacientes que recibieron los huevos (43,3%), comparados con 4/24 (16,7%) que recibieron el placebo ( $p = 0,04$ ). Mejoría también fue evidente y significativa a las 6 semanas de tratamiento. La diferencia en la proporción de pacientes que alcanzaron un Índice de Actividad de 0-1 no fue significativa. El tratamiento no produjo efectos adversos colaterales.

**Conclusiones:** La terapia con huevos de *Trichuris suis* parece ser efectiva y segura en pacientes con colitis ulcerosa activa.

**Comentario:** La etiología de las enfermedades inflamatorias intestinales, incluida la colitis ulcerosa idiopática es aún incierta, aunque se acepta que estas enfermedades ocurren en pacientes con una predisposición genética que reaccionan con una respuesta inmunológica inadecuada a agentes ambientales. En la enfermedad de Crohn se ha caracterizado una respuesta de tipo Th1, con activación de células T, macrófagos y mayor producción de IL12, IFN $\alpha$  y TNF $\gamma$ ; en cambio en colitis ulcerosa este tipo de reacción no parece tener lugar.

Más bien existe un proceso de tipo complejo inmune, con activación del complemento, trans migración de neutrófilos y degranulación de mastocitos.

Por otra parte, se ha observado un aumento en las enfermedades inflamatorias mediadas por alteraciones inmunes, y se ha sugerido que las mejores condiciones higiénicas de los países desarrollados, con menor exposición a agentes infecciosos en la infancia, determinan que las respuestas inmunológicas de la edad adulta se caractericen por tener caracteres de tipo Th 1 o Th 2. El trabajo que comentamos puede haber sido resultado de un restablecimiento de la respuesta inmunológica, lo que tiene cierto sustento experimental, pero se necesitan más datos al respecto antes de llegar a esa conclusión. Ciertamente no es el momento de inducir infecciones en pacientes con colitis ulcerosa, pero esta es una interesante contribución al tema agentes infecciosos y sistema inmune.

La respuesta inmunológica y sus complejidades se ilustra muy bien con el trabajo por Kim y cols en el mismo número de *Gastroenterology* (2005; 128: 891). Estos autores usando un modelo experimental de ratones, observaron que diferentes especies bacterianas comensales iniciaron una reacción inflamatoria mediada por una respuesta inmunológica con distinta cinética y distribución anatómica pero "en el mismo huésped".

Un editorial por Xavier y Podolsky (*Gastroenterology* 2005; 128: 1122) analiza los más recientes aspectos de la interacción entre el ambiente microbiano intestinal, la mucosa barrera epitelial y sus defensas incluyendo los mecanismos inmunológicos innatos.

**Aumento en el riesgo de cáncer rectal después de irradiación prostática. Un estudio poblacional.** Baxter N, Tepper J, Durham S, Rothenberger D, Virnig B. *Gastroenterology* 2005;128:819-24.

*Antecedentes:* La terapia con radiación para el cáncer de próstata se asocia a un aumento en los tumores malignos pélvicos, especialmente el cáncer vesical. No se ha reportado que la irradiación aumente el cáncer colorrectal.

*Métodos:* Los autores revisaron retrospectivamente una población, usando datos de registro entre 1973 y 1994. La revisión se centró especialmente en pacientes con cáncer de próstata, sin historia de cáncer colorrectal, tratados con cirugía o irradiación, que sobrevivieron por lo menos 5 años. Se evaluó el efecto de la irradiación en el desarrollo de cáncer en 3 sitios: definitivamente irradiados (recto), potencialmente irradiados (rectosigmoides, sigmoides y ciego) y sitios no irradiados (resto del colon). Usando un modelo de riesgo proporcional se evaluó el efecto de la irradiación en el desarrollo de cáncer colorrectal en el tiempo.

*Resultados:* Un total de 30.552 hombres recibieron irradiación y 55.263 fueron tratados solamente con cirugía. Cáncer colorrectal se desarrolló en 1.437 pacientes: 267 en los sitios irradiados, 686 en sitio posiblemente irradiados y 484 en sitios no irradiados. La irradiación se asoció independientemente con el desarrollo de cáncer en el tiempo en los sitios irradiados, pero no en el resto del colon. La relación de riesgo ajustado de cáncer rectal fue 1,7 (95% C.I. 1,4 - 2,2) del grupo irradiado *versus* el grupo que tuvo cirugía.

*Conclusión:* Existe un aumento significativo en el desarrollo de cáncer rectal en el grupo irradiado por cáncer de próstata. La irradiación no tuvo efecto en el desarrollo de cáncer en el resto del colon, indicando que el efecto es específico y directo a los tejidos irradiados.

*Comentario:* El desarrollo de cáncer de próstata aumenta en la población, alcanzando una incidencia de 15% aproximadamente. Este desarrollo es incluso mayor al aumentar la longevidad de la población. Cuando no hay metástasis, las opciones terapéuticas son irradiación externa o prostatectomía radical, métodos que en general se asocian a buenos resultados y sobrevida satisfactoria. Se sabe que la irradiación de la pelvis por cáncer cervico-uterino se asocia a un aumento en cáncer secundario de vejiga, riñones, vagina, vulva, huesos y recto. La irradiación se recomienda especialmente cuando el paciente tiene condiciones asociadas que aumentan el riesgo quirúrgico, y en general se estima se practica en un 15% de los pacientes con cáncer de próstata. Por lo tanto, se puede concluir que la radioterapia es

un opción válida en el manejo del cáncer de próstata. El trabajo que comentamos demuestra que una de las consecuencias de esta modalidad terapéutica es el desarrollo de cáncer rectal. ¿Cual es el papel del especialista gastroenterólogo ante este riesgo?. Parece recomendable realizar un seguimiento endoscópico prudente cada 5 años, para detectar temprana-

mente lesiones neoplásicas como son los pólipos, si bien se debe considerar muy bien el riesgo de la exploración y toma de biopsias, especialmente si hay lesiones mucosas post radiación. También cabe advertir que este cáncer pudiera desarrollarse sin seguir la secuencia pólipo- cáncer, como ocurren en la colitis ulcerosa idiopática.