

SUMARIO

Mayo 2000, Volumen 92, Número 5

EDITORIAL

Papel de la actividad de la interleucina-8 y el fenotipo en la patogenia de la gastritis antral asociada a *Helicobacter pylori*

Dres. Pajares, J. M., y Gisbert, J. P. 295

TRABAJOS ORIGINALES

Papel de la actividad de la interleucina-8 y el fenotipo en la patogenia de la gastritis antral asociada a *Helicobacter pylori*

Dres. Martín Guerrero, J. M.; Hergueta Delgado, P.; Carretero, J., J. E.; Rivera Hueto, F., F.; Pellicer Bautista, F. J., y Herrerías Gutiérrez, J. M. 301

Cáncer de páncreas: supervivencia. Bases para una nueva estrategia diagnóstica y terapéutica

Dres. Boadas, F.; Balart, J.; Capellà, G.; Lluís, F., y Farré, A. 316

Cáncer de colon perforado. Evolución y pronóstico

Dres. Alcobendas, F.; Jorba, R.; Poves, I.; Busquets, J.; Engel, A., y Jaurrieto, E. 326

Evaluación económica de un cribado del cáncer colorrectal mediante detección de sangre oculta en heces

Dres. Tárraga López, P. J.; Marín Nieto, E.; Celado Rodríguez, A.; García Molinero, M. J.; García Olmo, D., y Solero Albero, J. 334

CONTRIBUCIÓN ESPECIAL

La calidad de vida. ¿Se puede medir realmente?

Dr. Monés Xiol, J. 349

CARTAS AL EDITOR

Hemorragia digestiva baja y síndrome de Klippel-Trénaunay

Dres. Civero Muñoz, J. F.; Pérez Folqués, J. E.; Vázquez Ruiz, J.;
Guiraa Manzana, J.; Mansilla Molina, D., y Hernández Martínez, J. ... 354

Invaginación intestinal secundaria a lipoma yeyunal: un nuevo caso diagnosticado por ecografía

Dres. Sánchez, F. J.; Rosado, R.; Ramírez, D.; Medina, P.;
Mezquita, S., y Ramírez, J. 355

Amebiasis y enfermedad inflamatoria intestinal

Dres. Fernández Salazar, L. I.; Carpio López, D.; Buendía Moreno, B.;
Cantero Perona, J., y Pajares García, J. M. 357

Megawirsung y dilatación de la vía biliar por cáncer de páncreas

Dres. García Melcón, R., y García Buey, M. 358

NOTICIAS

XXVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Patología Digestiva . 361

Congresos, cursos y reuniones:

— International Meeting of Immunology and the Liver: Autoimmunity 366

— II Cursa de Cirugía de Colon, Recto y Ano. Situaciones anómalas,
complicaciones y fracasos en cirugía colorrectal 366

— XXVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Patología Digestiva .. 366

— Congreso Iberoamericano de Colegio Internacional de Cirujanos .. 366

— IV Jornada de Ultrasonografía Endoscópica 366

— VII Reunión de Aparato Digestivo del Hospital Naval de Ferral 367

— First International Symposium of Treatment of Digestive Diseases 367

— XXXI Reunión de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva 367

— VI Reunión de la Agrupación Nacional para el Estudio del Páncreas 367

— XXIII Reunión de la Sociedad Castellana de Aparato Digestivo (ACAD) ... 367

— II Symposium Internacional sobre Enfermedades Relacionadas
con el Ácido: Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico 367

— XIV Congreso de la Sociedad Valenciana de Patología Digestiva (SVPD) .. 368

— XXIII Congreso Nacional de Cirugía. Asociación Española de Cirujanos ... 368

— XXII Jornada Nacional de la Asociación Española de Endoscopia Digestiva .. 368

— XI Jornadas Nacionales de la Asociación de Ecografía Digestiva 368

— IV Congreso Iberoamericano de Coloproctología. IV Reunión Nacional de la Asociación Española de Coloproctología	368
— 7 th World Congress of Endoscopic Surgery	369
— Congreso Europeo «Tenue 2000». IV European Meeting on Enteroscopy ..	369
— EuroSurgery 2000	369
— World Congress of Pediatric Gastroenterology and Nutrition	369
— OESO. 6 th World Polydisciplinary Congress Barrett's Esophagus	369
— European Association of Coloproctology (AACP) Scientific and First Annual General Meeting	369
— The 1 st National Congress Ukrainian Association of Endoscopy	369
— Joint Meeting of the Israel Society of Colon and Rectal Surgery and the Mediterranean Society of Coloproctology	369
— Advanced Course Colonoscopy: the Present and the Future	370
— Australian Gastroenterology Week	370
— European <i>Helicobacter pylori</i> Study Group. 13 th International Workshop Gastrointestinal Pathology and <i>Helicobacter pylori</i>	370
— Congreso della Federazione Nazionale delle Società delle Malattie Digestive	370
— 8 th United European Gastroenterology Week	370
«Miembros protectores» de la Fundación Española de Patología Digestiva ..	370

Estamos en **INTERNET**
<http://www.masson.es>

CONTENTS

May 2000, Volume 92, Number 5

EDITORIAL

Role of interleukin-8 activity and phenotype in the pathogenesis of antral gastritis associated with *Helicobacter pylori*

Drs. Pajares, J. M., and Gisbert, J. P. 298

ORIGINAL PAPERS

Pathogenic implications of interleukin-8 activity and bacterial phenotype in antral gastritis associated with *Helicobacter pylori*

Drs. Martín Guerrero, J. M.; Hergueta Delgado, P.; Carretero, J., J. E.; Rivera Hueto, F., F.; Pellicer Bautista, F. J., and Herrerías Gutiérrez, J. M. 309

Survival of cancer of the pancreas. Bases of new strategies in diagnosis and therapy

Drs. Boodas, F.; Balart, J.; Capellà, G.; Lluís, F., and Farré, A. 321

Perforated colonic cancer. Evolution and prognosis

Drs. Alcobendas, F.; Jorba, R.; Poves, I.; Busquets, J.; Engel, A., and Jaurrieta, E. 330

Economic evaluation of colorectal cancer screening with fecal occult blood detection

Drs. Tárraga López, P. J.; Marín Nieta, E.; Celada Rodríguez, A.; García Molinero, M. J.; García Olmo, D., and Solera Albero, J. 342

SPECIAL CONTRIBUTION

Quality of life. Can it really be measured?

Dr. Monés Xiol, J. 349

LETTERS TO THE EDITOR

Lower gastrointestinal bleeding and Klippel-Trénaunay syndrome

Drs. Civera Muñoz, J. F.; Pérez Folqués, J. E.; Vázquez Ruiz, J.;
Guirao Manzano, J.; Mansilla Molina, D.,
and Hernández Martínez, J. 354

Small bowel intussusception due to a jejunal lipoma. A new case with ultrasonographic diagnosis

Drs. Sánchez, F. J.; Rosado, R.; Ramírez, D.; Medina, P.;
Mezquita, S., and Ramírez, J. 355

Amoebiasis and inflammatory bowel disease

Drs. Fernández Salazar, L. I.; Carpio López, D.; Buendía Moreno, B.;
Cantero Perona, J., and Pajares García, J. M. 357

Megawirsung and enlargement of the biliary tract by pancreatic cancer

Drs. García Melcón, R., and García Buey, M. 358

NEWS 361

EDITORIAL

Papel de la actividad de la interleucina-8 y el fenotipo en la patogenia de la gastritis antral asociada a *Helicobacter pylori*

J. M. Pajares y J. P. Gisbert

La infección por un mismo microorganismo (en este caso *Helicobacter pylori*) puede asociarse con diversas manifestaciones clínicas. Más aún, la mayoría de los pacientes infectados con esta bacteria no las desarrollan. Una situación similar ocurre en otras enfermedades infecciosas en el estado de portador asintomático, como en el caso de la infección por el virus B de la hepatitis, estreptococo del grupo A, *Mycobacterium tuberculosis* y *Entamoeba histolytica*, que solamente ocasionan enfermedad en una minoría de individuos infectados.

Como en la mayoría de las enfermedades infecciosas, la sola presencia del agente causal (*H. pylori*) no es suficiente por sí misma para provocar la enfermedad (gastritis, úlcera péptica y cáncer gástrico). No obstante, el hecho de que únicamente una reducida proporción de sujetos infectados padezca estas enfermedades no resta validez a *H. pylori* como agente causal de dichas entidades clínicas.

Se desconocen los factores de los que depende el que algunos individuos infectados por *H. pylori* padezcan una úlcera péptica o una neoplasia gástrica, mientras que en otros únicamente se desencadene una gastritis. Tampoco sabemos con seguridad por qué la misma bacteria es capaz de inducir muy diversas categorías de gastritis crónica. Una explicación a este hecho se basa en la consideración de que, como ocurre en cualquier enfermedad infecciosa, el potencial lesivo de *H. pylori* dependería fundamentalmente de las siguientes variables: susceptibilidad del huésped, virulencia del agente patógeno, factores ambientales y edad a la cual se contrae la infección (1).

Se conoce con bastante detalle el mecanismo de colonización en la mucosa gástrica, de adhesión y penetración en el epitelio, así como de la respuesta inmunológica local y sistémica, tanto humoral como celular. También conocemos diversos aspectos de la inflamación asociada a la infección por *H. pylori*, en cuyo mecanismo pueden influir numerosos factores. Todo este proceso patogénico tiene unas peculiaridades impuestas, en parte, por la propia bacteria y, en parte, inherentes a la particular estructura histológica y funcional de la mucosa gástrica.

En relación con la virulencia de la bacteria, el potencial patogénico de las diversas cepas bacterianas depende, entre otras, de las siguientes variables fenotípicas: la expresión de una citotoxina vacuolizante, la producción de la proteína codificada por el gen *CagA*, la capacidad de activar los neutrófilos y las características de la estructura lipopolisacárida. Por ejemplo, las cepas que segregan citotoxina que causa vacuolización en cultivo celular (por lo que se denominan cepas VacA) se asocian con mayor frecuencia a lesiones de úlcera péptica y cáncer gástrico (2). Este subgrupo contiene una dotación de genes directamente relacionados con aquella acción toxigénica denominada CagA (3). Experimentalmente en un modelo de ratón en el que la infección induce lesiones gastroduodenales bastante similares a las humanas se ha demostrado que las cepas CagA-VacA positivas (tipo I) originan lesiones más intensas que las

de tipo II, cepas no toxigénicas (4). También se ha comprobado una mayor prevalencia de cepas VacA-CagA en pacientes con un mayor grado histológico de gastritis y con una mayor propensión a desarrollar úlcera péptica y cáncer gástrico (5).

La respuesta del huésped-hombre a la infección por *H. pylori* es variable y puede estar condicionada por factores genéticos, todavía desconocidos. Por ejemplo, estudios en gemelos han demostrado diferencias genéticas en la susceptibilidad a la infección por *H. pylori*. En esta respuesta participan, además de las reacciones locales a la colonización y adhesión de la bacteria, importantes reacciones inmunológicas e inflamatorias. La respuesta inmunológica, hace unos años revisada en esta misma Revista por uno de nosotros (6), incluye las reacciones humoral y celular que se inicia por la misma bacteria y, muy especialmente, por diversos antígenos estructurales de *H. pylori*, entre los que destaca la ureasa. Si la respuesta inmune humoral con la consiguiente producción de IgG anti-*H. pylori* específicas es útil para el diagnóstico, la respuesta inmune celular parece participar en el mecanismo patogénico inflamatorio.

La relación de la respuesta inmune celular con el mecanismo patogénico de la inflamación se sustenta en varios hechos. En primer lugar, existe una estrecha asociación entre la presencia de *H. pylori* y la intensidad de los infiltrados inflamatorios celulares. En las formas de gastritis crónicas activas hay una marcada acumulación de neutrófilos polimorfonucleares (PMN) atraídos quimiotácticamente por las proteínas antigénicas de *H. pylori*. Además, se ha comprobado la desaparición de estos infiltrados tras la erradicación de la bacteria. Por otra parte, la reacción inflamatoria causada por *H. pylori* se asocia a un intenso infiltrado de linfocitos y mononucleares en la lámina *propria*, existiendo una correlación directa entre la prevalencia de infiltración linfomonocitaria y el número de folículos linfoides, por una parte, y el grado de colonización y la densidad bacteriana por otra (7). Estos folículos linfoides están compuestos por un centro de células B rodeadas de células T CD4, lo que contrasta con el fenotipo habitual de la lámina *propria* y de la localización intraepitelial, que es el CD8.

Interesados en la respuesta inmune celular de la mucosa gástrica frente a la infección por *H. pylori* estudiamos la activación inmune, la proliferación y los marcadores fenotípicos de las células inmunes en sujetos infectados con gastritis y úlcera péptica, comparándolos con aquellos no infectados que padecían la misma enfermedad. Los resultados sugerían que la infección crónica por *H. pylori* podría facilitar la persistencia de los folículos linfoides, sobre los que una activación continuada de los linfocitos T Helper por parte de la bacteria conducirían a una proliferación no controlada de las células B foliculares. Además, la expresión de β_2 -microglobulina por las células epiteliales gástricas por una vía no paralela a la de HLA I sugeriría la posibilidad de que se expresara en la superficie basal del epitelio la MHC clase I no-clásica (8).

Otra consecuencia de la reacción inmunológica de la mucosa gástrica a la infección por *H. pylori* es la inducción permanente de citocinas, que originan la respuesta inflamatoria de la mucosa gástrica y se consideran los principales factores fisiopatológicos causantes de la lesión tisular inflamatoria. Varias citocinas han sido implicadas: la IL-1, la IL-6, el factor de necrosis tumoral (TNF- α) y, muy especialmente, la IL-8 (8). Es ésta un excelente factor activador con propiedades quimioattractivas de PMN, como sucede en la infección por *H. pylori*, donde en los casos de gastritis crónica activa los PMN son abundantes e infiltran el epitelio gástrico, y todo ello suele asociarse a una elevación de TNF- α (9) e IL-8 (10).

Si bien la secreción inmediata de IL-8 que estimula la movilización de PMN constituye una importante y precoz respuesta defensiva de la mucosa gástrica, la estimulación continua de IL-8 motivada por la cronicidad de la infección puede llevar a un aumento de radicales libres y a la liberación de enzimas proteolíticos por los PMN activados que pudiera lesionar la mucosa gástrica.

El estudio que publican Martín Guerrero et al (11) en este número de la Revista es interesante porque analiza los niveles de IL-8 en la mucosa gástrica, así como su relación con el fenotipo de las cepas *H. pylori* y con las lesiones histológicas de la gastritis. Como era de esperar, el hallazgo más interesante es la elevación de IL-8 (sin diferencias estadísticamente significativas) en los fenotipos de la bacteria CagA y VacA. Otro dato de importancia es la relación entre los niveles de IL-8 y la presencia de infiltrados PMN, y que la mayor duración o tiempo

de presencia de la IL-8 se asocia a lesiones más intensas de atrofia y metaplasia intestinal. Estos hallazgos refuerzan otros estudios que demuestran, igualmente, el papel patogénico de la IL-8 en la gastritis crónica causada por *H. pylori*.

En el presente estudio ha sido incluido un reducido número de pacientes, por lo que no se descarta que se haya cometido un error tipo β en el contraste de hipótesis. Lo comprobado en este artículo en pacientes *in vivo* ha sido ratificado *in vitro* por otros autores (12), al demostrarse que las células epiteliales gástricas estimuladas con sobrenadantes de *H. pylori* sin la proteína CagA son capaces de inducir la síntesis de IL-8; este hecho sugiere que, posiblemente, otras regiones genómicas próximas al gen CagA sean las verdaderas responsables del estímulo de IL-8.

Por último, este estudio parece probar que elevados y continuados niveles de IL-8 podrían desempeñar un papel patogénico en el desarrollo de atrofia gástrica y metaplasia intestinal sin relación con el fenotipo de la cepa de *H. pylori*, lo que contradice los hallazgos de otros trabajos en los que se demuestra una relación entre las cepas CagA/VacA y la presencia de gastritis atrófica y metaplasia intestinal (13).

En resumen, el estudio publicado por Martín Guerrero et al (11) en este número de la Revista constituye un protocolo bien diseñado, con una adecuada metodología, que ha conducido a unos resultados interesantes, algunos similares a los publicados y otros opuestos, lo que plantea nuevas preguntas para futuros trabajos. La dificultad de los estudios venideros reside en nuestra ignorancia sobre los factores del huésped de los que depende el potencial lesivo de *H. pylori*, así como de la carencia de marcadores sensibles y específicos para detectar la virulencia de las diferentes cepas bacterianas.

BIBLIOGRAFÍA

- Graham DY, Malaty HM, Go MF. Are there susceptible hosts to *Helicobacter pylori* infection? *Scand J Gastroenterol* 1994;29(Supl 205):6-10.
- Covacci A, Censini S, Bugnoli M, Covacci A, Censini S, Bugnoli M, et al. Molecular characterization of the 128-kDa immunodominant antigen of *Helicobacter pylori* associated with cytotoxicity and duodenal ulcer. *Proc Nat Acad Sci USA* 1993;90:5791-5.
- Censini S, Lange C, Xiang Z, Crabtree JE, Ghiara P, Borodovsky M, et al. CagA, a pathogenic island of *Helicobacter pylori*, encodes type I specific and disease associated virulence factors. *Proc Nat Acad Sci USA* 1996;93:14648-53.
- Marchetti M, Arico B, Burrioni D, Figura N, Rappuoli R, Ghiara P. Development of a mouse model of *Helicobacter pylori* infection that mimics human disease. *Science* 1995;267:1655-8.
- Blaser MJ. *Helicobacter pylori* phenotypes associated with peptic ulceration. *Scand J Gastroenterol* 1994;29(Supl 205):1-5.
- Terrés A, Pajares JM. Respuesta inmunológica en la infección gástrica por *Helicobacter pylori*. *Rev Esp Enferm Dig* 1996;88:625-9.
- Stolte M, Eidt S. Lymphoid follicles in antral mucosa: immune response to *Campylobacter pylori*? *J Clin Pathol* 1989;42:1269-71.
- Terrés A, Pajares JM. An increased number of follicles containing activated CD69+ Helper T cells and proliferating CD71+ B cells are found in *H. pylori*-infected gastric mucosa. *Am J Gastroenterol* 1998;93:579-83.
- Crabtree JE, Shallcross TM, Heatley RV, Wyatt JJ. Mucosal tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in patients with *Helicobacter pylori* associated gastritis. *Gut* 1991;32:1471-7.
- Crabtree JE, Peichl P, Wyatt JJ, Stachl U, Lindley IJ. Gastric interleukin-8 and IFA IL-8 autoantibodies in *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Immunol* 1993;37:65-70.
- Martín Guerrero JM, Hergueta Delgado P, Esteban Carretero J, Rivera Hueto F, Pellicer Bautista FJ, Herrerías Gutiérrez JM. Papel de la actividad de interleukina-8 y el fenotipo en la patogenia de la gastritis antral asociada a *Helicobacter pylori*. *Rev Esp Enferm Dig* 2000;92:301-8.
- Crabtree JE, Xiang Z, Lindley IJ, Tompkins DS, Rappuoli R, Covacci A. Induction of interleukin-8 secretion from gastric epithelial cells by a CagA negative isogenic mutant of *Helicobacter pylori*. *J Clin Pathol* 1995;48:967-9.
- Sozzi M, Valentini M, Figura N, De Paoli P, Tedeschi RM, Gloghini A, Serraino D, Poletti M, Carbone A. Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in *Helicobacter pylori* infection: the role of CagA status. *Am J Gastroenterol* 1998;93:375-9.

EDITORIAL

Role of interleukin-8 activity and phenotype in the pathogenesis of antral gastritis associated with Helicobacter pylori

J. M. Pajares and J. P. Gisbert

Infection by a single microorganism such as *Helicobacter pylori* can be associated with a variety of clinical manifestations. However, most patients with this bacterial infection never develop symptoms. A similar situation occurs in other infectious diseases in the asymptomatic carrier status, as in persons infected with hepatitis B virus, group A streptococci, *Mycobacterium tuberculosis* or *Entamoeba histolytica*, which cause disease in only a minority of infected individuals.

As in most infectious diseases, the mere presence of the causal agent (*H. pylori*) is insufficient to cause the disease (gastritis, peptic ulcer and stomach cancer). Nonetheless, the fact that only a small proportion of infected subjects get the disease does not mean that *H. pylori* should cease to be considered the causal agent of these clinical entities.

The factors that lead some individuals infected with *H. pylori* to suffer from peptic ulcer or gastric neoplasm while others have only gastritis are unknown. Also, we do not know with certainty why the same bacteria is able to induce a variety of categories of chronic gastritis. One explanation is based on the consideration that, as occurs in any infectious disease, the capacity of *H. pylori* to cause harm depends mainly on the following variables: host susceptibility, virulence of the pathogenic agent, environmental factors, and age when the infection occurs (1).

The mechanisms of colonization of the gastric mucosa, adhesion and penetration of the epithelium, and the processes of local and systemic immune responses (both humoral and cellular), are quite well known. Much is also known about aspects of the inflammatory response associated with *H. pylori* infection, and about the many factors that can influence the mechanism of this response. The pathogenic process has peculiar features derived, in part, from the bacteria itself, and inherent, in part, in the histological and functional structure of the gastric mucosa.

With regard to bacterial virulence, the pathogenic potential of different bacterial strains depends (among other factors) on the following phenotypic variables: expression of vacuolizing cytotoxin, production of the protein encoded by the *CagA* gene, neutrophil-activating capacity, and characteristics of the lipopolysaccharide structure. For example, strains that produce the cytotoxin that causes vacuolization in cell cultures (the so-called *VacA* strains) are more frequently associated with peptic ulcer lesions and stomach cancer (2). This subgroup contains a complement of genes (named *CagA*) directly related with this toxigenic action (3). Experimental studies in a mouse model, in which infection induced gastroduodenal lesions similar to those seen in humans, have shown that *CagA*-positive, *VacA*-positive strains (type I) lead to worse lesions than type II strains, which are not toxigenic (4). It has also been found that *VacA*- and *CagA*-positive strains are more prevalent in patients with a higher histological grade of gastritis and with a greater propensity to develop peptic ulcer and gastric cancer (5).

The host-human response to H. pylori infection is variable, and may be conditioned by as-yet unknown genetic factors. Twin studies have shown genetic differences in susceptibility to H. pylori infection. In addition to local reactions to bacterial colonization and adhesion, the response is influenced by important immunological and inflammatory reactions. The immune response, reviewed several years ago by one of us in Revista Española de Enfermedades Digestivas (6), comprises humoral and cellular reactions triggered by the bacteria itself, and by different structural H. pylori antigens, particularly urease. The humoral immune response and consequent production of specific anti-H. pylori IgG is useful for diagnostic purposes; the cellular immune response, on the other hand, appears to be involved in the pathogenic mechanism of inflammation.

Several observations support the relationship between the cellular immune response and the pathogenic mechanism of inflammation. Firstly, the presence of H. pylori is closely related with the intensity of cellular inflammatory infiltrates. In different forms of active chronic gastritis, polymorphonuclear (PMN) neutrophils accumulate in large numbers, attracted chemotactically by H. pylori antigenic proteins. Moreover, these infiltrates disappear when the bacteria is eradicated. The inflammatory reaction caused by H. pylori is also associated with an intense lymphocytic and mononuclear cell infiltrate in the lamina propria, and the prevalence of this infiltrate correlates directly with the number of lymphoid follicles, and the degree of bacterial colonization and density (7). These lymphoid follicles consist of a core of B cells surrounded by CD4 T cells, in contrast with the habitual CD8 phenotype of the lamina propria and the usual intraperitoneal location of the follicles.

To shed light on the cellular immune response to H. pylori infection, we investigated immune activation, proliferation, and phenotypic markers of immune cells in persons with gastritis and peptic ulcer, and compared these subjects with persons who had the same symptoms but were free of bacterial infection. The results suggested that H. pylori infection may facilitate the persistence of lymphoid follicles; later, continued activation of helper T lymphocytes by the bacteria might lead to uncontrolled proliferation of the follicular B cells. In addition, the expression of β_2 -microglobulin by gastric epithelial cells via a pathway independent of the HLA class I system suggests the possibility that nonclassical MHC class I molecules are expressed on the basal surface of the epithelium (8).

Another consequence of the immunological reaction to H. pylori infection in the gastric mucosa is the permanent induction of cytokines which give rise to the inflammatory response and are considered the main physiopathological factors responsible for inflammatory lesions to tissues. Several cytokines have been implicated, including interleukin-1, interleukin-6, tumoral necrosis factor alpha (TNF α), and particularly, interleukin-8 (8). This activation factor shows clear chemoattractant properties for PMN, as is seen in H. pylori infection: in patients with active chronic gastritis, PMN are abundant and infiltrate the gastric epithelium, and these phenomena are often associated with increased levels of TNF α (9) and IL-8 (10). Although the immediate secretion of IL-8 that stimulates the mobilization of PMN is an important early defense mechanism in the gastric mucosa, continued stimulation of PMN as a result of chronic infection may lead to an increase in free radicals and the release by activated PMN of proteolytic enzymes that can damage the mucosa.

The study published by Martín Guerrero et al in this issue of Revista Española de Enfermedades Digestivas (11) is of interest because it analyzes IL-8 levels in the gastric mucosa, and investigates the relationship of IL-8 with the H. pylori strain phenotype and with the histological lesions of gastritis. Not surprisingly, the most interesting finding was that IL-8 was similarly elevated (no significant difference) in patients infected with bacterial phenotypes CagA or VacA. Other important observations are the relationship between IL-8 levels and the presence of PMN infiltrate, and the association between persistently elevated IL-8 levels and worse atrophic damage and intestinal metaplasia. These findings corroborate other studies that also found a pathogenic role for IL-8 in H. pylori-caused chronic gastritis.

The study published in this issue involved a small number of patients, so beta-type error cannot be ruled out. Nonetheless, the findings in vivo confirm earlier results obtained in vitro (12)

which showed that gastric epithelial cells stimulated with *H. pylori* supernatants lacking CagA protein were able to induce IL-8 synthesis. This finding suggests that other regions of the genome near the CagA gene may be responsible for stimulating IL-8 production.

Moreover, the study by Martín Guerrero et al appears to show that prolonged elevation in IL-8 levels can play a pathogenic role in the appearance of gastric atrophy and intestinal metaplasia regardless of the strain phenotype of *H. pylori*. This contradicts the findings of some studies that found a relationship between CagA-positive, VacA-positive strains and these gastric and intestinal abnormalities (13).

In summary, the study published by Martín Guerrero et al in this issue (11) is well designed and methodologically appropriate, and has yielded interesting results, some of which corroborate and some of which contradict earlier findings. The challenge for future studies will be to overcome our ignorance of the host factors that influence the pathogenic potential of *H. pylori*, and the lack of sensitive, specific markers to determine the virulence of different strains of the bacteria.

REFERENCES

1. Graham DY, Malaty HM, Go MF. Are there susceptible hosts to *Helicobacter pylori* infection? Scand J Gastroenterol 1994;29(Supl 205):6-10.
2. Covacci A, Censini S, Bugnoli M, Covacci A, Censini S, Bugnoli M, et al. Molecular characterization of the 128-kDa immunodominant antigen of *Helicobacter pylori* associated with cytotoxicity and duodenal ulcer. Proc Nat Acad Sci USA 1993;90:5791-5.
3. Censini S, Lange C, Xiang Z, Crabtree JE, Ghiara P, Borodovsky M, et al. CagA, a pathogenic island of *Helicobacter pylori*, encodes type I specific and disease associated virulence factors. Proc Nat Acad Sci USA 1996;93:14648-53.
4. Marchetti M, Arico B, Burrioni D, Figura N, Rappuoli R, Ghiara P. Development of a mouse model of *Helicobacter pylori* infection that mimics human disease. Science 1995;267:1655-8.
5. Blaser MJ. *Helicobacter pylori* phenotypes associated with peptic ulceration. Scand J Gastroenterol 1994;29(Supl 205):1-5.
6. Terrés A, Pajares JM. Respuesta inmunológica en la infección gástrica por *Helicobacter pylori*. Rev Esp Enferm Dig 1996;88:625-9.
7. Stolte M, Eidt S. Lymphoid follicles in antral mucosa: immune response to *Campylobacter pylori*? J Clin Pathol 1989;42:1269-71.
8. Terrés A, Pajares JM. An increased number of follicles containing activated CD69+ Helper T cells and proliferating CD71+ B cells are found in *H. pylori*-infected gastric mucosa. Am J Gastroenterol 1998;93: 579-83.
9. Crabtree JE, Shallcross TM, Heatley RV, Wyatt JI. Mucosal tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in patients with *Helicobacter pylori* associated gastritis. Gut 1991;32:1471-7.
10. Crabtree JE, Peichl P, Wyatt JI, Stachl U, Lindley IJ. Gastric interleukin-8 and IFA IL-8 autoantibodies in *Helicobacter pylori* infection. Scand J Immunol 1993;37:65-70.
11. Martín Guerrero JM, Hergueta Delgado P, Esteban Carretero J, Rivera Hueto F, Pellicer Bautista FJ, Herrerías Gutiérrez JM. Papel de la actividad de interleukina-8 y el fenotipo en la patogenia de la gastritis antral asociada a *Helicobacter pylori*. Rev Esp Enferm Dig 2000;92:301-8.
12. Crabtree JE, Xiang Z, Lindley IJ, Tompkins DS, Rappuoli R, Covacci A. Induction of interleukin-8 secretion from gastric epithelial cells by a CagA negative isogenic mutant of *Helicobacter pylori*. J Clin Pathol 1995;48:967-9.
13. Sozzi M, Valentini M, Figura N, De Paoli P, Tedeschi RM, Gloghini A, Serraino D, Poletti M, Carbone A. Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in *Helicobacter pylori* infection: the role of CagA status. Am J Gastroenterol 1998;93:375-9.

TRABAJOS ORIGINALES

Papel de la actividad de interleucina-8 y el fenotipo en la patogenia de la gastritis antral asociada a *Helicobacter pylori*

Martín Guerrero, J. M.*; Hergueta Delgado, P.*; Carretero J., J. E.***; Rivera Hueto F., F.**;
Pellicer Bautista, F. J.* y Herrerías Gutiérrez, J. M.*

*Servicio de Aparato Digestivo. **Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario «Virgen Macarena». Sevilla.

***Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz.

RESUMEN

La interleucina-8 (IL-8) es fundamental en la atracción del infiltrado inflamatorio que acompaña a la infección por *Helicobacter pylori* (*Hp*). La distinta capacidad de *Helicobacter pylori* en inducir la modulación de IL-8 se ha propuesto como una característica cepa dependiente, y en virtud a esta capacidad se diferenciarían cepas con distinto potencial patógeno.

OBJETIVO: analizar los niveles de IL-8 en mucosa gástrica y su relación con el fenotipo y hallazgos histológicos.

MATERIAL Y MÉTODOS: hemos estudiado 106 pacientes (69 con infección por *Hp* (*Hp+*) y 37 controles (*Hp-*)) a los que se determinó los niveles de IL-8 mediante ELISA en mucosa gástrica y el fenotipo se determinó por técnica de Western Blot. Los hallazgos histológicos se clasificaron según la clasificación de Houston.

RESULTADOS: El 75% de las cepas de nuestra serie son CagA+ y el 54,2% VacA+. En nuestra serie no existe asociación significativa del fenotipo con gastritis crónica atrófica ni con metaplasia intestinal. Los mayores niveles de IL-8 detectados en los pacientes CagA+ (167,08 pg/mg proteínas) no fueron estadísticamente significativos respecto al fenotipo VacA+ (160,22 pg/mg proteínas). Sí encontramos niveles de IL-8 más elevados en los pacientes con actividad neutrofílica de forma significativa ($p < 0,05$) que si predominaba en el infiltrado otro tipo de células. También los pacientes con gastritis crónica atrófica (GCA) tienen niveles de IL-8 más elevados significativamente (302,6 pg/mg proteínas; $p < 0,05$) que los pacientes con gastritis crónica no atrófica (173,3 pg/mg proteínas).

CONCLUSIONES: En los pacientes con infección por *Hp* existen niveles de IL-8 significativamente más elevados que en los pacientes *HP-*, independientemente del fenotipo. También existe una clara relación entre la IL-8 con el infiltrado de neutrófilos y a largo plazo la perpetuación del infiltrado inflamatorio puede desarrollar lesiones más severas como GCA y MI como sugiere los niveles más elevados de IL-8 encontrados en estas lesiones.

Palabras clave: interleucina-8, CagA, VacA, *Helicobacter pylori*, patogénesis, gastritis antral, fenotipo.

Martín Guerrero JM, Hergueta Delgado P, Carretero J, JE, Rivera Hueto F, F, Pellicer Bautista FJ, Herrerías Gutiérrez JM. Pathogenic implications of interleukin-8 activity and bacterial phenotype in the antral gastritis associated to *Helicobacter pylori*. Rev Esp Enferm Dig 2000;92:301-8.

INTRODUCCIÓN

Los neutrófilos están presentes en el infiltrado inflamatorio que acompaña a la infección por *Helicobacter pylori*. Esto hace pensar que la bacteria pueda secretar productos capaces de atraer células inflamatorias o estimular a las células epiteliales para que éstas produzcan moléculas con actividad inflamatoria (1). Se conoce así que la ureasa es capaz de atraer monocitos y macrófagos (2, 3) y es capaz de incrementar la producción de antígenos de superficie HLA-DR35 y receptores de interleucinas de monocitos, síntesis de IL-1 y secreción del factor de necrosis tumoral (TNF).

Las células epiteliales son capaces de producir IL-6, IL-8 y TNF, así como aumentar la capacidad de expresión de complejos moleculares de histocompatibilidad de clase II4 en respuesta a la estimulación por diferentes factores. La producción de la IL-8 detectada en la mucosa gástrica en pacientes con infección por *Helicobacter pylori* se debe sobre todo a las células epiteliales como se confirma mediante estudios inmunohistoquímicos con fluorescencia en los que se marca el mRNA de la IL-8, comprobándose cómo se deposita el marcador fundamentalmente en el epitelio (5). Otros estudios también han demostrado que *Helicobacter pylori* es capaz de inducir la producción de mRNA de IL-8 y IL-8 en las células del epitelio gástrico y que esta estimulación parece ser distinta según el fenotipo de *Helicobacter pylori* (6-8). Los niveles de IL-8 parecía independiente de la expresión de VacA, asociándose la producción de IL-8 más a la expresión de CagA9, que se consideró como un marcador fenotípico para la respuesta inflamatoria que genera *Helicobacter pylori* en la mucosa gástrica. Con posterioridad se comprueba que las células epiteliales gástricas estimuladas con sobrenadantes de *Helicobacter pylori* sin la proteína CagA son capaces también de estimular la producción de cantidades elevadas de IL-810. Recientemente se ha podido conocer que

Correspondencia:

JUAN MANUEL MARTÍN GUERRERO. Esperanza de la Trinidad, 9, M3, B2, 4.º A. 41008 Sevilla. E-mail: jmmartin@meditex.es
Recibido: 11-VI-99.
Aceptado: 19-11-99.

las cepas de *Helicobacter pylori* CagA+ presentan próximas al gen CagA dos regiones genómicas llamadas picA y picB (promotoras de la inducción de citocinas), que parecen implicadas en la capacidad inductora de los fenómenos inflamatorios que se asocian con estas cepas. Concretamente el producto del gen picB y no el gen CagA es el que se ha relacionado directamente en la inducción de interleucina-8 (IL-8) (11). Esto explicaría que las cepas CagA negativas puedan inducir la formación de IL-8 (12).

Por tanto, todos estos mediadores y la activación de procesos inflamatorios serían capaces de lesionar la mucosa y favorecer la gastritis crónica activa. Esta situación mantenida en el tiempo puede conducir a la atrofia gástrica, con aclorhidria, hipertrofia del tejido epitelial, entre otros cambios. En este contexto, y junto a la producción de radicales libres durante la respuesta inflamatoria, conjuntamente a la acción de factores dietéticos y medioambientales se podrían dar las condiciones para el desarrollo de cáncer gástrico o linfomas MALTs.

OBJETIVO

Analizar los niveles de IL-8 a nivel de la mucosa gástrica y el papel del fenotipo en la patogenia de la gastritis antral asociada a la infección por *Helicobacter pylori*.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Hemos estudiado 106 pacientes consecutivos (67 hombres y 39 mujeres, con una media de edad de 53,3 años y rango de edad entre 15 y 97 años) remitidos a consultas de endoscopia para la realización de fibrogastroscoopia programada o urgente entre septiembre de 1996 a mayo de 1997. Se descartó que al menos 2 semanas antes de la fibrogastroscoopia estuviesen tomando antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos ni inhibidores de la bomba de protones. De cada paciente se tomó siete biopsias endoscópicas: dos de antro y dos de cuerpo para el estudio histológico de la gastritis y diagnóstico histológico de *Helicobacter pylori*; dos de antro para la determinación de IL-8 y uno de antro para prueba rápida de la ureasa. También se tomó una muestra de 10 ml de sangre de cada paciente para la determinación del fenotipo de *Helicobacter pylori* mediante Western Blot. A todos los pacientes se les pidió y se obtuvo el consentimiento informado.

El diagnóstico de *Helicobacter pylori* se realizó en base a su identificación en la histología más una prueba serológica o prueba rápida de ureasa positiva. De esta forma había 69 pacientes con infección por *Helicobacter pylori* y 37 controles.

Histología

Las muestras para el estudio histológico fueron incluidas rápidamente en glutaraldehído al 10% para su posterior tinción

con hematoxilina-eosina y Giemsa. La clasificación de los hallazgos histológicos se realizó en base a la clasificación de Houston (modificada de la C. de Sydney) (13). Todas las muestras fueron revisadas por un patólogo experto sin conocer el diagnóstico endoscópico.

Fenotipo

A todos los pacientes a los que se tomaron biopsias gástricas al mismo tiempo se les tomó una muestra de 10 ml de sangre. Esta muestra se centrifugó a 5.000 rpm durante 20 minutos para separar el suero de los elementos formes. Posteriormente con el suero se determinó el fenotipo con el kit Bioblot *Helicobacter*[®]. Éste es un ensayo tipo Western Blot cualitativo *in vitro* para la detección e identificación de anticuerpos frente a *Helicobacter pylori*. Este ensayo se ha realizado a partir de una cepa causante de úlcera.

Las proteínas del lisado se separan electroforéticamente y se transfieren a una hoja de nitrocelulosa que después se corta en tiras. Las tiras individuales se incuban con suero o plasma diluidos. Si en la muestra existen anticuerpos específicos frente a los diferentes antígenos se unen a los antígenos de la tira. Las tiras después se lavan para eliminar anticuerpos que no se hayan unido. A continuación se utilizan antiinmunoglobulinas humanas tipo IgG conjugadas con fosfatasa alcalina que reaccionan con los anticuerpos de la muestra que se han unido a los antígenos presentes en la tira. Se vuelve a lavar y finalmente se visualiza la reacción mediante la adición de un sustrato BCIP/NBT. Este test permite identificar serológicamente si *Helicobacter pylori* expresa CagA, Vaca y cuatro subunidades de ureasa: Ure-A, Ure-B, ure-E, Ure-H. (Fig. 1).

Este test se puede utilizar además como única prueba diagnóstica para la detección de *Helicobacter pylori*, considerándose positivo si se detecta una banda entre 116, 89 ó 35 kD o dos bandas positivas entre 30, 26,5 y 19,5 kD. También se puede utilizar como test de confirmación de diagnóstico. En este aspecto del diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori* tiene una sensibilidad y especificidad del 95%.

Sólo se pudo determinar el fenotipo en 50 pacientes con infección por *Helicobacter pylori*, de los que el 75% son CagA+ y el 54,2% son VacA+.

Determinación de IL-8 en mucosa gástrica

Para el estudio de los niveles de IL-8 en mucosa gástrica, dos de las muestras de antro una vez tomadas se depositaron en un tubo para conservación criogénica, identificado y conservado en nitrógeno líquido a -70° C de inmediato hasta su procesamiento con un test mediante técnica de enzima inmunoensayo de forma cuantitativa, Immunotech[®], que es una prueba tipo sandwich con dos pasos inmunológicos. El primer paso permite la captura de IL-8 mediante anticuerpos monoclonales anti-IL-8. En el segundo paso un segundo anticuerpo monoclonal anti-IL-8, que está teñido con biotina, se añade al medio junto un conjugado de streptavidina-peroxidasa. Estos segundos anticuerpos anti-IL-8 se unen a la fase sólida del complejo antígeno-anticuerpo y, por tanto, transportan el conjugado antes mencionado. Después de in-

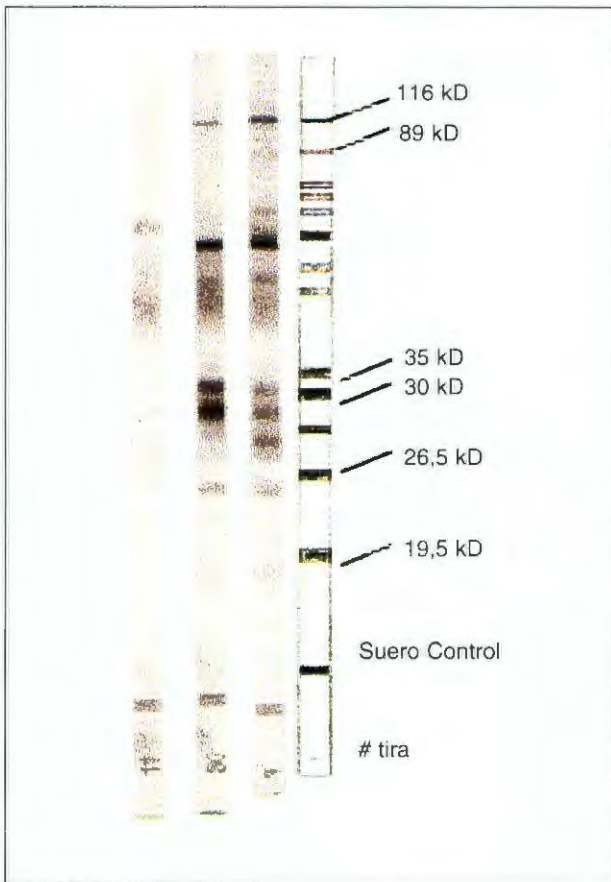


FIG. 1.—Western Blot de *H. pylori*. Las marcas de la tira control identifican en orden decreciente a CagA, VacA, ureasa B, ureasa H, ureasa A y ureasa E, respectivamente. La tira #3 corresponde a suero de un paciente con *H. pylori* que tiene las proteínas CagA y VacA. La tira #30 corresponde a un paciente con infección por una cepa de *H. pylori* que no expresa VacA y la #11 corresponde a un paciente sin infección por *H. pylori*.

cubar todo, se lava y se añade un sustrato cromogénico de peroxidasa. La intensidad del color producido es proporcional a la concentración de IL-8 de la muestra. Los niveles de IL-8 los hemos expresados como pg/mg de proteínas. La

sensibilidad del test, definida como la mínima concentración de IL-8 diferente de cero capaz de ser detectada con una probabilidad del 95%, fue de 8 pg/ml. En cuanto a la especificidad hay que decir que no tiene reacciones cruzadas con otras citocinas (IL-1 α , IL-1 β , IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-10, GM-CSF, M-CSF, G-CSF, PF4, β thromboglobuline).

Análisis estadístico

El estudio estadístico se realizó con el programa informático SPSS 7,5 para Windows, utilizando para las variables cuantitativas el test de la «t» de Student o test no paramétricos con U de Mann-Whitney cuando las condiciones del contraste de hipótesis lo requirieron, y para la comparación de variables cualitativas se utilizó Chi cuadrado o test exacto de Fisher's. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

En los resultados hemos analizado el papel de la expresión de CagA y VacA en función de los hallazgos histológicos (atrofia, metaplasia intestinal y tipo predominante de actividad inflamatoria) y por otra parte los niveles de IL-8 en función de los hallazgos histológicos comentados (según el estatus *Hp*) y en función del fenotipo expresado por *Helicobacter pylori*.

Fenotipo y hallazgos histológicos

Atrofia

Los resultados de la relación entre atrofia glandular con el fenotipo de *Helicobacter pylori* los representamos en la tabla I.

Hay que destacar la poca incidencia de gastritis crónica atrófica en nuestra serie; no obstante, fue más frecuente hallar este evento en los pacientes con infección por *Hp* que en los no infectados por esta bacteria.

Metaplasia intestinal

Representamos estos resultados en función al estatus *Hp* y al fenotipo expresado en la tabla II.

TABLA I

	<i>Hp</i> ⁺					<i>Hp</i> ⁻		
	N (%)	CagA ⁺ (%)	CagA ⁻ (%)	VacA ⁺ (%)	VacA ⁻ (%)	Edad (años)	N	Edad (%)
GCNA	55	79,5*	20,5	56,4	43,6		15	
GCA	11	66,7	33,3	66,7	33,3		7	
MN	3	33	66,7	0	100		15	
Total	69					49,8	37	59,2

Hp⁺: pacientes con infección por *Helicobacter pylori*; GCNA: gastritis crónica no atrófica; GCA: gastritis crónica atrófica; MN: mucosa normal; MI: metaplasia intestinal*; CagA⁺: cepas de *Helicobacter pylori* (*Hp*) que expresan la proteína CagA; VacA⁺: cepas de *Hp* que expresan la proteína VacA. El porcentaje de CagA asociada a GCNA fue estadísticamente significativo con $p < 0,05$.

TABLA II
Relación entre fenotipo y metaplasia intestinal

	<i>Hp+</i>					<i>Hp-</i>		
	N (%)	CagA+ (%)	CagA- (%)	VacA+ (%)	VacA- (%)	Edad (años)	N	Edad (años)
MI	8	75	25	50	50		11	
No MI	61	75	25	54,5	45,5		26	
Total	69					49,8	37	59,2

Actividad del infiltrado inflamatorio

En la tabla III representamos los resultados del tipo de infiltrado inflamatorio encontrado con relación al estatus *Hp* y al fenotipo de *Hp*.

Nos llama la atención que los pacientes con infección por *Hp* tienen algún tipo de actividad en el infiltrado inflamatorio, predominando los neutrófilos, mientras que los pacientes sin infección por *Hp* suelen tener ausencia de actividad inflamatoria ($p < 0,05$). Asimismo encontramos una relación estadísticamente significativa entre el infiltrado inflamatorio de predominio neutrofílico y el fenotipo CagA ($p < 0,05$).

Niveles de IL-8

Hemos analizado en una primera parte los niveles de IL-8 según el estatus de *Hp* y el fenotipo de *Hp* y en un segundo apartado los niveles de IL-8 en función de los hallazgos histológicos.

Niveles de IL-8, estatus *Hp* y fenotipo

Los niveles de IL-8 en función del estatus *Hp* se representan en la figura 2. Se puede apreciar cómo los niveles de IL-8 son más elevados significativamente ($p < 0,05$) en los pacientes con infección por *Hp* que los niveles de IL-8 de los pacientes sin infección por *Hp*.

Cuando analizamos los niveles de IL-8 en función del fenotipo (Fig. 3) se aprecia que a pesar de encontrar los niveles más altos de IL-8 en pacientes con infección por cepas de *Hp* CagA+, el fenotipo no aportó diferencias significativas en los niveles de esta interleucina.

Niveles de IL-8 y hallazgos histológicos

En la figura 4 se representan los niveles de IL-8 según el tipo del infiltrado inflamatorio predominante. Hay que destacar que tanto en los pacientes con infección por *Hp* como en los que no estaban infectados por esta bacteria los niveles más altos de IL-8 correspondieron a los casos con predominio de neutrófilos. En el caso de pacientes *Hp+* los niveles de IL-8 en los casos de predominio de infiltrado neutrofílico fueron significativamente más elevados ($p < 0,05$) que los casos de predominio inmunológico.

Los niveles de IL-8 en función de la presencia de atrofia glandular se recoge en la figura 5. Hay que destacar que en los pacientes con infección por *Hp* los niveles más elevados de IL-8 correspondieron a los casos donde había gastritis crónica atrófica, con diferencias estadísticamente significativas respecto a los niveles de IL-8 en los casos con gastritis crónica no atrófica ($p < 0,05$).

Por último hemos analizado los niveles de IL-8 en función de la presencia o no de metaplasia intestinal (Fig. 6). Cabe

TABLA III

	<i>Hp+</i>					<i>Hp-</i>		
	N (%)	CagA+ (%)	CagA- (%)	VacA+ (%)	VacA- (%)	Edad (años)	N	Edad (%)
Neutrof.	41	96*	4	60	40		7	
Inmunol.	8	42,9	57,1	57,1	42,9		2	
Ambas	14	58,3	41,7	58,3	41,7		0	
Sin Act.	6	50	50	0	100		28**	
Total	69					49,8	37	59,2

Hp+: pacientes con infección por *Helicobacter pylori*; Neutrof.: infiltrado inflamatorio de predominio neutrofílico; Inmunol.: infiltrado inflamatorio de predominio inmunológico; Ambas: infiltrado inflamatorio sin predominio de neutrófilos sobre linfocitos; Sin Act.: no se aprecia infiltrado inflamatorio; CagA+: cepas de *Helicobacter pylori* (*Hp*) que expresan la proteína CagA; VacA+: cepas de *HP* que expresan la proteína VacA. * Asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre actividad neutrofílica y fenotipo CagA. ** La mayoría de pacientes sin infección por *Hp* tenía ausencia de infiltrado inflamatorio ($p < 0,05$).

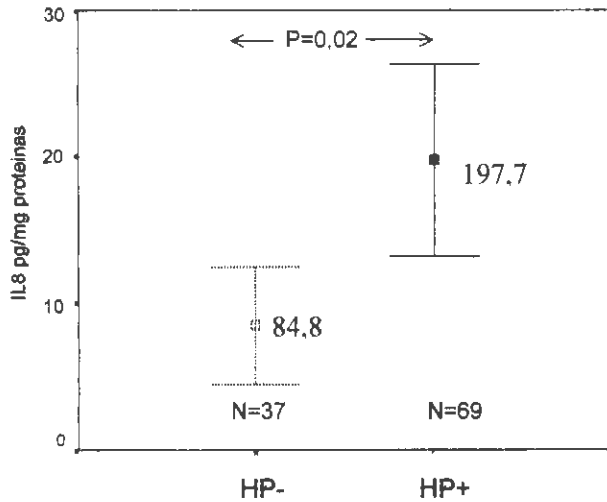


FIG. 2. Relación entre las concentraciones de IL-8 en mucosa gástrica y estatus *Helicobacter pylori*. La media \pm DE (desviación estándar) se representa adyacente a las marcas (\square) de las barras. Para las comparaciones estadísticas se utilizó la «t» de Student.

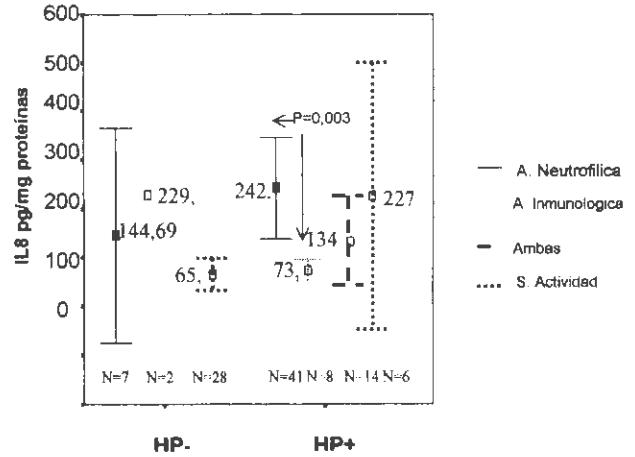


FIG. 4. Relación entre los niveles de IL-8 en mucosa gástrica y la presencia o no de gastritis atrófica y el estatus *Hp* (A: *Hp*+; B = *Hp*-). GCNA: gastritis crónica no atrófica; GCA: gastritis crónica atrófica; MN: mucosa normal. La media \pm DE (desviación estándar) se representa adyacente a las marcas (\square) de las barras. Para las comparaciones estadísticas se utilizó el test de la U de Mann-Whitney.

destacar que tanto en los pacientes con infección por *Hp* como en los que no estaban infectados por esta bacteria, los niveles más elevados de IL-8 correspondieron a los casos en que había metaplasia intestinal, aunque sin diferencias estadísticamente significativas.

DISCUSIÓN

Un aspecto importante a destacar en la patogenia de la infección por *Helicobacter pylori* es la relación del fenotipo de *Helicobacter* con el grado de severidad del infiltrado inflamatorio, e incluso con la aparición de lesiones consideradas como precancerosas, como la atrofia y la metaplasia intestinal. La gastritis antral viene definida por la presencia o no de atrofia, el tipo de actividad (neutrofílica, inmunológica) y presencia o no de metaplasia intestinal. Todos estos hallaz-

gos parecen relacionarse de distinta forma con el fenotipo de las cepas. Así, Pilotto (14) y otros autores (15) encuentran una relación entre las cepas *CagA*+ y la presencia de gastritis atrófica y metaplasia intestinal. Kuipers (16) ha encontrado una relación directa entre las cepas *CagA* positivas con el desarrollo de gastritis atrófica al comprobar cómo tras un seguimiento de 11,5 años aumenta a casi el doble la proporción de gastritis crónica atrófica entre los sujetos infectados con este fenotipo. Peek (17) encuentra relación entre cepas *CagA* positivas y desarrollo de gastritis atrófica y adenocarcinoma gástrico, encontrando datos para explicar esta relación a través de un desequilibrio entre la apoptosis y la proliferación epitelial. Otros estudios han relacionado en cambio el desarrollo de gastritis atrófica con la expresión de *VacA* (18, 19).

También se ha discutido si algunos de estos cambios como la metaplasia intestinal asociada a *Helicobacter pylori* puede

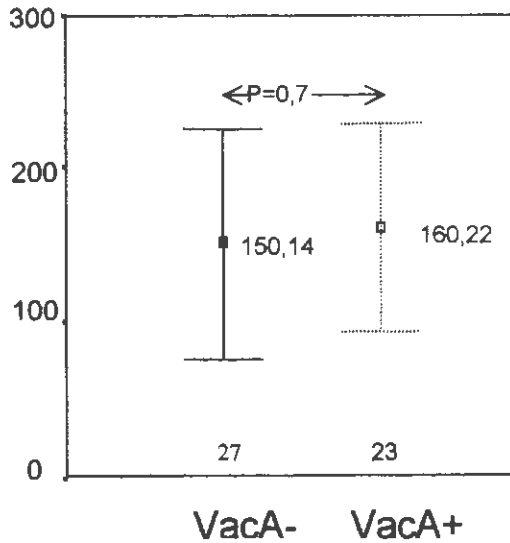
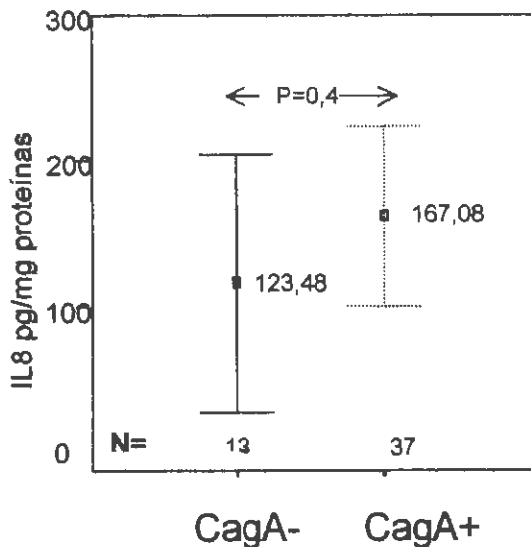


FIG. 3. Niveles de IL-8 en función del fenotipo de *Helicobacter pylori*. La media \pm DE (desviación estándar) se representa adyacente a las marcas (\square) de las barras. Para las comparaciones estadísticas se utilizó el test de la U de Mann-Whitney. Las diferencias estadísticamente significativas se consideraron para $p < 0,05$.

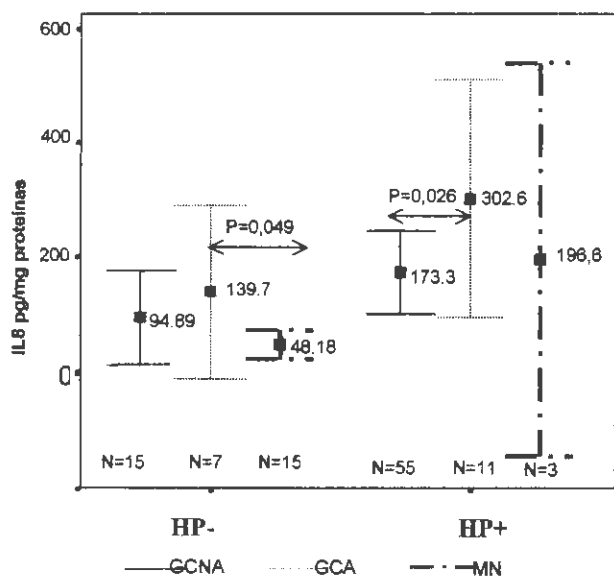


FIG. 5.—Relación entre las concentraciones de IL-8 en mucosa gástrica y metaplasia intestinal. La media \pm DE (desviación estándar) se representa adyacente a las marcas (\square) de las barras. Para las comparaciones estadísticas se utilizó el test de la U de Mann-Whitney. Las diferencias estadísticamente significativas se consideraron para $p < 0,05$.

revertir. Comprobar este punto es difícil de estudiar adecuadamente por los posibles errores de muestra al tomar las biopsias de control. No obstante, hay autores que encuentran mejoría

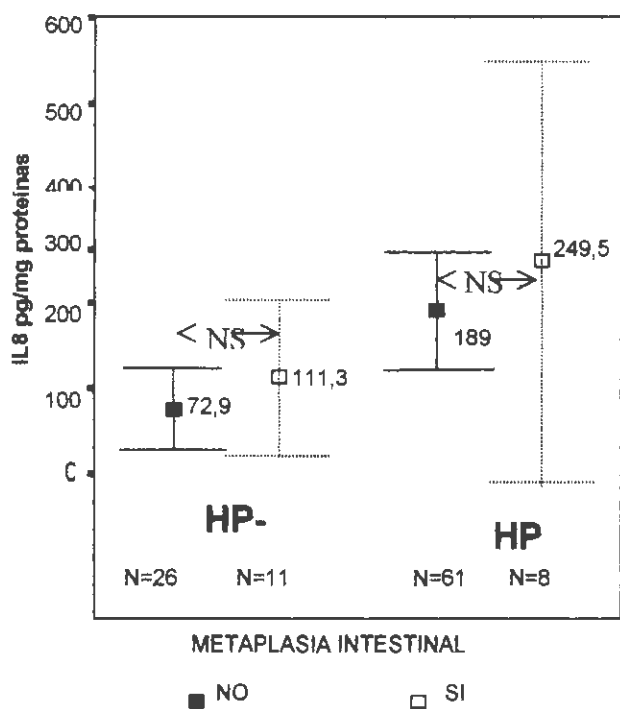


FIG. 6.—Relación entre las concentraciones de IL-8 en mucosa gástrica y el tipo de infiltrado inflamatorio en la mucosa gástrica. La media \pm DE (desviación estándar) se representa adyacente a las marcas (\square) de las barras. Para las comparaciones estadísticas se utilizó el test de la U de Mann-Whitney.

en el grado de metaplasia intestinal tras 2 años de seguimiento de pacientes erradicados (20). Estos resultados se deben tomar con precaución y necesitan mayor evaluación.

En nuestro estudio cabe destacar que en los pacientes con infección por *Helicobacter pylori* sólo un 16,7% de casos presentaba cambios mínimos en el antro, lo que da idea de que esta infección va asociada prácticamente siempre a cambios a nivel de la mucosa gástrica antral. También encontramos que la mayoría de los pacientes con infección por *Helicobacter pylori* tienen una gastritis crónica no atrófica. Cuando analizamos el papel del fenotipo en relación a la atrofia glandular no encontramos relación entre la expresión de CagA y atrofia glandular. Tampoco hemos encontrado asociación significativa entre la expresión de VacA y atrofia glandular.

Con respecto a la actividad de la gastritis, que puede ser neutrofílica, inmunológica o combinaciones de las mismas, prácticamente todos los casos de infección por *Helicobacter pylori* se asocia a infiltración por polimorfonucleares, que define la actividad neutrofílica. La actividad inmunológica se caracteriza por infiltración del epitelio superficial o de las criptas por células mononucleares, que a veces forma agregados, disponiéndose como folículos linfoides y cuya presencia se ha descrito entre el 54% (21) al 100% (22). En nuestra serie encontramos que en el 85,4% de pacientes con actividad neutrofílica, en el 80% de los que tienen actividad inmunológica y el 100% de los que presentan actividad de ambos tipos existe asociada infección por *Helicobacter pylori*. Esto viene a corroborar que el infiltrado inflamatorio, generalmente de polimorfonucleares, pero también de células mononucleares, acompaña de forma constante a la gastritis antral asociada a *Helicobacter pylori*. Cuando desglosamos el papel del fenotipo en el tipo de actividad del infiltrado inflamatorio destacamos que los pacientes con actividad neutrofílica en un 96% de casos se asocian a cepas de *Helicobacter pylori* CagA positivas, lo que es estadísticamente significativo. Estos resultados apoyan los datos encontrados en la literatura del papel de las cepas *Helicobacter pylori* CagA positivas en la atracción de neutrófilos al infiltrado inflamatorio de la gastritis antral asociada a esta bacteria. En este sentido se ha demostrado una mayor concentración de microperoxidasa (enzima producida por neutrófilos) en la mucosa gástrica de pacientes infectados por cepas de *Helicobacter pylori* CagA+, relacionándose esta enzima claramente con el infiltrado por neutrófilos (23).

Con relación a la metaplasia intestinal, que para muchos autores es una condición preneoplásica, hay autores que han asociado la aparición de metaplasia intestinal con el fenotipo. Así, Crabtree (24) y Warbuton (25) encuentran una mayor prevalencia de metaplasia intestinal entre los pacientes infectados por cepas CagA+.

En nuestro estudio los pacientes con metaplasia intestinal se asocian a infección por *Helicobacter pylori* en el 42,1% frente al 57,9% de los no infectados, sin que estas diferencias sean estadísticamente significativas. Respecto al fenotipo, a pesar de que el 75% de los casos con metaplasia intestinal eran CagA+ y el 50% VacA+, no encontramos asociación significativa entre metaplasia intestinal y la expresión de uno u otro fenotipo. Otros autores como Atherton (26) tampoco encuentra asociación entre el fenotipo VacA y el grado de metaplasia intestinal o la presencia de atrofia glandular.

Los mecanismos patológicos que llevan al desarrollo de la gastritis en la infección por *Helicobacter pylori* tampoco están bien establecidos. La IL-8 es fundamental para la atracción de neutrófilos al foco inflamatorio y es secretada fundamentalmente por las células epiteliales. En algunos estudios se ha demostrado que *Helicobacter pylori* es capaz de inducir la producción de mRNA de IL-8 y de IL-8 en las células del epitelio gástrico (5). La producción de IL-8 se asocia a la expresión de CagA (9). Así pues, la proteína CagA se definió como un marcador fenotípico para la respuesta inflamatoria que genera *Helicobacter pylori* en la mucosa gástrica. Otros comprueban que las células epiteliales gástricas estimuladas con sobrenadantes de *Helicobacter pylori* sin la proteína CagA son capaces también de estimular la producción de cantidades elevadas de IL-8 (10). Las cepas de *Helicobacter pylori* CagA+ presentan próximas al gen CagA dos regiones genómicas llamadas picA y picB (promotoras de la inducción de citocinas) que parecen implicadas en la capacidad inductora de los fenómenos inflamatorios que se asocian con estas cepas. Concretamente el producto del gen picB y no el gen CagA es el que se ha relacionado directamente en la inducción de interleucina-8 (IL-8) (11). Esto explicaría que las cepas CagA negativas puedan inducir la formación de IL-8 (12). También se ha encontrado una correlación entre niveles de IL-8 y mayor grado de severidad y actividad en la histología (5).

En nuestro estudio hemos comprobado cómo la determinación de IL-8 en mucosa gástrica se asocia estadísticamente con el estatus *Helicobacter pylori* (197,7 pg/mg proteínas en Hp+ frente a 84,24 pg/mg proteínas en Hp-); sin embargo, cuando se estudia el fenotipo, aunque los niveles de IL-8 son más elevados en los pacientes con infección por Hp que expresan CagA frente a los VacA+, no hemos encontrado diferencias significativas. Estos resultados apoyarían el papel del fenotipo CagA en la inducción de la IL-8 a nivel de la mucosa gástrica, aunque desconocemos si participa de una forma directa o como marcador del efecto de otros genes próximos.

Es interesante destacar desde el punto de vista de los hallazgos histológicos que los mayores niveles de IL-8 se encuentran en pacientes con en los pacientes con infección por *Helicobacter pylori* y GCA. Por tanto, los pacientes con lesiones más severas desde el punto de vista histológico como es el tener atofia se relacionan con mayores niveles de IL-8, quizá por ser estas lesiones de más tiempo de evolución, con lo que el estímulo para la producción de IL-8 sea más continuado. Al analizar la relación de los niveles de IL-8 y la actividad de las lesiones, los mayores niveles corresponden a los pacientes con actividad neutrofilica de forma significativa frente al predominio de actividad inmunológica. Todos estos hallazgos refuerzan el papel de la IL-8 en la atracción quimiotáctica al foco inflamatorio de neutrófilos, pero también de otras células inflamatorias.

Por último, también los pacientes con metaplasia intestinal, independientemente del estatus Hp, presentaban niveles de IL-8 más elevados que los que no tenían este hallazgo, aunque sin significación estadística. Los mayores niveles de IL-8 tanto en pacientes con metaplasia intestinal como en pacientes con gastritis crónica atrófica parece apuntar que la cronificación del infiltrado inflamatorio, por la acción de la IL-8, facilitarían con el tiempo el desarrollo de estas lesiones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Craig PM, Territo MC, Karnes WE, Walsh JH. *Helicobacter pylori* secretes a chemotactic factor for monocytes and neutrophils. Gut 1992;33:1020-3.
2. Mai UE, Pérez-Pérez GI, Allen JB, Wahl SM, Blaser MJ, Smith PD. Surface proteins from *Helicobacter pylori* exhibit chemotactic activity for human leukocytes and are present in gastric mucosa. J Exp Med 1992;175:517-25.
3. Mai UEH, Pérez-Pérez GI, Wahl LM. Soluble surface proteins from *Helicobacter pylori* activate monocytes/macrophages by lipopolysaccharide-independent mechanism. J Clin Invest 1991;87:894-900.
4. Robert ME, Weinstein WM. *Helicobacter pylori*-associated gastric pathology. Gastroenterol Clin North Am 1993;22:59-72.
5. Ando T, Kusugami K, Ohsuga M, Shinoda M, Sakakibara M, Saito H, et al. Interleukin-8 activity correlates with histological severity in *Helicobacter pylori*-associated antral gastritis. Am J Gastroenterol 1996; 91:1150-6.
6. Uemura N, Oomoto Y, Mukai T, Okamoto S, Yamaguchi S, Mashiba H, et al. Gastric corpus IL-8 concentration and neutrophil infiltration in duodenal ulcer patients. Aliment Pharmacol Therapeut 1997;11:793-800.
7. Shimoyama T, Everett SM, Dixon MF, Axon AR, Crabtree JE. Chemokine mRNA expression in gastric mucosa is associated with *Helicobacter pylori* cagA positivity and severity of gastritis. J Clin Pathol 1998;52:765-70.
8. Shimoyama T, Crabtree JE. Mucosal chemokines in *Helicobacter pylori* infection. J Physiol Pharmacol 1997;48:315-23.
9. Crabtree JE, Covacci A, Farmery SM, Xiang Z, Tompkins DS, Perry S, et al. *Helicobacter pylori* induced interleukin-8 expression in gastric epithelial cells is associated with CagA positive phenotype. J Clin Pathol 1995;48:41-5.
10. Crabtree JE, Xiang Z, Lindley IJD, Tompkins DS, Rappuoli R, Covacci A. Induction of interleukin-8 secretion from gastric epithelial cells by a cagA negative isogenic mutant of *Helicobacter pylori*. J Clin Pathol 1995;48:967-9.
11. Tummuru MKR, Sharma SA, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* picB, a homologue of the *Bordetella pertussis* toxin secretion protein, is required for induction of IL-8 in gastric epithelial cells. Mol Microbiol 1995;18:867-76.
12. Sharma SA, Tummuru MKR, Miller GC, Blaser MJ. Interleukin-8 response of gastric epithelial cell lines to *Helicobacter pylori* stimulation *in vitro*. Infect Immun 1995;63: 1681-7.
13. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P, Batts KP, Dahms BB, et al. Classification and grading of gastritis: the updated Sydney system. Am J Surg Pathol 1996;20:1161-81.
14. Pilotto A, Rassa M, Bozzola L, Leandro G, Franceschi M, Furlan F, et al. Cytotoxin-associated gene A-positive *Helicobacter pylori* infection in the elderly. Association with gastric atrophy and intestinal metaplasia. J Clin Gastroenterol 1998;26:18-22.
15. Sozzi M, Valentini M, Figura N, De Paoli P, Tedeschi RM, Gloghini A, et al. Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in *Helicobacter pylori* infection: the role of CagA status. Am J Gastroenterol 1998; 93:375-9.
16. Kuipers EJ, Pérez-Pérez GI, Meuwissen SG, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and atrophic gastritis: importance of the cagA status. J Natl Cancer Inst 1995;87:1777-80.

17. Peek RM, Moss SF, Tham KT. Infection with *H. pylori* cagA+ strains dissociates gastric epithelial proliferation from apoptosis. *Gastroenterology* 1996;110(Supl):A575.
18. Satonaka K, Aoyama N, Yoshida H. VacA gene is closely related to development of atrophic gastritis. *Gastroenterology* 1996;110(Supl):A250.
19. Fox JG, Correa P, Taylor NS, Thompson N, Fontham E, Janney F, et al. High prevalence and persistence of cytotoxin-positive *Helicobacter pylori* strains in a population with high prevalence of atrophic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1554-60.
20. Ciok J, Dzieniszewski J, Lucer C. *Helicobacter pylori* eradication and antral intestinal metaplasia-two years follow-up study. *J Physiol Pharmacol* 1997;48(Supl 4): 115-22.
21. Eidt S, Stolte M. Prevalence of lymphoid follicles and aggregates in *Helicobacter pylori* gastritis in antral and body. *Gastroenterology* 1992;102:1575-82.
22. Genta RM, Hammer HW, Graham DY. Gastric lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* infection: frequency, distribution and response to triple therapy. *Human Pathol* 1993; 24:577-83.
23. Suzuki H, Suzuki M, Mori M, Kitahora T, Yokoyama H, Miura S, et al. Augmented levels of gastric mucosal leucocyte activation by infection with cagA gene-positive *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:294-300.
24. Crabtree JE, Wyatt JL, Perry S, Davies GR, Covacci A, Morgan AG. CagA seropositive *H. pylori* infected non-ulcer patients have increased frequency of intestinal metaplasia. *Gastroenterology* 1996;110(Supl):A85.
25. Warburton VJ, Everett S, Mapstone NP, Axon AT, Hawkey P, Dixon MF. Clinical and histological associations of cagA and vacA genotypes in *Helicobacter pylori* gastritis. *J Clin Pathol* 1998;51:55-61.
26. Atherton JC, Peek RM Jr, Tham KT, Cover TL. Clinical and pathological importance of heterogeneity in VacA, the vacuolating cytotoxin gene of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1997;112:92-9.

ORIGINAL PAPERS

Pathogenic implications of interleukin-8 activity and bacterial phenotype in antral gastritis associated with *Helicobacter pylori*

Martín Guerrero, J. M.*; Hergueta Delgado, P.*; Carretero J., J. E.***; Rivera Hueto F., F.**;
Pellicer Bautista, F. J.* and Herrerías Gutiérrez, J. M.*

*Gastroenterology Department and **Pathology Department, Virgen Macarena University Hospital, Sevilla.

***Pharmacology Department, School of Medicine, University of Cádiz, Spain.

ABSTRACT

OBJECTIVE: *Helicobacter pylori* (Hp) infection is characterized by an intense inflammatory infiltrate in the gastric mucosa, which is chemoattracted by different cytokines. Interleukin-8 (IL-8) seems to play an important role in the recruitment of circulating neutrophils, and modulation of IL-8 secretion seems to be a strain marker. This study was designed to examine IL-8 concentrations in the gastric mucosa and their relationship with *H. pylori* phenotype and histologic findings.

METHODS: gastric biopsies were obtained from the antrum and corpus in 106 patients (69 Hp-positive and 37 Hp-negative). IL-8 levels in the gastric mucosa were analyzed by ELISA and Hp phenotype was determined with a western blot test.

RESULTS: 75% of *H. pylori* strains were CagA+ and 54.2% were VacA+. The Houston classification was used for histologic findings. No association between gastric atrophy or intestinal metaplasia and Hp phenotype was found. The highest IL-8 levels were found in CagA+ infected gastric mucosa, but the difference with respect to infection by a VacA+ strain was not statistically significant. IL-8 levels were highest when neutrophils were the predominant cell in the gastric inflammatory infiltrate ($p < 0.05$). IL-8 levels were higher in patients with atrophic gastritis than in patients with nonatrophic gastritis ($p < 0.05$).

CONCLUSIONS: in patients with *H. pylori* infection, IL-8 levels are higher than in Hp-negative patients regardless of Hp phenotype. There is an association between IL-8 and a neutrophilic infiltrate. Perpetuation of a chronic infiltrate could lead to more severe lesions such as atrophic gastritis or intestinal metaplasia, as deduced from the IL-8 levels found in these types of lesion.

Key words: interleukin-8, *Helicobacter pylori*, CagA, VacA, histologic activity, neutrophils.

Martín Guerrero JM, Hergueta Delgado P, Carretero J, JE, Rivera Hueto F, F, Pellicer Bautista FJ, Herrerías Gutiérrez JM. Pathogenic implications of interleukin-8 activity and bacterial phenotype in the antral gastritis associated to *Helicobacter pylori*. Rev Esp Enferm Dig 2000;92:309-15.

INTRODUCTION

Neutrophils are present in the epithelial glands and underlying lamina propria of the gastric mucosa in patients with *Helicobacter pylori* infection. Consequently, the bacteria can produce chemotactic factors to attract the neutrophils or stimulate the production of chemoattractants from epithelial cells (1). Urease is known to be a chemotactic factor for macrophages and monocytes (2, 3), and is able to enhance the production of HLA-DR35 molecules and monocytic interleukin receptors, interleukin-1 and tumor necrosis factor (TNF).

Epithelial cells produce IL-6, IL-8 and TNF, and enhance the expression of MHC II molecules (4), in response to different factors. Immunohistochemical studies have shown that fluorescent IL-8 mRNA is deposited mainly in epithelial cells (5). This confirms that these cells constitute the principle source of gastric intramucosal IL-8 levels. Other studies have demonstrated that *H. pylori* can induce IL-8 mRNA and IL-8 in gastric epithelial cells, and that IL-8 levels are influenced by *H. pylori* phenotype (6-8). IL-8 levels seem to be independent of the status of the VacA gene, and are increased only in wild-type strains with the CagA phenotype (9). This phenotype thus appears to be a marker of the gastric mucosal inflammatory response induced by this germ. It was later shown that epithelial cells stimulated with CagA-negative isogenic mutant strains produced increased levels of IL-8 (10). Recently, two genes found close to the CagA gene (picA and picB) were implicated in inflammatory events that accompany *H. pylori* infection. Moreover, expression of the picB gene, but not expression of the CagA gene, has been directly related to IL-8 production (11). This could explain why CagA-negative strains are able to induce IL-8 production (12).

These mechanisms promote activation of the inflammatory process, damage the gastric mucosa and favor the establishment of active chronic gastritis. This situation, in the long term, can lead to gastric atrophy, achlorhydria and epithelial hyperplasia. In this context the action of free radicals produced by the gastric infiltrate, together with dietary and environmental factors, could lead to gastric cancer or mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphomas.

The aim of the present study was to measure concentrations of IL-8 in the gastric mucosa, to evaluate the role of this cytokine in the antral gastritis associated with *H. pylori*.

Correspondence:

JUAN MANUEL MARTÍN GUERRERO, Esperanza de la Trinidad, 9, M3, B2, 4.º A. 41008 Sevilla. E-mail: jmmartin@meditex.es

Received: 11-VI-99.

Accepted: 19-II-99.

and to investigate the relationship between IL-8 level and bacterial phenotype.

METHODS

Patients

We studied 106 patients (67 men and 39 women, mean age 53.3 years, range 15-97 years) who underwent emergency or programmed upper gastrointestinal tract endoscopic examination between September 1996 and May 1997. None of the patients had taken nonsteroidal antiinflammatory drugs, proton pump inhibitors, antibiotics or bismuth compounds during the previous 2 weeks. At the time of the endoscopic procedure 7 biopsy specimens were obtained: 2 from the antrum and 2 from the corpus, for histologic examination of the gastritis and *H. pylori* diagnosis, 2 from the antrum to measure IL-8 levels, and 1 from the antrum for ureasa activity testing. A 10-ml blood sample was obtained from each patient for *H. pylori* phenotype determination with a western blot test. Informed consent was obtained for all the procedures.

Helicobacter pylori was diagnosed upon its identification in the histological examination plus obtention of a positive serologic or urease activity test. Based on these criteria, 69 patients were *H. pylori*-positive and 37 patients did not harbor the bacteria.

Histology

Biopsy samples for histologic examination were immediately immersed in 10% glutaraldehyde and then stained with hematoxylin-eosin and Giemsa. The histologic diagnosis of gastritis was based on the Houston Gastritis Workshop criteria (13) (modified from the Sydney classification). This assessment was made by an expert pathologist who was unaware of the results of the endoscopic diagnosis.

Helicobacter pylori phenotype

A blood sample was obtained from each patient at the same time as the endoscopy procedure. Blood was centrifuged at 5,000 g during 20 min to separate serum from formed elements, and the serum was used to determine *H. pylori* phenotype with a western blot test (Bioblot *Helicobacter*[®]). This test is a qualitative *in vitro* assay for the detection and identification of IgG antibodies to *H. pylori*.

Bioblot *Helicobacter* is made from a lysate of an ulcer-causing strain of *H. pylori*. The proteins in the lysate are electrophoretically separated and transferred to a nitrocellulose sheet, which is cut into strips. Individual strips are incubated with diluted serum or plasma specimens and controls. Specific antibodies to the antigens, if present, bind to the *H. pylori* antigens on the strips. The strips are washed to remove unbound material. An alkaline phosphatase-conjugated anti-human IgG antibody binds to the specifically-bound human IgG, followed by another washing step to remove unbound conjugated antibody. Specifically-bound antibody is visualized after the addition of substrate BCIP/NBT. This test (Fig. 1) allows the user to distinguish

the reactivity to each of the various *H. pylori* antigens (Ure-A, Ure-B, Ure-E, Ure-H, CagA and VacA).

The test can be considered diagnostic for *H. pylori* infection if a band between 116, 89 or 35 kDa or two bands between 30, 26.5 or 19.5 kDa are identified. Sensitivity and specificity range around 95%. This assay can also be used to confirm a previous positive *H. pylori* test. We could determine *H. pylori* phenotype in 50 patients only (75% CagA-positive and 54.2% VacA-positive).

IL-8 in the gastric mucosa

Two of the antral biopsy samples were immediately frozen in liquid nitrogen at -70°C for IL-8 determination. The immunoenzymatic assay for IL-8 (Inmunotech[®]) is a quantitative sandwich-type assay with two immunological steps. In the first step IL-8 is captured by monoclonal antibodies bound to the wells of the microtiter plate. In the second step, a second monoclonal anti-IL-8 antibody is added together with streptavidin-peroxidase conjugate. The biotinylated antibody binds to the solid-phase antibody-antigen complex, which in turn binds the conjugate. After incubation the wells are washed and binding of the streptavidin-peroxidase via biotin is revealed by the addition of a chromogenic substrate of peroxidase. The intensity of the color produced is proportional to the concentration of IL-8 in the sample or standard. The amount of IL-8 secreted by gastric epithelial cells is expressed as pg/ml biopsy protein. Sensitivity, defined as the lowest IL-8 concentration significantly different from the zero standard with a probability of 95%, was 8 pg/mg. In terms of specificity there was no cross-reaction with other cytokines such as IL-1 α , IL-1 β , IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-10, GM-CSF, M-CSF, PF4 and β thromboglobuline.

Statistical analysis

Statistical analyses were done with the SPSS software package (v. 7.5 for Windows). Quantitative variables were compared with Student's *t* test or the Mann-Whitney U test for nonparametric data. Qualitative variables were analyzed with the chi-squared test or Fisher's exact test. The results were considered statistically significant when $p < 0.05$.

RESULTS

The results were analyzed in two groups: 1) relationship between CagA or VacA phenotype and histologic findings, i.e., presence or absence of glandular atrophy or intestinal metaplasia and the predominant type of inflammatory cell (neutrophils or monocytes), and 2) relationship between IL-8 levels and histologic findings, *H. pylori* status and *H. pylori* phenotype.

Histologic findings and phenotype

Glandular atrophy

Table 1 shows the relationship between glandular atrophy and *H. pylori* phenotype. Although chronic atrophic gastritis

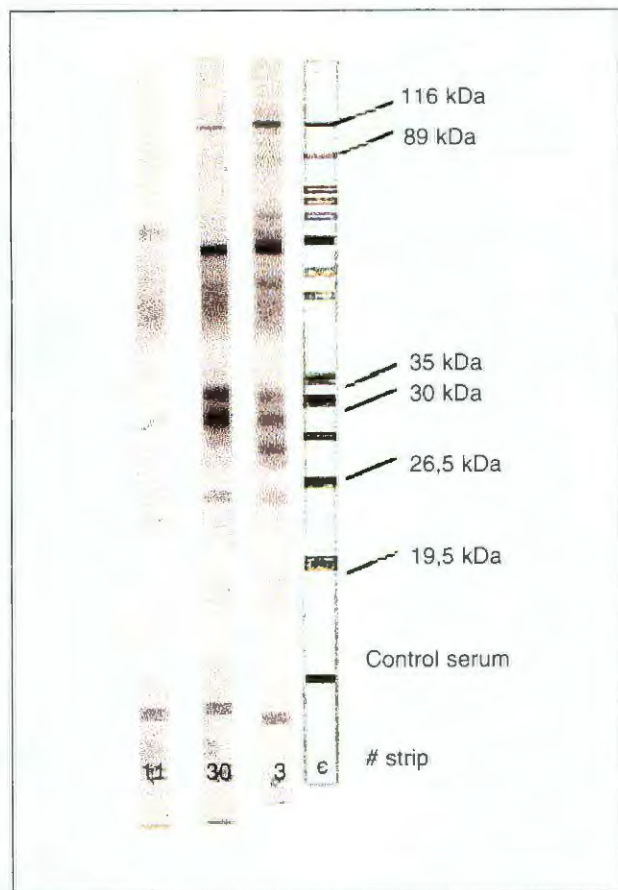


FIG. 1.— Western blot of *H. pylori*. The control lane (C) shows bands (from top to bottom) for CagA, VacA, urease B, urease H, urease A and urease E. Lane 3 corresponds to CagA-positive, VacA-positive serum from a patient with *H. pylori* infection. Lane 30 corresponds to VacA-negative serum from a patient with *H. pylori* infection. Lane 11 corresponds to a patient without bacterial infection.

was not a relevant finding in our series, it was more prevalent in *H. pylori*-infected patients than in patients without this germ.

Intestinal metaplasia

Table II shows the relationships between intestinal metaplasia, *H. pylori* status and *H. pylori* phenotype. Intestinal metaplasia was not a relevant histologic finding in our series.

Inflammatory infiltrate activity

Table III shows the types of inflammatory infiltrate found in relation with *H. pylori* status and phenotype. The patients with *H. pylori* infection had some activity in the inflammatory infiltrate, with neutrophils being the predominant cell type, whereas patients without *H. pylori* infection usually had no inflammatory activity ($p < 0.05$). Also we found a statistically significant relationship between predominance of neutrophils in the inflammatory infiltrate and the CagA phenotype ($p < 0.05$).

IL-8 levels

We first analyzed the levels of IL-8 according to *H. pylori* status and phenotype, and then looked at the levels of IL-8 in relation to histological findings.

IL-8 levels, *H. pylori* status and phenotype

The levels of IL-8 according to *H. pylori* status are shown in figure 2. IL-8 levels were significantly higher ($p < 0.05$) in patients with infection. When we analyzed the levels of IL-8 in relation to phenotype (Fig. 3), we found that although IL-8 levels were higher in patients with phenotype CagA+, the differences were not statistically significant.

Histological findings and levels of IL-8

Figure 4 shows the levels of IL-8 in relation to the predominant pattern of inflammatory infiltrate. The highest levels of IL-8 were found in patients with a predominantly neutrophilic infiltrate, regardless of the presence of *H. pylori* infection. In patients with the germ, IL-8 levels were significantly higher when the infiltrate was predominantly neutrophilic, rather than in patients with an immunologic infiltrate.

TABLE I
Relation between *Helicobacter pylori* phenotype and gastric atrophy

	Hp+					Hp-		
	N (%)	CagA+ (%)	CagA- (%)	VacA+ (%)	VacA- (%)	Age (years)	N	Age (%)
NACG	55	79.5*	20.5	56.4	43.6		15	
ACG	11	66.7	33.3	66.7	33.3		7	
NM	3	33	66.7	0	100		15	
Total	69					49.8	37	59.2

HP+: *Helicobacter pylori*-infected patients; HP-: patients without bacterial infection; NACG: nonatrophic chronic gastritis; ACG: atrophic chronic gastritis; NM: normal mucosa; CagA+: *H. pylori* strains that harbor CagA protein; VacA+: *H. pylori* strains that harbor VacA protein. * The percentage of CagA strains associated with NACG was statistically significant ($p < 0.05$).

TABLE II
Relation between *Helicobacter pylori* phenotype and intestinal metaplasia

	<i>Hp+</i>						<i>Hp-</i>	
	N (%)	CagA+ (%)	CagA- (%)	VacA+ (%)	VacA- (%)	Age (years)	N	Age (years)
IM	8	75	25	50	50		11	
NIM	61	75	25	54.5	45.5		26	
Total	69					49.8	37	59.2

IM: intestinal metaplasia; NIM: no intestinal metaplasia. No significant differences were found between the presence or absence of intestinal metaplasia and *H. pylori* phenotype.

The relationship between IL-8 levels and glandular atrophy is shown in Figure 5. Among patients with *H. pylori* infection, the highest levels of IL-8 were seen in those with chronic atrophic gastritis. The difference was statistically significant in comparison with patients with nonatrophic chronic gastritis ($p < 0.05$).

The relationship between IL-8 levels and intestinal metaplasia is shown in figure 6. The highest levels of IL-8 were found in patients with intestinal metaplasia regardless of the presence of *H. pylori* infection. However, these differences were not statistically significant.

DISCUSSION

An important aspect of the pathogenesis of *H. pylori* infection is the relationship between phenotype and severity of inflammatory infiltrate, or even with the appearance of lesions considered precancerous, such as atrophy and intestinal metaplasia. Antral gastritis is defined by the type of infiltrate (neutrophilic or immunologic) and the presence of atrophy and intestinal metaplasia. These findings seem to be related with the *H. pylori* phenotype. Pilotto et al (14) and other authors (15) found a relationship between the CagA-positive phenotype and the presence of atrophic gastritis and

intestinal metaplasia. Kuipers et al (16) described a direct relationship between the CagA-positive phenotype and the development of atrophic gastritis. They verified, after a follow-up period of 11.5 years, that atopic gastritis was twice as frequent in patients infected with this phenotype as in CagA-negative patients. Peek et al (17) found a relationship between the CagA-positive phenotype and the development of atrophic gastritis and gastric adenocarcinoma, and they attributed this to an imbalance between apoptosis and epithelial proliferation. Other studies have shown the development of atrophic gastritis to be related with the VacA-positive phenotype (18, 19).

There is also the question of whether some of these changes, such as intestinal metaplasia associated with *H. pylori*, can revert. It is difficult to test this hypothesis because of possible sampling errors in control biopsies. Nevertheless, some authors detected improvement in the degree of intestinal metaplasia after 2 years of follow-up in patients in whom the infection had been eradicated (20). These results need further evaluation and must be considered with some skepticism.

We emphasize that among the patients with *H. pylori* infection, only 16.7% had minimal histological changes in the antrum. This indicates that infection by *H. pylori* infection was associated with changes in the antral mucosa in most patients. We also found that most of the patients with *H. py-*

TABLE III
Relation between histologic activity and *Helicobacter pylori* phenotype

	<i>Hp+</i>						<i>Hp-</i>	
	N (%)	CagA+ (%)	CagA- (%)	VacA+ (%)	VacA- (%)	Age (years)	N	Age (years)
Neutrophils	41	96*	4	60	40		7	
Monocytes	8	42.9	57.1	57.1	42.9		2	
Both	14	58.3	41.7	58.3	41.7		0	
No activity	6	50	50	0	100		28**	
Total	69					49.8	37	59.2

The left column shows the predominant type of inflammatory cell (neutrophils, monocytes, both, no inflammatory cells). CagA+: *H. pylori* strains that harbor CagA protein; VacA+: *H. pylori* strains that harbor VacA protein. *A statistically significant association was found between neutrophilic infiltrate and CagA strains ($p < 0.05$). **Most patients not infected with *H. pylori* had no inflammatory cells in the gastric mucosa ($p < 0.05$).

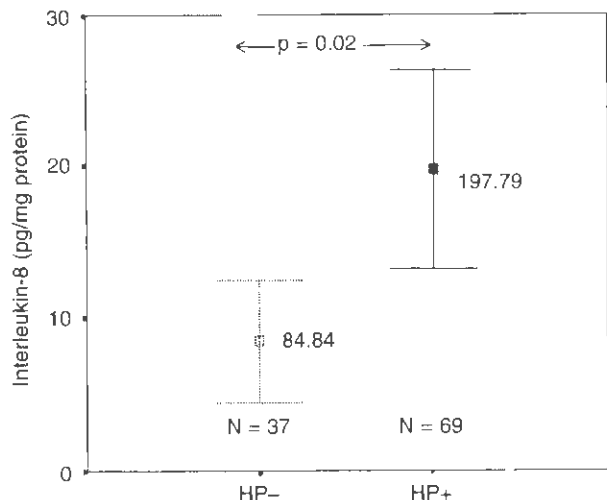


FIG. 2. Relationship between IL-8 concentration in gastric mucosa and *H. pylori* status. Mean values \pm SEM are shown next to data points. Student's «t» test was used for statistical comparisons.

lori had chronic nonatrophic gastritis. When we analyzed the role of phenotype in relation with glandular atrophy, we did not find any relation between expression of the *CagA* or *VacA* protein and glandular atrophy.

With regard to the type of inflammatory activity (neutrophilic, immunologic or a combination of the two), almost all cases of *H. pylori* infection are associated with a polymorphonuclear infiltrate that leads to neutrophil activity. Immunologic activity is characterized by infiltration of the superficial epithelium or crypts by mononuclear cells that sometimes form groups arranged like lymphoid follicles, which appear in 54% (21) to 100% of the patients (22). In our patients with gastritis we found that *H. pylori* infection was associated with neutrophilic activity in 85.4%, with immunological activity in 80%, and with both types in 100%. This confirms that the inflammatory infiltrate, generally by polymorphonuclear cells but also by mononuclear cells, ap-

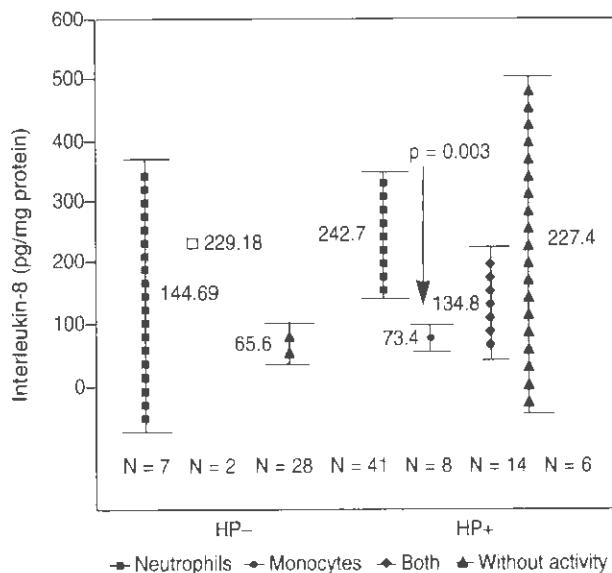


FIG. 4. Relationship between IL-8 concentration and inflammatory cells in the gastric mucosa. Mean values \pm SEM are shown next to data points. The Mann-Whitney U test was used for statistical comparisons.

pears consistently with antral gastritis associated with *H. pylori*. When we analyzed the role of phenotype in relation with the inflammatory infiltrate, we found that of the patients with neutrophilic activity, 96% had the *CagA*-positive phenotype. These results confirm previous findings on the role of *CagA*-positivity in attracting neutrophils to the inflammatory infiltrate of antral gastritis associated with *H. pylori*. They are thus clearly related with the higher concentrations of myeloperoxidase (an enzyme produced by neutrophils) in the gastric mucosa of patients infected by phenotype *CagA*+ (23).

Intestinal metaplasia, considered a preneoplastic condition by many authors, has also been related with certain phenotypes. Crabtree et al (24) and Warburton et al (25) found a higher prevalence of intestinal metaplasia in patients with phenotype *CagA*+. In our patients intestinal metaplasia was

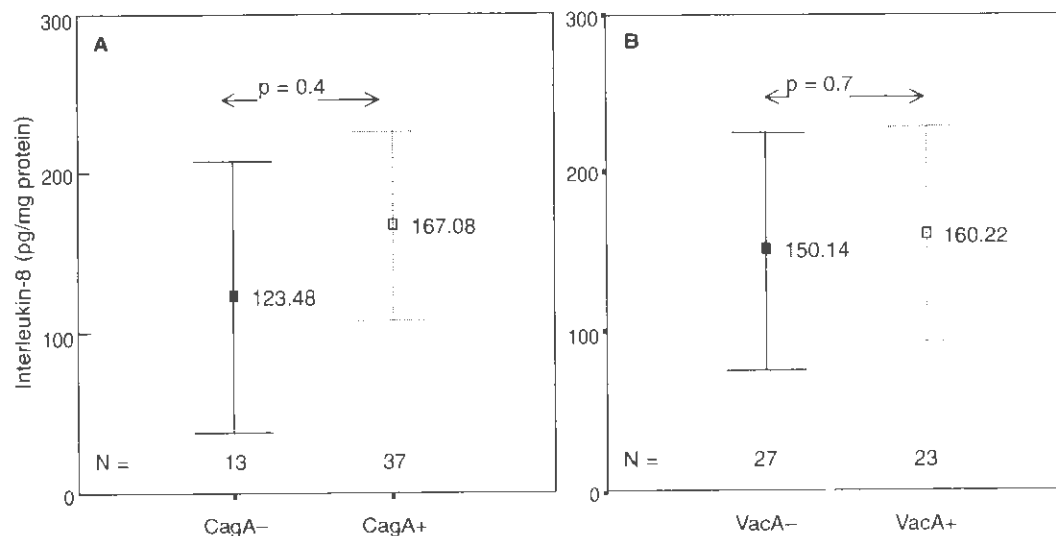


FIG. 3. Relationship between IL-8 concentration and *H. pylori* phenotype. Mean values \pm SEM are shown next to data points. The Mann-Whitney U test was used for statistical comparisons, and differences were considered significant when $p < 0.05$.

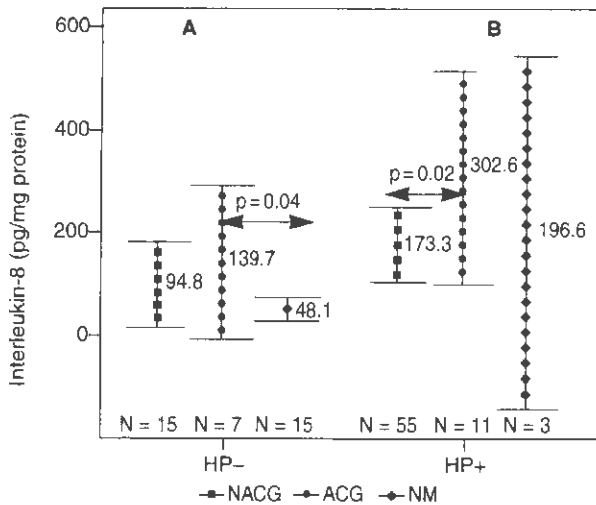


FIG. 5. Relationship between IL-8 concentration in gastric mucosa and the presence or absence of atrophic gastritis and *H. pylori* status (A: Hp-negative; B: Hp-positive). NACG: nonatrophic chronic gastritis; ACG: atrophic chronic gastritis; NM: normal mucosa. Mean values \pm SEM are shown next to data points. The Mann-Whitney U test was used for statistical comparisons.

found in 42.1% of those with *H. pylori* infection, as opposed to 57.9% of those not infected. This difference was not statistically significant. With regard to the phenotype, whereas 75% of the patients with intestinal metaplasia were CagA-positive and 50% were VacA-positive, we did not find any statistically significant association between intestinal metaplasia and phenotype. Similarly, Atherton et al. (26) found no association between the VacA+ phenotype and intestinal metaplasia or glandular atrophy.

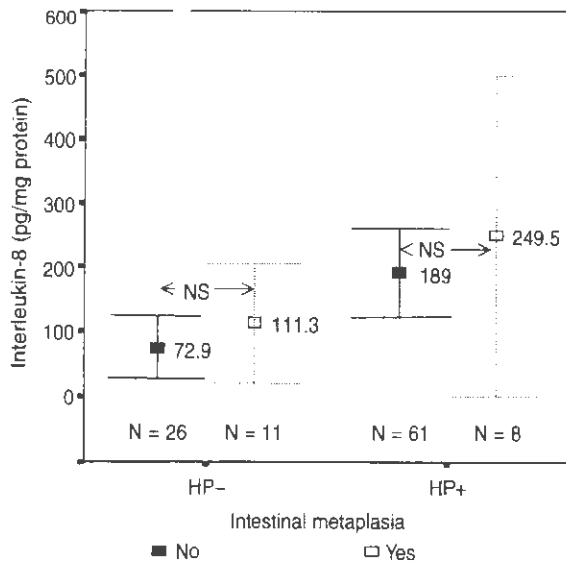


FIG. 6.—Relationship between IL-8 concentration in gastric mucosa and intestinal metaplasia. Mean values \pm SEM are shown next to data points. The Mann-Whitney U test was used for statistical comparisons, and differences were considered significant when $p < 0.05$.

The pathological mechanisms that lead to gastritis in patients with *H. pylori* infection have not been fully established. But it is evident that the infection leads to infiltration of the gastric mucosa by inflammatory cells, generally polymorphonuclear cells. Interleukin-8, essential for the attraction of neutrophils to the inflammatory focus, is mainly secreted by parietal cells. Some studies have shown that *H. pylori* is able to induce the production of IL-8 and IL-8 mRNA in gastric epithelial cells (5). Because the production of IL-8 is associated with the expression of CagA (9), the CagA protein is considered a marker for the inflammatory response in the gastric mucosa. Some studies have corroborated that gastric epithelial cells stimulated with a lysate of *H. pylori* without CagA protein are also able to increase the production of IL-8 (10). In the CagA+ strain of *H. pylori*, two genomic regions designated picA and picB, which seem to be involved in the inflammatory response associated with this phenotype, are located near the CagA gene. Specifically, the picB gene and not the CagA gene has been related with the production of IL-8 (11). This may explain why CagA-negative *H. pylori* does induce IL-8 production (12). Moreover, the severity of inflammatory activity in the gastric mucosa is related to the concentration of IL-8 (5).

In our patients IL-8 in the gastric mucosa was significantly associated with *H. pylori* infection (197.7 pg/mg in Hp-positive vs 84.2 pg/mg in Hp-negative patients). When we analyzed phenotype, although IL-8 levels were higher in patients with the CagA-positive versus the VacA-positive phenotype, the differences were not significant.

From histological point of view, it is interesting that the highest levels of IL-8 were found in the patients with both the bacterial infection and atrophic chronic gastritis. This finding also supports the epithelial origin of IL-8 in the gastric mucosa. When we analyzed IL-8 levels and inflammatory activity of the lesions, the highest levels were found in patients with neutrophilic activity rather than immunologic activity. Patients with intestinal metaplasia, regardless of *H. pylori* status had higher levels of IL-8, although the difference was not significant. The higher levels of IL-8 in patients with atrophic gastritis and in patients with intestinal metaplasia may indicate that IL-8 activity leads to chronification of the inflammatory infiltrate and facilitates further development of the lesions.

REFERENCES

1. Craig PM, Territo MC, Karnes WE, Walsh JH. *Helicobacter pylori* secretes a chemotactic factor for monocytes and neutrophils. Gut 1992;33:1020-3.
2. Mai UE, Pérez-Pérez GI, Allen JB, Wahl SM, Blaser MJ, Smith PD. Surface proteins from *Helicobacter pylori* exhibit chemotactic activity for human leukocytes and are present in gastric mucosa. J Exp Med 1992;175:517-25.
3. Mai UEH, Pérez-Pérez GI, Wahl LM. Soluble surface proteins from *Helicobacter pylori* activate monocytes/macrophages by lipopolisaccharide-independent mechanism. J Clin Invest 1991;87:894-900.
4. Robert ME, Weinstein WM. *Helicobacter pylori*-associated gastric pathology. Gastroenterol Clin North Am 1993;22:59-72.

5. Ando T, Kusugami K, Ohsuga M, Shinoda M, Sakakibara M, Saito H, Fukatsu A, Ichiyama S, Ohta M. Interleukin-8 activity correlates with histological severity in *Helicobacter pylori*-associated antral gastritis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1150-6.
6. Uemura N, Oomoto Y, Mukai T, Okamoto S, Yamaguchi S, Mashiha H, et al. Gastric corpus IL-8 concentration and neutrophil infiltration in duodenal ulcer patients. *Aliment Pharmacol Therapeut* 1997;11:793-800.
7. Shimoyama T, Everett SM, Dixon MF, Axon AR, Crabtree JE. Chemokine mRNA expression in gastric mucosa is associated with *Helicobacter pylori* cagA positivity and severity of gastritis. *J Clin Pathol* 1998;52:765-70.
8. Shimoyama T, Crabtree JE. Mucosal chemokines in *Helicobacter pylori* infection. *J Physiol Pharmacol* 1997;48:315-23.
9. Crabtree JE, Covacci A, Farmery SM, Xiang Z, Tompkins DS, Perry S, et al. *Helicobacter pylori* induced interleukin-8 expression in gastric epithelial cells is associated with CagA positive phenotype. *J Clin Pathol* 1995;48:41-5.
10. Crabtree JE, Xiang Z, Lindley IJD, Tompkins DS, Rappuoli R, Covacci A. Induction of interleukin-8 secretion from gastric epithelial cells by a cagA negative isogenic mutant of *Helicobacter pylori*. *J Clin Pathol* 1995;48:967-9.
11. Tummuru MKR, Sharma SA, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* picB, a homologue of the *Bordetella pertussis* toxin secretion protein, is required for induction of IL-8 in gastric epithelial cells. *Mol Microbiol* 1995;18:867-76.
12. Sharma SA, Tummuru MKR, Miller GC, Blaser MJ. Interleukin-8 response of gastric epithelial cell lines to *Helicobacter pylori* stimulation *in vitro*. *Infect Immun* 1995;63:1681-7.
13. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P, Batts KP, Dahms BB, et al. Classification and grading of gastritis: the updated Sydney system. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1161-81.
14. Pilotto A, Rassa M, Bozzola L, Leandro G, Franceschi M, Furlan F, et al. Cytotoxin-associated gene A-positive *Helicobacter pylori* infection in the elderly. Association with gastric atrophy and intestinal metaplasia. *J Clin Gastroenterol* 1998;26:18-22.
15. Sozzi M, Valentini M, Figura N, De Paoli P, Tedeschi RM, Gioghini A, Serraino D, Poletti M, Carbone A. Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in *Helicobacter pylori* infection: the role of CagA status. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:375-9.
16. Kuipers EJ, Pérez-Pérez GI, Meuwissen SG, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and atrophic gastritis: importance of the cagA status. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1777-80.
17. Peek RM, Moss SF, Tham KT. Infection with *H. pylori* cagA+ strains dissociates gastric epithelial proliferation from apoptosis. *Gastroenterology* 1996;110(Supl):A575.
18. Satonaka K, Aoyama N, Yoshida H. VacA gene is closely related to development of atrophic gastritis. *Gastroenterology* 1996;110(Supl):A250.
19. Fox JG, Correa P, Taylor NS, Thompson N, Fontham E, Janney F, et al. High prevalence and persistence of cytotoxin-positive *Helicobacter pylori* strains in a population with high prevalence of atrophic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1554-60.
20. Ciok J, Dzieniszewski J, Lucer C. *Helicobacter pylori* eradication and antral intestinal metaplasia-two years follow-up study. *J Physiol Pharmacol* 1997;48(Supl 4):115-22.
21. Eidt S, Stolte M. Prevalence of lymphoid follicles and aggregates in *Helicobacter pylori* gastritis in antral and body. *Gastroenterology* 1992;102:1575-82.
22. Genta RM, Hammer HW, Graham DY. Gastric lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* infection: frequency, distribution and response to triple therapy. *Human Pathol* 1993; 24:577-83.
23. Suzuki H, Suzuki M, Mori M, Kitahora T, Yokoyama H, Miura S, et al. Augmented levels of gastric mucosal leucocyte activation by infection with cagA gene-positive *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:294-300.
24. Crabtree JE, Wyatt JL, Perry S, Davies GR, Covacci A, Morgan AG. CagA seropositive *H. pylori* infected non-ulcer patients have increased frequency of intestinal metaplasia. *Gastroenterology* 1996;110(Supl):A85.
25. Warburton VJ, Everett S, Mapstone NP, Axon AT, Hawkey P, Dixon MF. Clinical and histological associations of cagA and vacA genotypes in *Helicobacter pylori* gastritis. *J Clin Pathol* 1998;51:55-61.
26. Atherton JC, Peek RM Jr, Tham KT, Cover TL. Clinical and pathological importance of heterogeneity in VacA, the vacuolating cytotoxin gene of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1997;112:92-9.

Cáncer de páncreas: supervivencia. Bases para una nueva estrategia diagnóstica y terapéutica

Boadas, J.*; Balart, J.**; Capellà, G.***, Lluís, F.***-****, y Farré, A.*-***

*Servicio de Patología Digestiva. **Servicio de Oncología Radioterápica. ***Unidad Temática de Investigación en Patología Pancreática del Fondo de Investigación Sanitaria. Laboratori d'Investigació Gastrointestinal. Institut de Recerca. ****Servicio de Cirugía. Hospital de la «Santa Creu i Sant Pau». Barcelona.

RESUMEN

El mal pronóstico del cáncer de páncreas (CP) motiva con frecuencia una actitud nihilista y consecuentemente un diagnóstico, estadiaje y tratamiento insuficientes.

OBJETIVO: analizar la supervivencia de una serie de pacientes con CP para tratar de mejorar la estrategia diagnóstica y terapéutica.

PACIENTES: estudio retrospectivo de 167 pacientes diagnosticados entre 1987-1993 con confirmación anatomopatológica o evolución clínica compatible con CP. Se evaluó: edad, sexo, intervalo hasta el diagnóstico, pruebas diagnósticas, tamaño y localización, diagnóstico anatomopatológico, número de intervenciones, tipo de cirugía realizada, estadio TNM y supervivencia.

RESULTADOS: edad: 67 ± 12 años, 82 varones y 85 mujeres. Intervalo hasta el diagnóstico: $3 \pm 15,7$ meses. Diagnóstico anatomopatológico: 74,8%. Localización: cabeza, 75%; cuerpo, 13,9%; cola, 7,2%; difuso, 2,4%, y no consta, 1,2%. Tamaño: $4,6 \pm 2$ cm. Estadiaje: estadio I; 25%, estadio II; 20%, estadio III, y 42%, estadio IV. Supervivencia: estadio I, 14 meses; estadio II, 6 meses; estadio III, 4 meses, y estadio IV, 1 mes. Supervivencia global: 3 meses. Índice de operabilidad del 66,5% y de reseccabilidad del 10%; cirugía curativa, 5,5%; derivativa, 81%, y laparotomía exploradora, en un 9%. Tras cirugía un 55% sufrió un cambio de su estadio preoperatorio por otro más avanzado. Mortalidad postoperatoria: 18%. Supervivencia post-cirugía curativa: 80% al año y 20% a los 5 años.

CONCLUSIONES: la mayoría de pacientes fueron diagnosticados tardíamente y consecuentemente pocos pacientes fueron candidatos a cirugía radical. En este contexto deben mejorarse el diagnóstico precoz, el estadiaje preoperatorio y los resultados de la cirugía que debe asociarse a la quimioterapia y/o radioterapia complementaria.

Palabras clave: cáncer de páncreas, diagnóstico precoz, estadio, supervivencia, tratamiento.

Boadas J, Balart J, Capellà G, Lluís F, Farré A. Survival of cancer of the pancreas. Bases for new strategies in diagnosis and therapy. Rev Esp Enferm Dig 2000;92:316-20.

Correspondencia:

ANTONI FARRÉ VILADRICH. Servicio de Patología Digestiva. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Avda. Sant Antoni M.º Clarret, 167. 08025 Barcelona. E-mail: affaré@hsp.satpau.es

Recibido: 11-XI-98.

Aceptado: 24-I-2000.

INTRODUCCIÓN

La incidencia del cáncer de páncreas exocrino (CP) se ha ido incrementando paulatinamente en nuestro medio durante los últimos años, especialmente en la población mayor de 65 años (1, 2), situándose en Catalunya en ocho casos por cada 100.000 habitantes/año (1). Esta tendencia puede deberse, por una lado, a la mejoría y disponibilidad de los actuales métodos diagnósticos, y por otro, al ligero aumento de la incidencia en los grupos de edad más joven (1). En ciertos países de Europa se ha observado una evolución similar a la de nuestro entorno (3).

El CP tiene un pronóstico infausto, con unas tasas de supervivencia global inferiores al 20% al cabo de un año del diagnóstico (4) y una mortalidad global muy similar a la de su incidencia (4, 5). El diagnóstico de este tumor se ha hecho mucho más asquible en los últimos años, aunque desgraciadamente sólo un 8-15% de los pacientes se diagnostican cuando la extensión de la neoplasia permite la resección. En general, la mejoría de los métodos diagnósticos no se ha correspondido con un avance sustancial de la supervivencia de los pacientes (6). Por otro lado, existen pocas series en nuestro país que analicen los factores que pueden influir en la supervivencia de estos pacientes.

El objetivo de este estudio retrospectivo fue el analizar una serie de CP para a continuación poder establecer la supervivencia por estadios a partir del momento del diagnóstico y de esta forma poder detectar en qué situaciones podrían mejorarse la estrategia diagnóstica y las pautas terapéuticas a las que son sometidos estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han revisado retrospectivamente 167 pacientes diagnosticados de CP entre los años 1987 y 1993 en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona. El diagnóstico de CP exocrino se estableció por biopsia y/o citología tras el diagnóstico de una masa pancreática mediante ecografía y/o tomografía axial computerizada (TC) o bien por exploración quirúrgica, acompañada de una evolución clínica compatible con neoplasia pancreática. Se consideró que existía afectación ganglionar si se hallaban adenopatías de más de 1 cm en el territorio pancreático al ser detectadas por los métodos de imagen, incluso aunque no hubiera un diagnóstico histológico

co y/o citológico. Se excluyeron del estudio los tumores quísticos, los de estirpe no epitelial, las neoplasias de vías biliares y los ampulomas, así como las metástasis en el páncreas de tumores de otro origen.

Fueron evaluados: la edad, el sexo, el tiempo transcurrido desde la aparición del primer síntoma hasta el diagnóstico, las pruebas diagnósticas efectuadas, el tamaño y la localización, la existencia de diagnóstico citológico y/o histológico, el número de pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente y el tipo de cirugía realizada. Las variables cuantitativas se expresaron como media \pm desviación estándar.

Por último, también se analizaron los criterios que se siguieron para decidir qué tipo de técnica quirúrgica se utilizó y los que decidieron la no resección quirúrgica del tumor.

Se clasificó a cada individuo en uno de los cuatro estadios de la enfermedad según la clasificación del *American Cancer Joint Committee for Staging of Cancer* (7). Se calculó la supervivencia por estadios en la población estudiada, desde la fecha del diagnóstico hasta el fallecimiento del paciente, y se expresó como el valor de la mediana en meses.

Estos datos fueron analizados con el programa estadístico BMDP. Se determinó la supervivencia por el método de Kaplan-Meier. El análisis univariado de la supervivencia se efectuó mediante el test de Mantel-Cox.

RESULTADOS

La edad media fue de 67 ± 12 años (rango: 34-98 años). Ochenta y dos pacientes eran varones y 85 mujeres. El intervalo de tiempo transcurrido entre el primer síntoma y el diagnóstico fue de $3 \pm 15,7$ meses (rango: 1 semana-2 años). Los síntomas más frecuentes fueron el dolor abdominal asociado a la pérdida de peso seguidos por la ictericia. A 162 pacientes (97%) se les practicó una ecografía abdominal y a 94 (56,3%) una TC abdominal. Se consideró indicada una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) en 53 pacientes (31,7%) y una colangiografía transparietohepática en 22 (13,2%). La angiografía se realizó en 12 pacientes (7,2%).

En un total de 125 pacientes (74,8%) el diagnóstico fue histológico y/o citológico (53 exclusivamente por histología, 51 exclusivamente por citología y 21 por los dos métodos). La técnica preferida para la obtención del material citológico fue la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) dirigida mediante ecografía, realizándose en un total de 54 pacientes (43,2%). El tumor se localizó en la cabeza pancreática en el 75% de los pacientes, en el cuerpo en un 13,9%, en la cola en un 7,2%, difuso en el 2,4% y no constaba su localización en el 1,2%. El tamaño medio del tumor fue de $4,6 \pm 2$ cm (rango: 1-12 cm). Finalmente se clasificaron en estadios y se realizó el análisis univariado de la supervivencia mediana en meses por estadio (tabla I).

Del total de 167 pacientes incluidos, 111 fueron sometidos a una intervención quirúrgica, siendo el índice de operabilidad del 66,5%. El 10% de ellos (11 pacientes) fueron resacados con intención radical, realizándose nueve duodeno-pancreatectomías cefálicas y dos pancreatectomías distales, de los cuales únicamente en seis (5,5%) la cirugía fue curativa, pues tenían unos márgenes de resección negativos. El resto de casos intervenidos fueron considerados como irre-

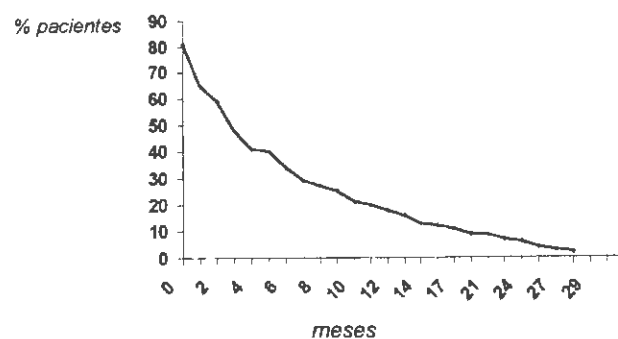
Estadio	N	Supervivencia (meses)
I	22 (13%)	14
II	42 (25%)	6
III	33 (20%)	4
IV	70 (42%)	1

secables, requiriendo una técnica derivativa en 90 (81%), especialmente por ictericia obstructiva, y en 10 (9%) la intervención consistió en una laparotomía exploradora. La mortalidad postoperatoria fue del 18%. Un 9% recibieron quimioterapia coadyuvante durante el postoperatorio y el 3,6% radioterapia.

Una vez descartada la presencia de metástasis a distancia, los motivos para la no realización de una resección con intención curativa fueron: invasión vascular (12,7%), invasión retroperitoneal (11,8%), invasión de la pared gástrica (12,7%), invasión de la pared intestinal (7,8%), afectación ganglionar (24,5%), el tamaño del tumor mayor de 5 cm (6,9%), la edad superior a 75 años (4,9%) y no constaba la causa de no resección en el 7,8%.

Se comparó en los pacientes que fueron sometidos a cirugía el TNM prequirúrgico y el TNM postoperatorio, observándose que el 55% de los pacientes (61/111) fueron reclasificados, siempre en un TNM más avanzado, ya sea por presentar afectación locorregional en un 45% (44/111) o por detectarse metástasis en un 11% (12/111) que no se habían detectado en el estudio preoperatorio.

La supervivencia mediana de todo el grupo fue de 3 meses (Fig. 1). Al analizar si existían diferencias en la supervivencia entre los diferentes estadios se halló que eran significativas entre el estadio I y los estadios II, III y IV ($p < 0,005$), pero no existían diferencias entre la supervivencia de los individuos en estadios II y III ($p = 0,42$) (Fig. 2). La supervivencia mediana de los 11 pacientes sometidos a cirugía con intención radical fue de 12 meses, con una supervivencia al año del 44% y a los 5 años del 9%. La supervivencia mediana de los seis pacientes con cirugía curativa, es decir, con márgenes de resección negativos, fue de 20,6 meses, siendo la supervivencia al año del 80% y a los 5 años del 20%.



HSCSP 1987-1993

FIG. 1.—Supervivencia global del cáncer de páncreas.

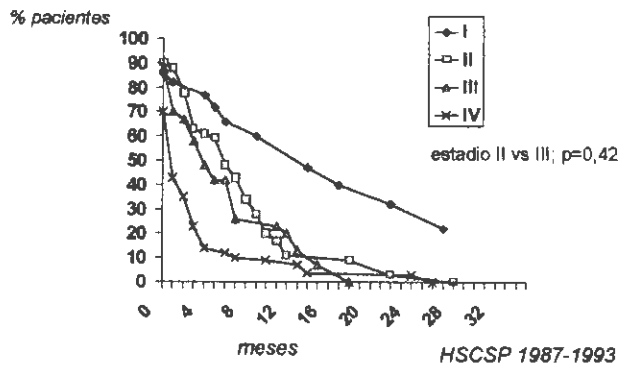


FIG. 2. Supervivencia actuarial (método Kaplan-Meier) según estadio en pacientes con cáncer de páncreas. Las diferencias observadas son estadísticamente significativas excepto entre el estadio II y III.

De los 167 pacientes estudiados, únicamente 28 pacientes sobrevivieron más de 1 año (17%), de los cuales tres de ellos habían sido sometidos a resección con intención curativa; siete pacientes (4,2%) vivieron más de 2 años (dos de ellos fueron sometidos a resección), aunque únicamente un paciente (0,6%) sigue vivo después de 5 años tras cirugía curativa con márgenes de resección libres de tumor.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio confirman que la supervivencia de los pacientes con CP no ha mejorado en los últimos años. Entre los factores que más han podido influir está en primer lugar la dificultad que existe para un diagnóstico precoz al no estar claramente identificada una población de riesgo y a continuación la dificultad de los métodos de imagen para detectar CP en estadios precoces (8). Este hecho puede ser debido a la inespecificidad de los síntomas iniciales del CP (9), a la localización anatómica profunda del páncreas, a la reacción desmoplásica que con frecuencia acompaña al tumor y a la dificultad del diagnóstico diferencial con la pancreatitis crónica (10). No es, pues, de extrañar que exista un porcentaje muy elevado de pacientes diagnosticados en estadios avanzados, un 87% en nuestro estudio, quedando, por tanto, fuera del alcance de la cirugía radical. La supervivencia mediana de los pacientes fue de 3 meses. Sólo un paciente sobrevivió a los 5 años. El estadio del tumor se correlacionó de forma significativa con la supervivencia, excepto en los estadios II y III, entre los cuales no se encontraron diferencias.

Las nuevas técnicas de imagen no han podido reducir el tiempo que transcurre desde el primer síntoma hasta el diagnóstico, ni tampoco han contribuido a mejorar las tasas de supervivencia (8, 11). La incorporación de la laparoscopia preoperatoria podría mejorar la clasificación del estadiaje dado que puede detectar metástasis peritoneales y epiploicas, de 1 ó 2 mm, antes de someter al paciente a una laparotomía; este hallazgo representa en algunas series hasta el 40% de los casos (4, 12). En nuestro estudio se han detectado metástasis durante la cirugía, no diagnosticadas previamente, en un 11% de pacientes y un 55% fueron reclasificados en un estadio más avanzado después de la cirugía. La TAC helicoidal (13) y la ecoendoscopia (14, 15) probablemente ayudarán a precisar mejor el estadiaje prequirúrgico.

Por otro lado, éste y otros estudios no consiguen llegar a un diagnóstico histológico y/o citológico en todos los pacientes. En nuestra serie se confirmó en el 75% de los casos, siendo el resto pacientes diagnosticados de masa pancreática con evolución posterior compatible con CP. En otros registros poblacionales de España la verificación histológica se alcanza únicamente entre el 35 y 55% (10), siendo menor en los grupos de más edad. En series de otros países, la ausencia de diagnóstico histológico oscila entre el 25 y el 60% de los casos (16, 17). El diagnóstico histológico utilizando la PAAF guiada por ecografía puede ver incrementada su contribución si se examina la presencia de mutaciones en determinados oncógenes; las del oncogén *K-ras* están presentes en alrededor de un 60-100% de los CP exocrinos (15, 18-20). Esta determinación puede ser especialmente útil en aquellos casos con citología negativa, sospechosa o con material insuficiente para el diagnóstico (21, 22). En los pacientes candidatos a cirugía radical la indicación de la PAAF está cuestionada por dos razones: a) la dificultad de punción de lesiones pequeñas, con el riesgo de no ser de utilidad diagnóstica, y b) la diseminación a través del trayecto de la aguja (15, 23).

Únicamente se practicaron un 6,5% de intervenciones con finalidad curativa, siendo esta cifra inferior a las de otras series que llegan a un 22% (4, 24, 25) y sólo en seis pacientes (3,5%) la cirugía fue curativa. La supervivencia actuarial a los 5 años de los pacientes tratados con cirugía con intención radical fue del 9%, porcentaje que mejoró hasta un 20% en los pacientes en los cuales la cirugía fue curativa, siendo ambos porcentajes comparables a los de otras series (7, 24-26). El bajo índice de técnicas quirúrgicas exéreticas de la serie es debido, fundamentalmente, al diagnóstico tardío del CP cuyos estadios avanzados impidieron la aplicación de una cirugía con intención radical.

La mortalidad operatoria en la cirugía radical en nuestra serie se eleva al 18%, similar a la de otras series (7, 24). Sin embargo, en los últimos años la mortalidad de la duodeno-pancreatectomía cefálica ha disminuido hasta el 5% en muchos centros (4, 9), hecho atribuible a la limitación de este tipo de intervenciones a un número reducido y especializado de equipos quirúrgicos.

En nuestra serie un 81% de las intervenciones han sido derivativas, siendo recomendable en adelante recurrir a técnicas menos invasivas, especialmente las endoscópicas, para drenar la vía biliar (27). Únicamente los pacientes con obstrucción duodenal serían candidatos a cirugía derivativa (4).

Las causas de recidiva tras cirugía con intención radical son la dificultad para conseguir unos márgenes de resección negativos y la tendencia a la invasión por contigüidad de los tejidos peritumorales, vasos linfáticos y del perineuro (15, 28, 29). Dado que la causa fundamental de la recurrencia es la presencia de células tumorales residuales tras la cirugía radical, el tratamiento citostático complementario podría mejorar la supervivencia de estos pacientes. Según la mayoría de autores, los pobres resultados en el tratamiento del cáncer de páncreas se explican por la dificultad para diagnosticar precozmente la enfermedad (8, 11) y por la escasa aplicación de tratamientos adyuvantes con finalidad pre o postoperatoria, actitud que es resultado de un importante grado de nihilismo más que de la falta de nuevas estrategias terapéuticas. El bajo porcentaje de pacientes tratados con quimio o radio-

terapia de nuestra serie (9%) se explica por la ausencia de un programa de tratamiento adyuvante en el CP en la época en que fueron tratados los pacientes revisados ya que se consideraba como un tratamiento experimental.

En base a lo descrito anteriormente, para tratar de mejorar la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes, en primer lugar, debería mejorarse el diagnóstico precoz. En este sentido, los recientes avances en biología molecular del CP, especialmente la determinación del oncogén *K-ras* en jugo pancreático, jugo duodenal, heces y sangre periférica, abre esperanzas para una posible detección precoz (15, 30-36), especialmente si se consiguen definir nuevos grupos de riesgo, como por ejemplo los pacientes con pancreatitis crónica (37) o con ectasia mucinosa ductal (8), lo cual juntamente con la ayuda de las nuevas técnicas de imagen como la TC helicoidal (13) y la ecoendoscopia (14, 15) es posible que pudiera permitir detectar tumores de menor tamaño aumentando el número de candidatos a cirugía curativa.

En segundo lugar, un exhaustivo estudio del estadiaje preoperatorio del tumor debería ser útil para establecer el tratamiento óptimo en cada paciente, especialmente para poder seleccionar mejor a los que van a ser sometidos a resección. Es necesario también disminuir la mortalidad operatoria.

En tercer lugar, para aumentar la supervivencia es necesario desarrollar y aplicar las nuevas terapias coadyuvantes en los pacientes sometidos a resección para tratar la enfermedad residual, la recidiva local y la enfermedad diseminada microscópica (15). En este sentido, la combinación de 5-fluorouracilo (5-FU) y radioterapia tras la cirugía radical mejora la supervivencia de los pacientes con CP, según las series publicadas en los últimos 10 años (38-40). Más recientemente, el tratamiento preoperatorio con 5-FU y radioterapia en neoplasias potencialmente reseccables se ha analizado por diferentes autores con resultados esperanzadores (29, 41-43). Para mejorar la supervivencia de los pacientes con tumores localizados pero irrecesables deberían establecerse protocolos con diferentes pautas de tratamiento paliativo que intenten controlar la enfermedad locoregional y la enfermedad diseminada microscópica y en algunos casos intentar *a posteriori* la cirugía de rescate (4, 15, 29, 44). El tratamiento con gemcitabina en la enfermedad localmente avanzada y metastásica parece ser efectivo en la mejoría de los síntomas y de la calidad de vida de los pacientes (45). Actualmente se considera que la cirugía en el CP debe formar parte de un programa terapéutico multimodal que incluya la quimiorradioterapia post o preoperatoria.

El diagnóstico precoz, la mejoría de la técnica quirúrgica, la terapia coadyuvante, juntamente con el progreso en el conocimiento de la biología celular y molecular del CP aportan elementos para el desarrollo de nuevas estrategias diagnósticas y nuevos enfoques terapéuticos que permitan aumentar la supervivencia de los pacientes con CP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez V, Borrás JM, Mingot M. Evolución de la mortalidad por cáncer en Cataluña: 1975-1990. *Med Clí (Barc)* 1994;102:606-12.
2. González Martínez J, Truan Alonso N, Turienzo E, Martínez D, Flórez I. Epidemiología del cáncer exocrino de pán-

- creas en el Principado de Asturias 1973-1992. *Rev Esp Enferm Dig* 1995;87:653-7.
3. La Vecchia C, Lucchini F, Negri E, Boyle P, Maisonneuve P, Levi F. Trends of cancer mortality in Europe, 1955-89: digestive sites. *Eur J Cancer* 1992;28:128-235.
4. Warshaw AL, Fernández del Castillo C. Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med* 1992;326:455-65.
5. Farré A. Tumores del páncreas exocrino. En: *Medicina interna, de Ferreras-Rozman*. Barcelona: Doyma; 1995:245-8.
6. Gudjonsson B. Cancer of the pancreas. 50 years of surgery. *Cancer* 1987;60:2284-303.
7. Bearhs OH, Henson DE, Hutter RVP, Myers MH. *Manual for staging of cancer*, 4.ª ed. Philadelphia: P.A. JB Lippincott Co; 1993.
8. Urrutia R, DiMaggio EP. Genetic markers: the key to early diagnosis and improved survival in pancreatic cancer? *Gastroenterology* 1996;110:306-10.
9. Moossa AR, Levin B. The diagnosis of early pancreatic cancer: the University of Chicago experience. *Cancer* 1981;47:1688-97.
10. Porta M, Malats N, Alguacil J, Soler M, Rifà J. La búsqueda de factores de riesgo para el cáncer de páncreas: práctica, paciencia y paradigmas. *Gastroenterol Hepatol* 1997;20:259-73.
11. Niederer C, Grendell JH. Diagnosis of pancreatic carcinoma. Imaging techniques and tumor markers. *Pancreas* 1992;7:66-86.
12. Warshaw AL, Gu Z-Y, Wittenberg J, Waltman AC. Preoperative staging and assessment of resectability of pancreatic cancer. *Arch Surg* 1990;125:230-3.
13. Hoe LV, Baert AL. Pancreatic carcinoma: applications for helical computed tomography. *Endoscopy* 1997;29:539-60.
14. Brugge WR. The role of endoscopic ultrasound in pancreatic disorders. *Int J Pancreatol*;1996;20:1-10.
15. Rosewicz S. Pancreatic carcinoma. *Lancet* 1997;349:485-9.
16. Silverman DT, Schiffman M, Devesa S. Diagnostic certainty in exocrine pancreatic cancer. *J Clin Epidemiol* 1996;49:602.
17. Porta M, Malats N, Piñol JL, Real FX, Rifà J. Relevance of misclassification of disease status in epidemiologic studies of exocrine pancreatic cancer. *J Clin Epidemiol* 1996;49:602-3.
18. Shibata D, Capellà G, Perucho M. Mutational activation of the *K-ras* gene in human pancreatic carcinoma. *Ballières Clin Gastroenterol* 1991;4:151-69.
19. Caldas C, Kern S. *K-ras* mutation and pancreatic adenocarcinoma. *Int J Pancreatol* 1995;18:1-6.
20. Scarpa A, Capelli P, Villanueva A, Zamboni G, Lluís F, Accolla R, et al. Pancreatic cancer in Europe. *Ki-ras* gene mutation pattern shows geographical differences. *Int J Cancer* 1993;57:167-71.
21. Villanueva A, Reyes G, Cuatrecasas M, Martínez A, Erill N, Lerma E, et al. Diagnostic utility of *K-ras* mutations in fine-needle aspirates of pancreatic masses. *Gastroenterology* 1996;19:1587-94.
22. Mora J, Puig P, Boadas J, Urgell E, Montserrat E, Lerma E, et al. *K-ras* gene mutations in the diagnosis of fine-needle aspirates of pancreatic masses: a prospective study using two techniques of different sensitivity. *Clin Chem* 1998;44:2243-8.
23. Rashleigh-Belcher HJC, Rusell RCG, Lees WR. Cutaneous seeding of pancreatic carcinoma by fine-needle aspiration biopsy. *Br J Radiol* 1986;59:182-3.

24. Connolly MM, Dawson PJ, Michelassi F, Moossa AR, Lowenstein F. Survival in 1,001 patients with carcinoma of the pancreas. *Ann Surg* 1987;206:366-73.
25. Baumel H, Huguiet M, Manderscheid JC, Fabre JM, Houry S, Fagot H. Results of resection for cancer of the exocrine pancreas: a study from the French Association of Surgery. *Br J Surg* 1994;81:102-7.
26. Cameron JL, Crist DW, Sitzmann JV, Hruban RH, Boitnott JK, Seidler AJ, et al. Factors influencing survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Am J Surg* 1991;161:120-5.
27. Andersen JR, Sorensen SM, Kruse A, Rokkjaer M, Matzen P. Randomised trial of endoscopic endoprosthesis versus operative bypass in malignant obstructive jaundice. *Gut* 1989;30:1132-5.
28. Andren-Sandberg AA, Backman PL, Andersson R. Results of adjuvant therapy in resected pancreatic cancer. *Int J Pancreatol* 1997;21:31-8.
29. Link KH, Gansauge F, Pillasech J, Beger HG. Multimodal therapies in ductal pancreatic cancer. *Int J Pancreatol* 1997;21:71-83.
30. Lemoine NR, Jain S, Hughes CM, Staddon SL, Maillet B, Hall P, et al. *Ki-ras* oncogen activation in preinvasive pancreatic cancer. *Gastroenterology* 1992;102:230-6.
31. Wakabayashi T, Sawabu N, Watanabe H, Morimoto H, Sugioka G, Takita Y. Detection of *K-ras* point mutation at codon 12 in pure pancreatic juice collected 3 years and 6 months before the clinical diagnosis of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1848-951.
32. Berthélemy P, Bouisson M, Escorrou J, Vaysse N, Rumeau JL, Pradayrol L. Identification of *K-ras* mutations in pancreatic juice in the early diagnosis of pancreatic cancer. *Ann Int Med* 1995;123:188-91.
33. Boadas J, Mora J, Roca M, Cussó X, Puig P, Urgell E, et al. Analysis of the utility of *K-ras* gene mutations in pancreatic juice in the diagnosis of pancreatic cancer. *Pancreas* 1997;15:428.
34. Caldas C, Hahn SA, Hruban RH, Redston MS, Yeo CJ, Kern SE. Detection of *K-ras* mutations in the stool of patients with pancreatic adenocarcinoma and pancreatic ductal hyperplasia. *Cancer Res* 1994;54:3568-73.
35. Tada M, Omata M, Kawai S, Saisho H, Ohto M, Saiki RK, et al. Detection of *ras* gene mutations in pancreatic juice and peripheral blood of patients with pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res* 1993; 53:2472-4.
36. Iguchi H, Sugano K, Fukayama N, Ohkura H, Sadamoto K, Ohkoshi K, et al. Analysis of *Ki-ras* codon 12 mutations in the duodenal juice of patients with pancreatic cancer. *Gastroenterology* 1996;110:221-6.
37. Lowenfelds AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankish PG, Andersen JR, et al and International Pancreatitis Study Group. Pancreatitis and risk of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 1993;328:1433-7.
38. Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985;120:899-903.
39. Foo ML, Gunderson LJ, Nagorney DM, McClarath DC, Van Heerden JA, Robinow JS, et al. Patterns of failure in grossly resected pancreatic ductal adenocarcinoma treated with adjuvant irradiation \pm 5-fluorouracil. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:483-9.
40. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemore KD, Sitzmann JV, Hruban RH, Goodman SN, et al. Pancreatoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas: 201 patients. *Ann Surg* 1995;221:721-33.
41. Rich TA, Evans DB. Preoperative combined modality therapy for pancreatic cancer. *World J Surg* 1997;19:264-9.
42. Staley CA, Lee EJ, Cleary KR, Abbruzzese JL, Fenoglio CJ, Rich TA, et al. Preoperative chemoradiation, pancreaticoduodenectomy, and intraoperative radiation therapy for adenocarcinoma of the pancreatic head. *Am J Surg* 1996;171:118-25.
43. Bramhall SR, Neoptolemos JP. Adjuvant chemotherapy in pancreatic cancer. *Int J Pancreatol* 1997;21:59-63.
44. Weese JL, Nussbaum ML, Paul AR, Engstrom PF, Solin LJ, Kowalyshyn MJ, et al. Increased resectability of locally advanced pancreatic and perianapillary carcinoma with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Int J Pancreatol* 1990;7:177-85.
45. Rothenberg ML, Moore MJ, Cripps MC, Andersen JS, Portenoy RK, Burris HA, et al. A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-FU refractory pancreas cancer. *Ann Oncol* 1996;7:347-53.

Survival of cancer of the pancreas. Bases for new strategies in diagnosis and therapy

Boadas, J.*; Balart, J.**; Capellà, G.***; Lluís, F.*** ****, and Farré, A.* ****

*Digestive Diseases Service. **Radiotherapeutic Oncology Service. ***Pancreatic Disease Research Unit of the Fondo de Investigación Sanitaria, Laboratori d'Investigació Gastrointestinal, Research Institute.

****Surgery Service, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain.

ABSTRACT

OBJECTIVE: the ominous prognosis of pancreatic carcinoma (PC) has led to a nihilistic attitude among physicians, and to the need to develop better tools for diagnosis, staging and treatment. The aim of this study was to analyze a series of patients with PC in order to determine stage-related survival, and to try to improve diagnostic and therapeutic strategies.

METHODS: this was a retrospective study of 167 patients diagnosed from 1987 to 1993. The diagnosis was based on cytological pathology findings or on a clinical course compatible with PC. TNM stage and survival were calculated. We also analyzed age, sex, time elapsed until diagnosis, diagnostic tests, size and location, cytologic pathology confirmation, number of patients undergoing surgery, and procedures used.

RESULTS: age: 67 ± 12 years, 82 men and 85 women. Time elapsed until diagnosis: 3 ± 15.7 months. Pathologic diagnosis: 74.8%. Location: head 75%, body 13.9%, tail 7.2%, diffuse 2.4%, not reported 1.2%. Size: 4.6 ± 2 cm. TNM staging: stage I 13%; stage II 25%; stage III 20%; stage IV 42%. Stage-related survival: stage I 14 months; stage II 6 months; stage III 4 months; stage IV 1 month. Total survival: 3 months. Surgery was done in 66.5% and resection in 10%; curative surgery in 6.5%; bypass in 81% and diagnostic laparotomy in 9%. In 55% of the patients surgery revealed a higher stage of disease than had been diagnosed preoperatively. Postoperative mortality was 18%. Survival at 1 and 5 years after curative surgery was 80% and 20%, respectively.

CONCLUSIONS: diagnosis was made at a late stage in many patients. Few patients were candidates for radical surgery. Early diagnosis, preoperative staging and postoperative management should be improved in these patients, and surgery should be associated with complementary chemotherapy and/or radiotherapy.

Key words: pancreatic carcinoma, early diagnosis, stage, survival, treatment.

Boadas J, Balart J, Capellà G, Lluís F, Farré A. Survival of cancer of the pancreas. Bases for new strategies in diagnosis and therapy. *Rev Esp Enferm Dig* 2000;92:321-5.

Correspondence:

ANTONI FARRÉ VILADRICH. Servicio de Patología Digestiva. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Avda. Sant Antoni M.³ Claret, 167. 08025 Barcelona. E-mail: affarè@hsp.satpau.es

Received: 11-XI-98.

Accepted: 24-I-00.

INTRODUCTION

The incidence of exocrine pancreatic cancer (PC) in Spain has increased in recent years, particularly in the over-65 age group (1, 2). The incidence in Catalunya is around 8 cases per 100,000 inhabitants/year (1). This trend may be due to the improvements in and wider availability of modern diagnostic techniques, and also to the increased incidence in the younger population (1). Other European countries have observed a similar trend (3).

Pancreatic cancer has an ominous prognosis, with a survival rate below 20% within 1 year of diagnosis (4); global mortality is similar to the incidence (4, 5). Although diagnostic techniques for this tumor has improved in recent years, only 8-15% of all patients are diagnosed at a resectable stage of their disease. In general, the improvement in diagnostic tests has not correlated with advances in survival (6). Unfortunately, in Spain few reports have analyzed the factors which might influence survival.

The aim of this retrospective study was to analyze a series of patients with PC in order to determine the stage-related survival and to try to improve diagnostic and therapeutic management.

METHODS

This retrospective study included 167 patients diagnosed between 1987 and 1993 at the Hospital de la Santa Creu i Sant Pau in Barcelona. Diagnosis of PC was based on cytological pathology confirmation after diagnosis of a pancreatic mass by ultrasonography and/or CT scan, by surgical exploration, and finally by a clinical course compatible with the disease. Lymphatic involvement was considered when lymph nodes in the pancreatic area greater than 1 cm in diameter were detected by imaging techniques, even if there was no histologic and/or pathologic confirmation. Cystic tumors, nonepithelial tumors, biliary tract malignancies, ampullomas and pancreatic metastases from tumors of another origin were excluded.

Age, sex, time elapsed until diagnosis, diagnostic tests, size and location of the tumor, pathologic confirmation, number of patients who underwent surgery, surgical procedures and resection criteria were all analyzed. Quantitative variables were expressed as the mean \pm standard deviation.

TNM staging according to the American Cancer Joint Committee for Staging of Cancer (7) was also used. Stage-related survival was calculated from the date of diagnosis until death, and was expressed as the median in months.

Statistical analysis was done with the BMPD program. Survival was calculated with the Kaplan-Meyer method, and univariate analysis of survival was done with the Mantel-Cox test.

RESULTS

Mean age in the present series was 67 ± 12 years (range: 34-98 years). Eighty-two patients were men and 85 were women. The mean time elapsed until diagnosis was 3 ± 15.7 months (range: 1 week-2 years). The most frequent symptoms were abdominal pain and weight loss, followed by jaundice. A total of 162 (97%) ultrasonographic studies and 94 (56.3%) CT scans were performed. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography was performed in 53 (31.7%) patients, and percutaneous cholangiography was considered indicated in 22 (13.2%) patients. Angiography was performed in 12 patients (7.2%).

Cytological pathology confirmation of PC was obtained in 125 (74.8%) patients using biopsy, cytology, or both, in 53, 51 and 21 patients respectively. Fine needle aspiration (FNA) of pancreatic masses under ultrasonographic guidance was the most frequently used technique, and was done in 54 patients (43%).

Surgery was performed in 111 (66.5%) patients and pancreatic resection in 11 (10%) (9 Whipple procedures and 2 distal pancreatectomies). Curative surgery with negative resection limits was achieved in only 6 (5.5%) patients. Surgical bypass was performed in 90 (81%) patients, mainly for obstructive jaundice, and diagnostic laparotomy was indicated in 10 (9%) patients. Postoperative mortality was 18%. Coadjuvant chemotherapy was given in 9% of the patients, and radiotherapy in 3.6%.

The criteria for not attempting curative surgical resection, after excluding patients with distant metastasis, were: vascular involvement (12.7%), retroperitoneal invasion (11.8%), gastric (12.7%) or intestinal wall (7.8%) invasion, lymphatic involvement (24.5%), tumor greater than 5 cm (6.9%), age over 75 years (4.9%) and unknown criteria (7.8%).

In 55% (61/111) patients the preoperative TNM stage was modified and increased after surgery as a result of locoregional invasion in 45% (44/111) and the presence of previously undetected metastases in 11% (12/111). One and five-year survival rates after curative surgery were 80% and 20% respectively

The results of TNM staging in this series was: stage I, 13%; stage II, 25%; stage III, 20%; stage IV, 42% (table I). Stage-related survival was: stage I, 14 months; stage II, 6 months; stage III, 4 months; stage IV, 1 month. Median survival was 3 months (Fig. 1). A significant difference in survival was observed between stage I and stages II, III and IV (p < 0.005). However, no differences in survival were observed between stages II and III (p = 0.42) (Fig. 2). The median survival ra-

Stage	n	Survival (months)
I	22 (13%)	14
II	42 (25%)	6
III	33 (20%)	4
IV	70 (42%)	1

te of the 11 patients who underwent radical surgery was 12 months, with 1 and 5-year survival rates of 44% and 9% respectively. Median survival in the 6 patients who underwent curative surgery with negative resection limits was 20.6 months, with an 80% survival rate at 1 year and 20% at 5 years.

Of a total of 167 patients included in the study, only 28 survived more than 1 year (17%). Curative resection was attempted in only 3 of these patients. Seven patients (4.2%) survived more than 2 years (2 of them after curative resection). Only 1 patient was alive (0.6%) at 5-year follow-up; in this case curative resection was performed with negative resection limits.

DISCUSSION

The results of this retrospective study confirmed that survival of patients with PC has not improved in recent years. The main factors that may account for these results appear to be the difficulties in identifying the risk population for early diagnosis, and difficulties with current imaging tests used to detect early stages of the disease (8). The unspecificity of early symptoms (9), the deep anatomic location of the pancreas, the desmoplastic reaction around the tumor and difficulties in the differential diagnosis with chronic pancreatitis, may account for this (10). Therefore it is not surprising that many patients are diagnosed in advanced stages (87% in our study), by which time the disease is not resectable. Median survival in these patients was 3 months, and only 1 patient was alive after 5 years. Tumor stage correlated significantly with survival, but there were no differences in survival between stages II and III.

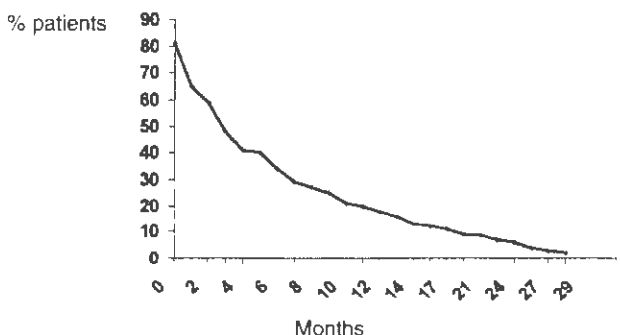


FIG. 1. Global survival of patients with pancreatic cancer.

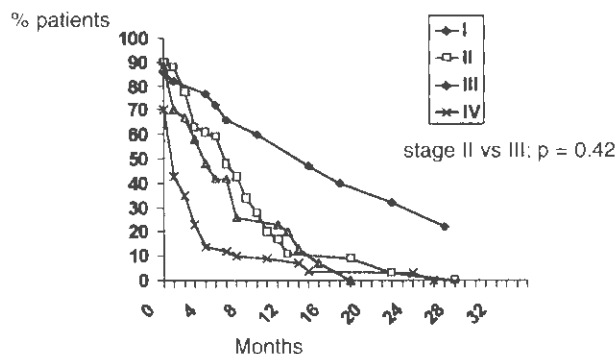


FIG. 2. —Survival in patients with pancreatic cancer: actuarial survival (Kaplan-Meier method). Statistically significant differences between stages I and II, III and IV.

Neither the time elapsed from the first symptom to diagnosis nor survival have improved with the new imaging techniques (8, 11). Preoperative laparoscopy could improve the staging given that it may detect peritoneal and epiploic metastasis measuring 1 or 2 mm in 40% of cases before laparotomy (4, 12). In the present study surgery revealed previously undiagnosed metastasis in 11% of the patients, and 55% of the patients were reclassified after surgery in a more advanced stage. Helical CT (13) and endoscopic ultrasonography (14, 15) should improve preoperative staging.

Neither the present study nor previously published reports provided a cytologic pathology diagnosis in all patients. We confirmed 75% of the cases with pathology studies; the remaining patients had a pancreatic mass and a clinical course compatible with disseminated PC. In other epidemiological studies conducted in Spain, pathologic confirmation was available only for 35-55% of the patients (10), and was less frequently used in the elderly. In series from other countries, a pathologic diagnosis was not available for 25-60% of the patients (16, 17). The diagnostic accuracy of cytological analysis obtained by FNA guided by ultrasonography might be improved with the analysis of oncogenes such as the K-ras gene mutation, which has an incidence of 60-100% in PC (15, 18-20). Molecular analysis aided the diagnosis mainly when seemingly healthy duct cells, suspicious cells or insufficient material was reported (21, 22). In firm candidates for surgical resection, FNA was controversial for two reasons: a) technical difficulties and low accuracy for small tumors, and b) the risk of seeding via the needle tract (15, 23).

Resection with curative intent was performed in 6.5% of our patients; this figure contrasts with series in which approximately 22% of the patients who underwent laparotomy were found to have resectable disease (4, 24, 25). However, surgery was curative only in 6 patients (3.5%). The 5-year survival rate after resection with curative intent was 9%, and this improved to 20% in patients with negative margins, a figure similar to other series (7, 24-26). The high number of patients in advanced stages of the disease at the time of diagnosis explains the low rate of resections with curative intent in this series.

The perioperative mortality rate for pancreaticoduodenectomy was 18%. Similar results were reported for other series (7, 24). However, major referral centers (where resective sur-

gery can be assumed to have been performed by highly specialized and experienced surgical teams) have recently reported perioperative mortality rates of 5% (4, 9).

Bypass surgery was indicated in 81% of the operations. We presently recommend noninvasive techniques such as endoscopic stenting for malignant obstructive jaundice in unresectable PC (27). Patients with duodenal obstruction are good candidates for palliative bypass surgery (4).

The causes of recurrence after surgery with curative intent were positive margins and the high rate of local spread to adjacent tissues, lymph nodes and the perineurial sheath (15, 28, 29). Chemotherapy may improve survival of patients with locally residual disease after surgery. Poor patient survival rates in PC are linked to difficulties in early diagnosis (8, 11) and the infrequent use of adjuvant therapy before and after surgery because of widespread medical nihilism, and also because of its limited effectiveness (although new therapeutic strategies have recently become available). In our series only 9% of the patients were treated with radiation therapy or chemotherapy, as no specific program of adjuvant therapy had been introduced in our center at the time of the study.

The first thing needed to achieve our goal of improving survival and quality of life for PC patients is earlier diagnosis. Recent advances in the molecular biology of PC, such as the detection of K-ras gene mutations in pancreatic juice, duodenal juice, stools and peripheral blood, are promising (15, 30-36), particularly if risk groups such as patients with chronic pancreatitis (37) or mucinous ductal ectasia (8) can be defined. The use of new imaging techniques such as helical CT (13) and endoscopic ultrasonography (14, 15) can improve the detection of resectable small tumors.

Secondly, better pretreatment staging would identify the best treatment for each patient, avoid unnecessary surgical procedures and identify the patients with localized disease who may benefit from resection and adjuvant therapy after surgery. Perioperative mortality would then decrease.

Thirdly, local residual disease and local tumor recurrence after surgery should be treated (15). As has been reported during the last 10 years, the combination modality of radiation therapy and 5-fluorouracil (5-FU) has improved survival in patients with PC (38-40). Preoperative radiation and chemotherapy with 5-FU in patients with a potentially resectable neoplasm have recently been used with promising results (29, 41-43). New palliative treatments should be tested with chemoradiation therapy for unresectable localized and microscopically disseminated PC, in order to improve survival and to increase the number of candidates for curative surgery (4, 15, 29, 44). Despite a low objective response rate, gemcitabine produces significant clinical benefits as shown by an improved quality of life and control of symptoms in both locally advanced nonmetastatic and metastatic disease (45). At present, multimodal therapy is recommended, including pre- and postoperative chemoradiation therapy.

Improvements in early diagnosis, surgical techniques and adjuvant therapy together with advances in cellular and molecular biology should lead to the development, in the near future, of new diagnostic and therapeutic strategies capable of improving survival in patients with pancreatic cancer.

REFERENCES

1. Sánchez V, Borrás JM, Mingot M. Evolución de la mortalidad por cáncer en Cataluña: 1975-1990. *Med Clín (Barc)* 1994;102:606-12.
2. González Martínez J, Truan Alonso N, Turienzo E, Martínez D, Flórez L. Epidemiología del cáncer exocrino de páncreas en el Principado de Asturias 1973-1992. *Rev Esp Enf Digest* 1995;87:653-7.
3. La Vecchia C, Lucchini F, Negri E, Boyle P, Maisonneuve P, Levi F. Trends of cancer mortality in Europe, 1955-89: digestive sites. *Eur J Cancer* 1992;28:128-235.
4. Warshaw AL, Fernández del Castillo C. Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med* 1992;326:455-65.
5. Farré A. Tumores del páncreas exocrino. En: *Medicina interna, de Farreras-Rozman*. Barcelona: Doyma; 1995:245-8.
6. Gudjonsson B. Cancer of the pancreas. 50 years of surgery. *Cancer* 1987;60:2284-303.
7. Bearhs OH, Henson DE, Hutter RVP, Myers MH. *Manual for staging of cancer*, 4.th ed. Philadelphia: PÁ, JB Lippincott Co; 1993.
8. Urrutia R, DiMagna EP. Genetic markers: the key to early diagnosis and improved survival in pancreatic cancer? *Gastroenterology* 1996;110:306-10.
9. Moossa AR, Levin B. The diagnosis of early pancreatic cancer: the University of Chicago experience. *Cancer* 1981;47:1688-97.
10. Porta M, Malats N, Aiguacil J, Soler M, Rifà J. La búsqueda de factores de riesgo para el cáncer de páncreas: práctica, paciencia y paradigmas. *Gastroenterol Hepatol* 1997;20:259-73.
11. Niederau C, Grendell JH. Diagnosis of pancreatic carcinoma. Imaging techniques and tumor markers. *Pancreas* 1992;7:66-86.
12. Warshaw AL, Gu Z-Y, Wittenberg J, Waltman AC. Preoperative staging and assessment of resectability of pancreatic cancer. *Arch Surg* 1990;125:230-3.
13. Hoe LV, Baert AL. Pancreatic carcinoma: applications for helical computed tomography. *Endoscopy* 1997;29:539-60.
14. Brugge WR. The role of endoscopic ultrasound in pancreatic disorders. *Int J Pancreatol*;1996;20:1-10.
15. Rosewicz S. Pancreatic carcinoma. *Lancet* 1997; 349:485-9.
16. Silverman DT, Schiffman M, Devesa S. Diagnostic certainty in exocrine pancreatic cancer. *J Clin Epidemiol* 1996;49:602.
17. Porta M, Malats N, Piñol JL, Real FX, Rifà J. Relevance of misclassification of disease status in epidemiologic studies of exocrine pancreatic cancer. *J Clin Epidemiol* 1996;49:602-3.
18. Shibata D, Capellà G, Perucho M. Mutational activation of the K-ras gene in human pancreatic carcinoma. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1991;4:151-69.
19. Caidas C, Kern S. K-ras mutation and pancreatic adenocarcinoma. *Int J Pancreatol* 1995;18:1-6.
20. Scarpa A, Capelli P, Villanueva A, Zamboni G, Lluís F, Accolla R, et al. Pancreatic cancer in Europe. Ki-ras gene mutation pattern shows geographical differences. *Int J Cancer* 1993;57:167-71.
21. Villanueva A, Reyes G, Cuatrecasas M, Martínez A, Erill N, Lerma E, et al. Diagnostic utility of K-ras mutations in fine-needle aspirates of pancreatic masses. *Gastroenterology* 1996;19:1587-94.
22. Mora J, Puig P, Boadas J, Urgell E, Montserrat E, Lerma E, et al. K-ras gene mutations in the diagnosis of fine-needle aspirates of pancreatic masses: a prospective study using two techniques of different sensitivity. *Clin Chem* 1998; 44:2243-8.
23. Rashleigh-Belcher HJC, Russell RCG, Lees WR. Cutaneous seeding of pancreatic carcinoma by fine-needle aspiration biopsy. *Br J Radiol* 1986;59:182-3.
24. Connolly MM, Dawson PJ, Michelassi F, Moossa AR, Lowenstein F. Survival in 1,001 patients with carcinoma of the pancreas. *Ann Surg* 1987;206:366-73.
25. Baumel H, Huguier M, Manderscheid JC, Fabre JM, Houry S, Fagot H. Results of resection for cancer of the exocrine pancreas: a study from the French Association of Surgery. *Br J Surg* 1994;81:102-7.
26. Cameron JL, Crist DW, Sitzmann JV, Hruban RH, Boitnott JK, Seidler AJ, Coleman JAJ. Factors influencing survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Am J Surg* 1991;161:120-5.
27. Andersen JR, Sorensen SM, Kruse A, Rokkjaer M, Matzen P. Randomised trial of endoscopic endoprosthesis versus operative bypass in malignant obstructive jaundice. *Gut* 1989;30:1132-5.
28. Andren-Sandberg AA, Backman PL, Andersson R. Results of adjuvant therapy in resected pancreatic cancer. *Int J Pancreatol* 1997;21:31-8.
29. Link KH, Gansauge F, Pillasch J, Beger HG. Multimodal therapies in ductal pancreatic cancer. *Int J Pancreatol* 1997;21:71-83.
30. Lemoine NR, Jain S, Hughes CM, Staddon SL, Maillet B, Hall P, Klöppel G. Ki-ras oncogen activation in preinvasive pancreatic cancer. *Gastroenterology* 1992;102:230-6.
31. Wakabayashi T, Sawabu N, Watanabe H, Morimoto H, Sugioka G, Takita Y. Detection of K-ras point mutation at codon 12 in pure pancreatic juice collected 3 years and 6 months before the clinical diagnosis of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1848-951.
32. Berthélemy P, Bouisson M, Escorrou J, Vaysse N, Rumeau JL, Pradayrol L. Identification of K-ras mutations in pancreatic juice in the early diagnosis of pancreatic cancer. *Ann Int Med* 1995;123:188-91.
33. Boadas J, Mora J, Roca M, Cussó X, Puig P, Urgell E, et al. Analysis of the utility of K-ras gene mutations in pancreatic juice in the diagnosis of pancreatic cancer. *Pancreas* 1997;15:428.
34. Caidas C, Hahn SA, Hruban RH, Redston MS, Yeo CJ, Kern SE. Detection of K-ras mutations in the stool of patients with pancreatic adenocarcinoma and pancreatic ductal hyperplasia. *Cancer Res* 1994;54:3568-73.
35. Tada M, Omata M, Kawai S, Saisho H, Ohto M, Saiki RK, Sninsky JJ. Detection of ras gene mutations in pancreatic juice and peripheral blood of patients with pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res* 1993; 53:2472-4.
36. Iguchi H, Sugano K, Fukayama N, Ohkura H, Sadamoto K, Ohkoshi K, et al. Analysis of Ki-ras codon 12 mutations in the duodenal juice of patients with pancreatic cancer. *Gastroenterology* 1996;110:221-6.
37. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankish PG, Andersen JR, et al and International Pancreatitis Study Group. Pancreatitis and risk of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 1993;328:1433-7.
38. Kalsner MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985;120:899-903.

39. Foo ML, Gunderson LL, Nagorney DM, McFarath DC, Van Heerden JA, Robinow JS, et al. Patterns of failure in grossly resected pancreatic ductal adenocarcinoma treated with adjuvant irradiation + 5-fluorouracil. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:483-9.
40. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemore KD, Sitzmann JV, Hruban RH, Goodman SN, et al. Pancreatoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas: 201 patients. *Ann Surg* 1995;221:721-33.
41. Rich TA, Evans DB. Preoperative combined modality therapy for pancreatic cancer. *World J Surg* 1997;19:264-9.
42. Staley CA, Lee EJ, Clearly KR, Abbruzzese JL, Fenoglio CJ, Rich TA, Evans DB. Preoperative chemoradiation, pancreatoduodenectomy, and intraoperative radiation therapy for adenocarcinoma of the pancreatic head. *Am J Surg* 1996; 171:118-25.
43. Bramhall SR, Neoptolemos JP. Adjuvant chemotherapy in pancreatic cancer. *Int J Pancreatol* 1997;21:59-63.
44. Weese JL, Nussbaum ML, Paul AR, Engstrom PF, Solin LJ, Kowalyshyn MJ, Hoffman JP. Increased resectability of locally advanced pancreatic and perianillary carcinoma with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Int J Pancreatol* 1990;7:177-85.
45. Rothenberg ML, Moore MJ, Cripps MC, Andersen JS, Portenoy RK, Burris HA, et al. A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-FU refractory pancreas cancer. *Ann Oncol* 1996;7:347-53.

Cáncer de colon perforado. Evolución y pronóstico

Alcobendas, F.*; Jorba, R.*; Poves, I.*; Busquets, J.*; Engel, A.**; y Jaurrieta, E.*

*Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital Príncipes de España. Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. **Institut für Tropen Hygiene und Öffentliches Gesundheitswesen. Rupercht-Karls-Universität, Heidelberg, Germany.

RESUMEN

OBJETIVO: analizar si el cáncer de colon perforado debe ser considerado como de peor pronóstico entre los casos que requieren cirugía urgente. Estudio retrospectivo.

PACIENTES: se revisan 91 resecciones primarias por cáncer de colon en urgencias, de las que 22 fueron por perforación (cuatro Dukes A, 10 Dukes B y ocho Dukes C) y 69 por oclusión (tres Dukes A, 30 Dukes B y 44 Dukes C). Como comparación orientativa se incluyen 112 resecciones programadas (68 Dukes B y 44 Dukes C) practicadas durante el mismo período de tiempo.

RESULTADOS: excluidos los siete casos Dukes A en los que no se han observado fallecimientos ni recidivas durante el período de seguimiento (mínimo de seis meses y máximo de 90), en los 84 pacientes urgentes restantes, 38 han presentado progresión de la enfermedad (13 recidiva local, 17 metástasis hepáticas, cuatro pulmonares, tres peritoneales y una metástasis ósea). Han fallecido 26 (seis perforados y 20 ocluidos). No se han observado diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de recidivas locales y metástasis hepáticas ni en la probabilidad de supervivencia entre los casos ocluidos y los perforados.

CONCLUSIONES: estos resultados no dan soporte a la opinión clásica de que el cáncer de colon perforado constituye un grupo de peor pronóstico entre los cánceres que requieren tratamiento quirúrgico urgente.

Palabras clave: cáncer de colon, cirugía urgente del colon, perforación y oclusión.

Alcobendas F, Jorba R, Poves I, Busquets J, Engel A, Jaurrieta E. Perforated colonic cancer. Evolution and prognosis. *Rev Esp Enferm Dig* 2000;92:326-9.

INTRODUCCIÓN

Se acepta que el cáncer de colon que requiere tratamiento quirúrgico urgente por perforación u oclusión tiene peor pro-

gnóstico que el intervenido de forma electiva (1-5). Esto no es sólo debido a la mayor mortalidad operatoria ni a que en estos casos se dé una mayor frecuencia de estadios avanzados, sino que también se especula con algún tipo de malignidad intrínseca en los cánceres que se presentan con estas complicaciones (6, 7).

Sin embargo, cuando la supervivencia de los pacientes se compara entre grupos formados por el mismo estadio o grado de extensión de la enfermedad, los resultados no son uniformes. Algunos autores no han observado diferencias estadísticamente significativas entre la supervivencia de los casos intervenidos de urgencia y los programados (8-10).

La necesidad de tratamiento quirúrgico urgente y la inevitable mayor mortalidad operatoria hacen que el cáncer de colon perforado sea considerado como el peor de los casos y motiva su inclusión en programas de tratamiento complementario independientemente del estadio en que se presente.

En este trabajo se analiza la evolución, en cuanto a recidivas locales metástasis y supervivencia, de un grupo de pacientes intervenidos por perforación de un cáncer de colon a los que se practicó una exéresis primaria, comparándolos con el resto de los casos intervenidos de urgencia que presentaban una oclusión. Se pretende comprobar si, en efecto, dentro de los casos urgentes los cánceres perforados constituyen un grupo de peor pronóstico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudian los casos sometidos a una extirpación primaria radical (al menos desde un punto de vista macroscópico), por lo que se excluyen los pacientes con enfermedad diseminada macroscópica, las exéresis diferidas (indicación táctica excepcional en nuestro ambiente) y los fallecidos en el postoperatorio.

En el período de tiempo comprendido entre enero de 1987 y junio de 1995 podemos incluir 91 exéresis primarias de un cáncer de colon, ya sea por perforación (22 casos) o por oclusión (69 casos). Las características de los pacientes en cuanto a sexo, edad, localización del tumor y tipo de anastomosis se exponen en la tabla I.

La distribución por síndromes y estadio de Dukes no muestra una diferencia estadísticamente significativa en la proporción de casos Dukes B y Dukes C entre la perforación y la oclusión (tabla II).

Correspondencia:

F. ALCOBENDAS. Servicio de Cirugía General y Digestiva. Planta 6.º Hospital de Bellvitge. Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Recibido: 6-III-98.

Aceptado: 9-VI-98.

Hombre	Mujer	Edad	Localización		Tipo de intervención	
			Derecho	Izquierdo	Un tiempo	Hartmann

Distribución de los pacientes urgentes según sexo, edad, localización del tumor e intervención practicada (exéresis y anastomosis en un tiempo o anastomosis diferida).

Durante el período de seguimiento (mínimo de 6 y máximo de 90 meses) no se han detectado recidivas ni fallecimientos en los casos Dukes A, por lo que estos pacientes han sido excluidos de la serie. El análisis se refiere, pues, a 84 casos, 18 con perforación y 66 con oclusión.

Para una comparación adicional y orientativa las curvas de supervivencia incluyen una serie sincrónica de 112 pacientes sometidos a cirugía electiva en el mismo periodo de tiempo (68 Dukes B y 44 Dukes C).

Metodología estadística

Los pacientes fallecidos por una causa ajena a la enfermedad neoplásica y aquellos cuyo control se ha perdido han sido considerados vivos hasta el momento de la última observación siempre que llevaran un mínimo de 6 meses de seguimiento clínico (11). Las curvas de supervivencia se han calculado empleando un método actuarial (12) y la comparación entre ellas por aplicación de la prueba *log-rank* (13).

RESULTADOS

Recidivas y metástasis

De los 84 intervenidos de urgencia han presentado progresión de la enfermedad 38: 17 metástasis hepáticas, 13 recidiva local, cuatro pulmonar, tres diseminación peritoneal y una ósea.

Estadio	N.º de casos	Perforación	Oclusión
Dukes A	7	4	3
Dukes B*	40	10	30
Dukes C*	44	8	36
Total	91	22	69

Casística según la forma de presentación clínica y el estadio de Dukes. *La diferencia entre el número de casos Dukes B y Dukes C en la perforación y la oclusión no es estadísticamente significativa.

	N.º de casos	Perforación (n = 18)*	Oclusión (n = 66)*
Hígado**	17	4 (2 Dukes B, 2 Dukes C)	13 (4 Dukes B, 9 Dukes C)
Local**	13	4 (2 Dukes B, 2 Dukes C)	9 (2 Dukes B, 7 Dukes C)
Pulmón	4		4 (2 Dukes B, 2 Dukes C)
Peritoneal	3		3 (1 Dukes B, 2 Dukes C)
Huesos	1		1 (1 Dukes C)

*Excluidos los Dukes A. **Diferencias entre perforación y oclusión estadísticamente no significativas.

La distribución por frecuencias de las recidivas más significativas desde el punto de vista clínico (hepática y local) se muestra en la tabla III. Destaca la ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre los casos intervenidos por perforación y oclusión.

Supervivencia

Durante el seguimiento se han observado seis fallecimientos en los 18 casos perforados frente a 20 en los 66 ocluidos. La diferencia entre la probabilidad de supervivencia de estos pacientes no es estadísticamente significativa. Por otra parte, la supervivencia de los 112 enfermos programados (18 fallecidos) es significativamente superior a la de los pacientes urgentes ($p < 0,01$) (Fig. 1).

DISCUSIÓN

En la última década asistimos a una progresiva defensa de la exéresis primaria del cáncer de colon complicado frente a

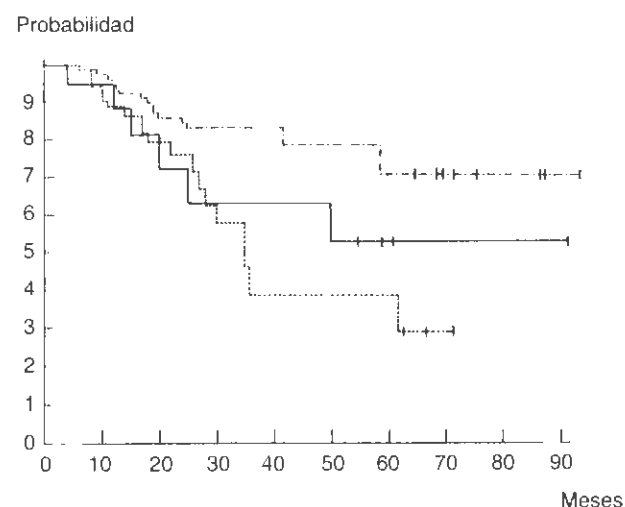


FIG. 1. Supervivencia actuarial y log-rank test. Perforados: O 6 (18), E 7,21, O:E 0,83. Ocluidos: O 20 (66), E 18,79, O:E 1,06; $p > 0,10$. Programados: O 18 (112), E 26,65, O:E 0,68; $p < 0,01$.

la colostomía lateral y extirpación diferida. La exéresis primaria se practica por necesidad en el cáncer perforado, pero la indicación en las formas oclusivas se mantiene sobre el supuesto de que los pacientes extirpados en el primer tiempo quirúrgico tienen una supervivencia superior (14). Este principio tiene una base más intuitiva que fáctica, ya que la relación existente entre la extirpación primaria del cáncer y el beneficio oncológico no ha podido ser demostrada en ensayos multicéntricos prospectivos randomizados (por las dificultades metodológicas que se presentaron) (15) ni confirmada en revisiones retrospectivas (1, 16).

Es probable que la tendencia actual a extirpar el cáncer en la primera intervención se deba más al desarrollo de técnicas de anastomosis en el mismo acto quirúrgico (colectomía subtotal-lavado anterógrado peroperatorio) con las que, en las formas oclusivas, se soluciona el caso con una sola intervención y con una mortalidad semejante a la cirugía programada. En nuestro Servicio el protocolo de tratamiento quirúrgico de la patología urgente del colon tiene como objetivo la exéresis primaria y la anastomosis en un tiempo cuando es técnicamente factible (17).

En el análisis de nuestra casuística no se discute el hipotético beneficio oncológico que puede tener la exéresis primaria del cáncer, ya que la extirpación del foco séptico es prioritaria en el tratamiento de la peritonitis por perforación (18). La mayor mortalidad operatoria, como factor adicional de mal pronóstico, es una consecuencia aún inevitable de la sepsis de origen abdominal (19).

Con respecto a la evolución a largo plazo, la perforación del cáncer de colon no siempre se ha revelado como un factor de valor pronóstico independiente. Steinberg et al (20) encuentran influencia en el intervalo libre de enfermedad, pero no en la supervivencia. No obstante, la escasa incidencia de perforaciones en su serie global (2,5%) y una frecuencia de recidivas del 57% (frente a un 34% en cirugía electiva) motivan que estos autores sugieran que los pacientes intervenidos por cáncer perforado no sean contabilizados en los protocolos de tratamiento oncológico complementario reservados para la cirugía radical o potencialmente curativa. Por otra parte, Moertel et al han comunicado resultados opuestos entre sí respecto del valor pronóstico de la perforación (21, 22).

Welch y Donalson (23) han observado una supervivencia del 35% a los 5 años en los carcinomas perforados, dato que comparado con un 40% en los ocluidos y un 54% en los programados motiva una defensa de la extirpación primaria y una postura optimista con respecto al pronóstico de la perforación del cáncer de colon.

En una línea semejante a la nuestra, Runkel et al (7) presentan una casuística en la que la supervivencia de 11 cánceres perforados y la de 31 ocluidos es prácticamente idéntica. Por otra parte, la supervivencia a los 5 años de 34 pacientes perforados comunicada por Willet et al (24) es superior (44%) a la de los 77 ocluidos (31%) y ambas son inferiores al 59% obtenido tras la cirugía electiva. La incidencia de recidiva local (44% en la perforación y 42% en la oclusión) y metástasis (44% en ambas) registrada en esta serie es muy similar y claramente superior a la observada en cirugía electiva (recidiva local, 14%, y metástasis, 21%).

En nuestra casuística la supervivencia de los 18 enfermos intervenidos por perforación se estabiliza en un 50% a partir de los 50 meses y la diferencia entre éstos y los ocluidos (30% a los 60 meses) no es estadísticamente significativa. Aun así, la comparación pronóstica entre los casos urgentes y los programados (supervivencia, 70%) no nos permite compartir el optimismo de los autores citados más arriba (23).

Se supone que la perforación de un cáncer de colon comporta el riesgo de implantación de células neoplásicas en la cavidad peritoneal. Sin embargo, la diseminación de las células neoplásicas es el resultado de un proceso complejo y altamente selectivo en el que influyen factores que dependen no sólo del huésped, sino también de la naturaleza intrínseca de las células tumorales (25).

Sugarbaker (26) ha comparado el proceso de metastatización con las competiciones de décathlon, en las que los atletas deben superar una serie de pruebas antes de pasar a la siguiente. No todas las células son capaces de sobrevivir al trauma de la separación del tumor original y la sola presencia de células circulantes en la sangre periférica o su caída en el peritoneo (que además será lavado con profusión) no implica necesariamente la formación de metástasis (27).

En nuestra experiencia la ausencia de diferencias estadísticamente significativas, tanto en la supervivencia como en la aparición de recidivas locales y metástasis, entre dos grupos de pacientes comparables (unos intervenidos por perforación y otros por oclusión) no da soporte a la opinión de que el cáncer perforado constituye un grupo de peor pronóstico entre los casos que requieren una intervención quirúrgica urgente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Phillips RKS, Hittinger JS, Fry JS, Fielding J.P. Malignant large bowel obstruction. *Br J Surg* 1985;72:296-302.
2. Corman ML. Principles of surgical technique in the treatment of carcinoma of large bowel. *World J Surg* 1991;15:592-6.
3. Mackenzie S, Thompson SR. Management options in malignant obstruction and perforation of the left colon. *Surg Gynecol Obstet* 1993;177:203-8.
4. McGregor JR, O'Dwyer JO. The surgical management of obstruction and perforation of the left colon. *Surg Gynecol Obstet* 1993;177:203-8.
5. Phillips RKS. Clinical factors which influence outcome after colorectal cancer surgery. *Modern Coloproctol* 1993;4:69-79.
6. Irvin TT, Greaney MG. The treatment of colonic cancer presenting with intestinal obstruction. *Br J Surg* 1977;64:741-4.
7. Runkel S, Schlag P, Schwarz H, Herfarth H. Outcome after emergency surgery for cancer of the large intestine. *Br J Surg* 1991;78:183-8.
8. Day TK, Bates T. Obstructing/perforated carcinomas of the left colon treated by resection and the formation of a double colostomy. *Br J Surg* 1984;71:558-60.
9. Pellicer Franco E, Parrilla Aparicio P, García Olmo D, Morales Cuenca G, Ruiz Gómez JM. Obstrucción intestinal debida a carcinoma colorrectal. Revisión de una serie de 689 casos. *Cir Esp* 1994;2:122-5.

10. Alcobendas F, Cuadrado S, Romaguera A, Ribas Y, Jorba R, Bettónica C, et al. Pronóstico del cáncer de colon: cirugía urgente frente a cirugía programada. *Neoplasia* 1994;5:149-55.
11. Peto R, Pike MI, Armitage P. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observations on each patient. *Br J Cancer* 1976;34:586-612.
12. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimations from incomplete observation. *Am Stat Assoc* 1958;53:457-63.
13. Peto R, Pike MG. Conservation of the approximation $(O-E)^2$ in the log-rank test survival data on tumor incidence data. *Biometric* 1973;29:579-86.
14. Fielding LP, Wells BW. Survival after primary and after staged resection for large bowel obstruction caused by cancer. *Br J Surg* 1974;61:16-8.
15. Fielding LP, Steward-Brown S, Breslovsky L. Large bowel obstruction caused by cancer: a prospective study. *Br Med J* 1979;2:515-7.
16. Kronborg O. Acute obstruction from tumour in the left colon without spread. A randomized trial of emergency colostomy versus resection. *Int J Colorect Dis* 1995;10:1-5.
17. Biondo S, Alcobendas F, Jorba R, Bettónica C, Moreno P, García Borobia F, et al. Hemicolectomía izquierda y lavado anterógrado peroperatorio en el tratamiento de la patología urgente del colon izquierdo. *Rev Esp Enferm Dig* 1995;12:849-52.
18. Madden JL, Tan PY. Primary resection and anastomosis in the treatment of perforated lesions of the colon, with abscess or diffusing peritonitis. *Surg Gynecol Obstet* 1961;113:646-50.
19. Jorba R, Biondo S, Alcobendas F, Viladrich M, Bettónica C, Moreno P, et al. Tratamiento quirúrgico de la patología urgente del colon izquierdo. *Rev Esp Enferm Dig* 1996;57:1866-70.
20. Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS, Stablein DM. Prognostic indicators of colon tumors. The gastrointestinal tumor study group experience. *Cancer* 1986;57:1866-70.
21. Moertel CG, Fleming TR, MacDonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ. Levamisole and fluoruracil for adjuvant therapy for resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990;6:352-8.
22. Moertel CG, Fleming TR, MacDonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen CM. Intergroup study of fluoruracil plus levamisole as adjuvant therapy for stage II/Dukes B 2 colon cancer. *J Clin Oncol* 1995;12:2936-43.
23. Welch JP, Donaldson GA. Perforative carcinoma of colon and rectum. *Ann Surg* 1974;180:734-40.
24. Willet C, Tepper JE, Cohen A, Ordlow E, Welch C. Obstructive and perforative colonic carcinoma: patterns of failure. *J Clin Oncol* 1985;3:379-84.
25. Fidler IJ, Hart IR. Principles of cancer biology: biology of cancer metastasis. En: De Vitta V Jr, Hellman SY, Rosenberg SA, eds. *Cancer, principles and practice of oncology*. Philadelphia-Toronto: JB Lippincot Co; 1982. p. 80-92.
26. Sugarbaker PH. Cancer metastasis: a product of tumor-host interactions. *Curr Probl Cancer* 1979;7:1-59.
27. Salsbury AJ. The significance of the circulating cancer cell. *Cancer Treat Rev* 1975;2:55-72.

Perforated colonic cancer. Evolution and prognosis

Alcobendas, F.*; Jorba, R.*; Poves, I.*; Busquets, J.*; Engel, A.**; and Jaurrieta, E.*

*General Surgery and Gastroenterology Service, Hospital Principes de España, Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge, Hospitalet del Llobregat, Barcelona, Spain. **Institut für Tropenhygiene und Öffentliches Gesundheitswesen, Rupercht-Karls-Universität, Heidelberg, Germany.

ABSTRACT

OBJECTIVE: the purpose of this study was to determine whether patients with perforating colonic cancer, among patients who need emergency surgery, should be considered to comprise a group with a worse prognosis.

METHODS: we retrospectively revised the clinical records for 91 cases of emergency primary resection for carcinoma of the colon, of which 22 were perforating (4 Dukes A, 10 Dukes B and 8 Dukes C) and 69 were obstructive (3 Dukes A, 30 Dukes B and 36 Dukes C). For purposes of comparison we also analyzed a synchronous series of 112 patients who underwent elective surgery.

RESULTS: there were no recurrences or deaths among the 7 patients with Dukes A disease (follow-up from 6 to 90 months), so these patients were excluded. In the 84 remaining emergency patients, 38 showed progression of the disease (13 local recurrence, 17 liver metastases, 4 lung, 3 peritoneal and 1 bone metastases). There were 26 deaths (6 patients with perforating and 20 with obstructive disease). There was no significant difference in survival or disease progression between patients with perforating and obstructive disease.

CONCLUSIONS: these results do not support the classical view of considering perforating cancer as a type with an especially ominous prognosis among patients who require emergency surgery.

Key words: colonic carcinoma, emergency colon surgery, obstruction, perforation.

Alcobendas F, Jorba R, Poves I, Busquets J, Engel A, Jaurrieta E. Perforated colonic cancer. Evolution and prognosis. *Evolution and prognosis. Rev Esp Enferm Dig* 2000; 92:330-3.

INTRODUCTION

It is generally accepted that colonic cancer that requires emergency surgery for perforation or obstruction has a worse

prognosis than cancer treated by elective surgery (1-5). This is due not only to the higher mortality rate of emergency surgery, but also to the greater frequency of more advanced stages of cancer in this situation. In addition, these carcinomas are speculated to possess intrinsic malignant activity (6, 7).

Comparisons of groups of patients in the same stage or grade of tumor extension have yielded different results regarding survival rates. However, some authors found no statistically significant differences between survival rates after emergency and elective surgery (8-10).

The unavoidably higher mortality in emergency surgery has led perforated carcinoma of the colon to be considered a worst-case scenario, and these patients are often included in adjuvant treatment programs regardless of the stage of the disease.

The aim of this study was to determine whether patients with perforated colonic cancer can be considered to have a worse prognosis among patients who need emergency surgery. We compared local recurrence, metastases and survival rate in patients treated with primary excision.

METHODS

We studied patients who underwent macroscopic radical primary resection. Patients with disseminated carcinoma, those who underwent staged resection, and patients who died postoperatively were excluded.

On the basis of these criteria 91 primary resections of colon carcinoma performed between January 1987 and June 1995 were included for analysis. Of these 91 cases, 22 patients had perforated and 69 had obstructive disease. The characteristics of the patients (sex, age, localization of the tumor and type of anastomosis) are shown in table I.

When we correlated the syndromes and tumor stages (Dukes classification), we found no statistically significant difference between the proportion of perforations and obstructions among patients with Dukes B and C disease (table II).

Patients with Dukes A disease were excluded from the series, as none of these patients died or had recurrence during a follow-up period of 6 to 90 months. Therefore the total number of cases analyzed was 84 (18 perforations and 66 obstructions).

Correspondence:

F. ALCOBENDAS. Servicio de Cirugía General y Digestiva, Hospital Principes de España, CSUB. Feixa Llarga, s/n. 08907 Hospitalet del Llobregat (Barcelona).

Received: 6-III-98.

Accepted: 9-VI-98.

TABLE I

Clinical characteristics in patients with perforated and obstructive colon cancer

Male	Female	Age (years)	Localization		Type of surgery	
			Right	Left	One-time	Hartmann
47	44	65 (33-94)	33	58	64	27

Xxx

Xxx

Patients who underwent emergency surgery were compared with a synchronous series of 112 patients who underwent elective surgery during the same period (68 with Dukes B and 44 with Dukes C disease).

Patients who died from causes other than neoplastic disease or patients who were lost to follow-up were considered alive until the last observation if they had been followed for at least 6 months (11). Survival curves were calculated with an actuarial method (12). The curves were compared with the log-rank test (13).

RESULTS

Recurrence and metastases

Of 84 patients who underwent emergency surgery, progression was observed in 38: 17 hepatic metastases, 13 local recurrences, 4 lung, 3 peritoneal and 1 bone dissemination. The frequency distribution of the recurrences considered most important from a clinical point of view (hepatic metastases and local recurrence) is shown in table III. We found no statistically significant differences between patients treated for perforation or obstruction.

Survival rate

During follow-up 6 of the 18 patients with perforated cancer died, compared to 20 deaths in the group of 66 patients with obstructive disease. The difference in probability of sur-

TABLE II

Local spread in patients with perforated and obstructive colonic cancer

Stage	No. of patients	Perforation	Obstruction
Dukes A	7	4	3
Dukes B*	40	10	30
Dukes C*	44	8	36
Total	91	22	69

* Differences between patients with Dukes B and Dukes C disease in the perforation and obstruction subgroups were not significant.

TABLE III

Recurrences and metastases

Location	No. of patients	Perforation (n = 18)*	Obstruction (n = 66)*
Liver**	17	4 (2 Dukes B, 2 Dukes C)	13 (4 Dukes B, 9 Dukes C)
Local**	13	4 (2 Dukes B, 2 Dukes C)	9 (2 Dukes B, 7 Dukes C)
Lung	4		4 (2 Dukes B, 2 Dukes C)
Peritoneal	3		3 (1 Dukes B, 2 Dukes C)
Bone	1		1 (1 Dukes C)

* Excluding patients with Dukes A disease. ** Differences between the perforation and obstruction subgroups were not significant.

vival between these groups was not statistically significant. The probability of survival among patients who underwent elective surgery (112 cases, 18 deaths) was significantly higher than in patients who needed emergency surgery ($p < 0.01$) (Fig. 1).

DISCUSSION

During the last decade, primary resection of colonic cancers with perforation or obstruction has been increasingly defended in place of staged resection. Primary resection must be performed when there is perforated colonic cancer. The indication for this treatment can also be supported in obstructive colonic cancer, considering the higher survival rate for one-time surgery (14). However, this assumption seems to be more intuitive than factual, because it has never been proved in multicenter prospective randomized studies (15), retrospective reviews (1) or in single-institution studies (16).

The current trend in favor of one-time surgery is probably due to the development of new techniques of anastomosis in

Probability

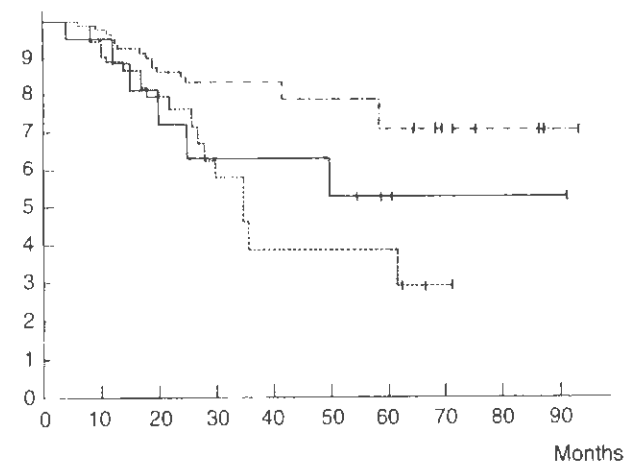


FIG. 1.—Actuarial survival and log-rank test. Perforated: O 6 (N = 18), E 7.21, O/E 0.83. Obstructed: O 20 (N = 66), E 18.79, O/E 1.06; $p < 0.10$. --- Elective: O 18 (N = 112), E 26.65, O/E 0.68; $p < 0.01$.

single-stage treatment (subtotal colectomy and on-table lavage). In our center we prefer primary excision and one-time anastomosis (if technically feasible) in emergency pathologies of the colon (17).

In the surgical treatment of peritonitis, priority is given to the removal of an intraabdominal septic focus (18); the hypothetical oncological benefit due to resection of the primary cancer is not discussed in the present analysis. Even today, higher surgical mortality is unavoidable in patients with intraabdominal sepsis, and this is one of the causes of the worse prognosis (19).

With respect to the long-term-prognosis, perforation of the colon carcinoma is not always considered an independent prognostic factor. Steinberg et al (20) found that this influenced the disease-free interval but not on the survival rate. However, the small incidence of perforations in their series (2.5%) and a frequency of recurrence of 57% (in contrast to 34% in the elective surgery group) led these authors to suggest that patients operated on for perforated colonic cancer should be excluded from programs of adjuvant treatment, which should be reserved for patients undergoing radical or potentially curative surgery.

On the other hand, Moertel et al (21, 22) have communicated opposite results with respect to the prognostic value of perforation.

Welch and Donaldson (23) observed a 5-year survival rate of 35% for perforated carcinomas. This rate, compared to 40% for patients with bowel obstruction and 54% for elective surgery, supports primary resection and an optimistic attitude towards the prognosis for perforation of carcinoma of the colon.

Like us, Runkel et al (7) reported that the probability of survival was nearly identical in 11 patients with perforated cancer and 31 with an obstructed bowel. The 5-year survival rate in 34 patients with perforation published by Willet et al (24) was higher (44%) than that for 77 patients with obstructive disease (31%), and both figures were lower than the 59% rate achieved after elective surgery. Local recurrence (44% in perforation, 42% in obstruction) and metastases (44% in both) recorded in this series were similar in both types of neoplasm, and were clearly higher than for elective surgery (local recurrence rate 14%, metastases 21%).

In our study the survival rate in the 18 patients operated on for perforation stabilized at approximately 50% after 50 months of follow-up; the difference between these patients and those with obstruction (30% at 60 months) was not statistically significant. Regardless of these facts, comparison of the prognosis for emergency and elective surgery (survival rate 70%) does not allow us to share the optimism of the authors cited above (23).

If perforation of colon carcinoma occurs, there is a risk of implantation of neoplastic cells in the peritoneal cavity. However, dissemination of neoplastic cells is the result of a complex and highly selective process that includes the influence of factors which depend not only on the host, but also on the intrinsic characteristics of the tumor cells (25). Sugarbaker (26) compared the process of metastasis with a decathlon in which the athletes must pass a specific test before they can attempt the next one. Not all of the cells are

able to survive the trauma of separation from the original tumor. The presence of cells in the circulating blood or their arrival in the peritoneum (which must be thoroughly washed) does not necessarily mean that metastases will develop (27).

In our experience, the absence of statistically significant differences in survival rate and the rate of local recurrence and metastases between two groups of patients operated on for perforation or obstruction does not support the conventional opinion that patients with perforated carcinoma of the colon comprise a group with a worse prognosis among those who require emergency surgery.

REFERENCES

1. Phillips RKS, Hittinger JS, Fry JS, Fielding LP. Malignant large bowel obstruction. *Br J Surg* 1985;72:296-302.
2. Corman ML. Principles of surgical technique in the treatment of carcinoma of large bowel. *World J Surg* 1991;15:592-6.
3. Mackenzie S, Thompson SR. Management options in malignant obstruction and perforation of the left colon. *Surg Gynecol Obstet* 1993;177:203-8.
4. McGregor JR, O'Dwyer JO. The surgical management of obstruction and perforation of the left colon. *Surg Gynecol Obstet* 1993;177:203-8.
5. Phillips RKS. Clinical factors which influence outcome after colorectal cancer surgery. *Modern Coloproctol* 1993;4:69-79.
6. Irvin TT, Greaney MG. The treatment of colonic cancer presenting with intestinal obstruction. *Br J Surg* 1977;64:741-4.
7. Runkel S, Schlag P, Schwarz H, Herfarth H. Outcome after emergency surgery for cancer of the large intestine. *Br J Surg* 1991;78:183-8.
8. Day TK, Bates T. Obstructing/perforated carcinomas of the left colon treated by resection and the formation of a double colostomy. *Br J Surg* 1984;71:558-60.
9. Pellicer Franco E, Parrilla Aparicio P, García Olmo D, Morales Cuenca G, Ruiz Gómez JM. Obstrucción intestinal debida a carcinoma colorrectal. Revisión de una serie de 689 casos. *Cir Esp* 1994;2:122-5.
10. Alcobendas F, Cuadrado S, Romaguera A, Ribas Y, Jorba R, Bettónica C, et al. Pronóstico del cáncer de colon: cirugía urgente frente a cirugía programada. *Neoplasia* 1994;5:149-55.
11. Peto R, Pike ME, Armitage P. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observations on each patient. *Br J Cancer* 1976;34:586-612.
12. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimations from incomplete observation. *Am Stat Assoc* 1958;53:457-63.
13. Peto R, Pike MG. Conservation of the approximation $(O-E)^2$ in the log-rank test survival data on tumor incidence data. *Biometrics* 1973;29:579-86.
14. Fielding LP, Wells BW. Survival after primary and after staged resection for large bowel obstruction caused by cancer. *Br J Surg* 1974;61:16-8.
15. Fielding LP, Steward-Brown S, Breslovsky L. Large bowel obstruction caused by cancer: a prospective study. *Br Med J* 1979;2:515-7.
16. Kronborg O. Acute obstruction from tumour in the left colon without spread. A randomized trial of emergency colostomy versus resection. *Int J Colorect Dis* 1995;10:1-5.

17. Biondo S, Alcobendas F, Jorba R, Bettónica C, Moreno P, García Borobía F, et al. Hemicolectomía izquierda y lavado antegrado peroperatorio en el tratamiento de la patología urgente del colon izquierdo. *Rev Esp Enferm Dig* 1995;12:849-52.
18. Madden JL, Tan PY. Primary resection and anastomosis in the treatment of perforated lesions of the colon, with abscess or diffusing peritonitis. *Surg Gynecol Obstet* 1961;113:646-50.
19. Jorba R, Biondo S, Alcobendas F, Viladrieh M, Bettónica C, Moreno P, et al. Tratamiento quirúrgico de la patología urgente del colon izquierdo. *Rev Esp Enferm Dig* 1996;57:1866-70.
20. Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS, Stablein DM. Prognostic indicators of colon tumors: The gastrointestinal tumor study group experience. *Cancer* 1986;57:1866-70.
21. Moertel CG, Fleming TR, MacDonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ. Levamisole and fluoruracil for adjuvant therapy for resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990;6:352-8.
22. Moertel CG, Fleming TR, MacDonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen CM. Intergroup study of fluoruracil plus levamisole as adjuvant therapy for stage II Dukes B-2 colon cancer. *J Clin Oncol* 1995;12:2936-43.
23. Welch JP, Donaldson GA. Perforative carcinoma of colon and rectum. *Ann Surg* 1974;180:734-40.
24. Willet C, Tepper JE, Cohen A, Ordlow E, Welch C. Obstructive and perforative colonic carcinoma: patterns of failure. *J Clin Oncol* 1985;3:379-84.
25. Fidler IJ, Hart IR. Principles of cancer biology: biology of cancer metastasis. En: De Vitta V Jr, Hellman SY, Rosenberg SA, eds. *Cancer, principles and practice of oncology* Philadelphia-Toronto: JB Lippincot Co; 1982. p. 80-92.
26. Sugarbaker PH. Cancer metastasis: a product of tumor-host interactions. *Curr Probl Cancer* 1979;7:1-59.
27. Salsbury AJ. The significance of the circulating cancer cell. *Cancer Treat Rev* 1975;2:55-72.

Evaluación económica de un cribado del cáncer colorrectal mediante detección de sangre oculta en heces

Tárraga López, P. J.*; Marín Nieto, E.**; Celada Rodríguez, A.*; García Molinero, M. J.***;
García Olmo, D.****, y Solera Albero, J.*****

*E. A. P. Casas Ibáñez, Albacete. **Atención Primaria de Albacete. ***Servicio de Digestivo, Hospital General de Albacete.
****Servicio de Cirugía, Hospital General de Albacete. *****E. A. P. Alcaraz.

RESUMEN

OBJETIVO: determinar la relación coste/beneficio (ACB), coste/efectividad (ACE) y coste/utilidad de un cribado del cáncer colorrectal (CCR) mediante la detección de sangre oculta en heces (SOH).

ÁMBITO: atención primaria-secundaria.

METODOLOGÍA: se hizo un estudio retrospectivo previo de 10 años para ver la evolución del CCR en la zona de estudio; posteriormente se inició un cribado del CCR mediante la detección de SOH invitando a participar a toda la población entre 50 y 75 años perteneciente a la Zona de Salud de Casas Ibáñez. Una vez valorados los resultados se ha realizado una evaluación económica del cribado mediante: ACB en el que se comparan los costes del cribado (opción A) con los costes de dejar evolucionar el CCR sin hacer nada, según el estudio retrospectivo previo. El ACE calcula el coste de cada cáncer encontrado en estadio asintomático y por último el ACU, que consiste en valorar el coste de cada año ajustado por calidad de vida (ACVA) para las dos opciones.

RESULTADOS: en el ACB resulta que hacer el cribado del CCR por detección de SOH (opción A) tiene un ahorro de 2.001.067 pesetas (15.310 dólares) que la opción B de no hacer nada.

En el ACE resulta que cada cáncer detectado en el cribado en estado asintomático tiene un coste de 806.025 pesetas (6.167 dólares). En el ACU cada ACVA de hombre de la opción A tiene un coste de 1.051.185 pesetas (8.043 dólares), mientras que en la opción B costaría 4.220.315 pesetas (32.290 dólares), para mujeres cada ACVA de la opción A ha costado 564.795 pesetas (4.321,31 dólares) y para la opción B costarían 2.413.834 pesetas (18.469 dólares).

CONCLUSIONES: la evaluación económica de nuestro estudio demuestra que un cribado del CCR mediante detección de SOH con el test Hemoccult tiene mejor relación

coste/beneficio, coste/efectividad y coste/utilidad que la alternativa de no hacerlo.

Palabras clave: cribado del cáncer colorrectal, evaluación económica, análisis coste-efectividad.

Tárraga López PJ, Marín Nieto E, Celada Rodríguez A, García Molinero MJ, García Olmo D, Solera Albero J. Economic evaluation of the colorectal cancer screening with fecal occult blood detection. *Rev Esp Enferm Dig* 2000;92:334-41.

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal es actualmente la segunda causa de muerte por cáncer de los países occidentales. En Estados Unidos causa alrededor de 140.000 nuevos casos y 55.000 muertes cada año.

En España el CCR es igualmente la segunda causa de muerte por cáncer en ambos sexos, en hombres tras el de pulmón y en mujeres tras el de mama. En 1994 se produjeron en nuestro país unas 10.000 muertes por este cáncer, con una tasa de mortalidad bruta de 25,8 por 100.000 habitantes: 19,2 para los tumores de colon y 6,6 para los del recto, región rectosigmoidea y ano (1, 2). A pesar de los grandes avances tecnológicos tanto en el diagnóstico como en el tratamiento la resección quirúrgica total en los estadios tempranos (estadios Dukes A y B) continúa siendo el tratamiento curativo para el CCR. Por el contrario cuando el diagnóstico se hace en un estadio avanzado el riesgo de mortalidad encontrado en todas las series es muy alto. Por tanto, es esencial para este tipo de cáncer su prevención y diagnóstico precoz.

Existen principalmente dos tipos de prevención en el CCR: la prevención primaria, basada en que la incidencia y la prevalencia varía considerablemente de una determinada área geográfica a otra, lo que sugiere la gran influencia que pueden tener ciertos factores ambientales en el desarrollo de esta neoplasia, siendo los factores dietéticos los más implicados, y la prevención secundaria, basada en los estudios de cribado en población asintomática, siendo los cribados mediante detección de SOH y rectosigmoidoscopia los más utilizados (3-5).

Los estudios basados en los test para determinar SOH en heces realizados durante períodos prolongados han demostrado una reducción significativa de la mortalidad por este cáncer. Así, primero el estudio de Mandel en 1994 y posteriormente los de Kronborg y Hardcastle han demostrado que

Este estudio ha sido financiado con ayudas de la Asociación Española Contra el Cáncer y la Asociación Castellana del Aparato Digestivo.

Correspondencia:

PEDRO J. TÁRRAGA LÓPEZ, Arcángel San Gabriel, 23, p. 4, B. A. 02002 Albacete. E-mail: ptarragal@medinet.com

Recibido: 26-1-99.

Aceptado: 28-X-99.

los cribados por determinación de SOH reducen la mortalidad por cáncer de forma significativa (6-18).

El sector sanitario, con un presupuesto considerable, pero limitado, se caracteriza por las múltiples decisiones que muchos agentes han de tomar en cada momento. En dichas decisiones influyen aspectos clínicos, epidemiológicos, administrativos, pero también económicos. Estos últimos aspectos económicos pueden relacionarse de tal forma con el problema sanitario, objeto de la toma de decisiones, mediante un instrumento que es la evaluación económica. El resultado de esta evaluación económica permitirá adoptar decisiones que consideren el criterio de eficiencia o de rentabilidad de los recursos empleados. El empleo de este criterio, globalmente considerado, permitirá que se obtengan más unidades de salud para una colectividad con un presupuesto dado (19-37).

Precisamente el estudio de evaluación económica, de la medición de los costes y efectos sobre la salud, de las posibilidades de la homogeneización de la metodología y de las posibles recomendaciones a otros estamentos de un cribado del cáncer colorrectal mediante determinación de sangre oculta en heces irán dedicadas las siguientes páginas.

METODOLOGÍA

Evaluación económica

Se ha diseñado un estudio para la evaluación económica utilizando como fuente de información el sistema de tarifas de convenios vigentes en España con las compañías de seguros en 1998. Los costes se presentan actualizados en pesetas de 1998. Asimismo se ha recogido la opinión de los expertos y se ha realizado una extensa revisión bibliográfica. Se han utilizado como instrumentos de medida los análisis coste-beneficio, coste efectividad y coste utilidad referidos en la introducción.

El efecto económico del cribado se ha comparado con la opción «no hacer nada» en un horizonte temporal retrospectivo de 10 años (Fig. 1) realizado sobre la misma población de la Zona Básica de Casas Ibáñez (Albacete) donde se hizo el estudio intervencional.

La Zona de Salud de Casas Ibáñez comprende de una población de 15.229 habitantes distribuidos en 12 municipios de ámbito rural. En el censo poblacional de 1991, el porcentaje de población mayor de 64 años es del 19,66%, lo que representa un envejecimiento en fase muy avanzada de esta zona, por encima de la media provincial (13,8%) y de la de la región (16,3%).

Los datos que se precisan conocer son los costes directos del cribado (tests Hemocult), de las colonoscopias realizadas, de las intervenciones quirúrgicas, incluidos la estancia hospitalaria y el tratamiento de quimioterapia si procede, los costes de personal de las fases de captación, recaptación y análisis de test y de los costes del tratamiento paliativo (productos de colostomías) (tablas I, II y III). Estos costes han sido ponderados por las proporciones de las distintas categorías clínicas al objeto de calcular un coste medio (tablas IV y V) que permitiera utilizar la incidencia acumulada para el cálculo tanto de los costes del tratamiento como para los beneficios obtenidos aplicados en un periodo de 10 años.

Estudio coste-beneficio

Se estudia la rentabilidad social, entendida como diferencia entre costes y beneficios sociales de un cribado de cáncer colorrectal por detección de sangre oculta en heces en una zona de salud.

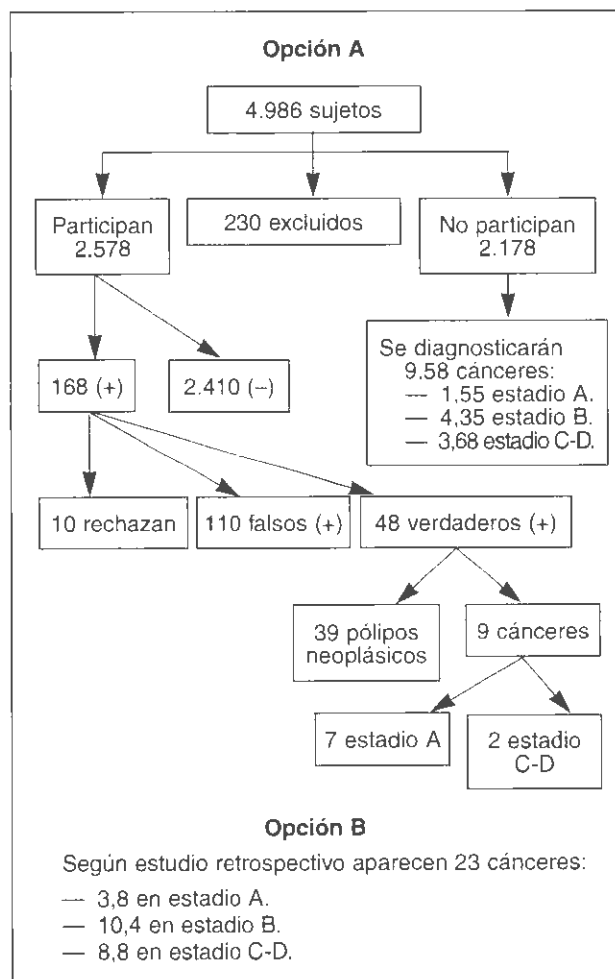


FIG. 1.—Diseño del desarrollo de las dos opciones evaluada.

TABLA I

Resultado del cribado

Ochenta y ocho colonoscopias:

- Veintitrés incompletas.
- Cuarenta y cinco completas.

Cuarenta y dos colonoscopias con patología no neoplásica:

- Catorce casos con divertículos cólicos.
- Veinticuatro casos con hemorroides.
- Dos casos de hipertrofias papilares.
- Cinco casos de patología vascular.
- Un caso de hipertonia esfínter anal.

Treinta y nueve pólipos neoplásicos:

- Nueve carcinomas colorrectales: siete estadio A y dos C-D.

TABLA II
Costes del cribado

- Cribado 2.600 test: 520 pesetas.
- Colonoscopias: 17.700 pesetas.
- Colonoscopia con polipectomía: 19.500 pesetas.
- Intervención quirúrgica: 55.000 pesetas.
- Estancia hospitalaria: 16.000 pesetas/día.
- Estancia en Unidad Reanimación: 45.000 pesetas/días.
- Estancia en Unidad de Cuidados Intensivos: 45.000 pesetas/día.
- Quimioterapia: 19.764 pesetas/sesión.

Opciones evaluadas: como previo al cribado se hizo un estudio de incidencia del CCR en la zona en que se realiza el estudio, se compara la opción intervenir con el cribado con la opción «no hacer nada»

El análisis adopta un enfoque de comparación «todo o nada», aunque en la discusión final se aportarán un conjunto de hipótesis y de opciones marginales cuyo análisis será, probablemente, más importante para el decisor: evolución futura de la incidencia del CCR, incremento de la tasa de mortalidad, incorporación de otras técnicas de diagnóstico precoz...

Evaluación de costes y beneficios. Se considera la utilización en el programa de recursos sanitarios para la detección, diagnóstico y tratamiento precoz del CCR. Como beneficio se han incluido el ahorro futuro de las intervenciones de los cánceres detectados precozmente como consecuencia del cribado, así como de las complicaciones y servidumbres evitadas en intervenciones quirúrgicas de los cánceres cuando éstos son ya sintomáticos.

Se ha cuantificado la utilización de los recursos imputables al cribado en los años 1994-1996 (tablas II y VI). En cuanto a los costes, se ha supuesto que tanto los costes de la intervención quirúrgica como los de los tratamientos posteriores en estadios avanzados suponen un incremento del 100% o más respecto a estadios iniciales, según se reseña en las tablas IV y V.

Los beneficios indirectos se han estimado en términos del valor de costes ahorrados en los casos detectados precozmente.

Los recursos se valoran a precio de coste según las tarifas vigentes de las compañías de seguros.

Análisis coste-efectividad

El estudio plantea la conveniencia de introducir el cribado de CCR por detección de SOH como medio para el diagnóstico precoz de éste.

TABLA III
Costes del CCR por estadios

- Estadio A: 200.700 pesetas.
- Estadio B: 590.700 pesetas.
- Estadio C: 1.080.000 pesetas.
- Estadio D: 1.080.000 pesetas.

TABLA IV

Costes de la opción A: intervención con cribado por detección de SOH

- Coste del cribado: 4.421.329 pesetas.
- Coste de los siete cánceres tipo A detectados:
 - Tres intervenidos con cirugía: 602.100 pesetas.
 - Cuatro intervenidos con colonoscopia: 70.800 pesetas.
- Coste intervención dos cánceres tipo C-D: 2.160.000 pesetas.
- Entre la población que no ha participado se supone que aparecerán 9,58 cánceres distribuidos:
 - 1,5 estadio A: 315.099 pesetas.
 - 4,35 estadio B: 2.569.545 pesetas.
 - 3,55 estadio C-D: 4.320.000 pesetas.
- Coste total de los cánceres que se suponen aparecerán en esta población: 7.204.644 pesetas.
- Coste total de la opción A: 14.458.873 pesetas.

Evaluación de costes y beneficios. Se contemplan todos los costes derivados del personal sanitario y extrasanitario, material fungible, test, intervenciones colonoscópicas y quirúrgicas y el tratamiento de quimioterapia, a precios actualizados de 1998 según los convenios entre compañías de seguros (tabla II).

El resultado de la opción se mide en términos de número de casos diagnosticados en forma asintomática. Por tanto, el numerador será el total de gastos del cribado incluido las intervenciones quirúrgicas y los tratamientos posteriores, y el denominador serán los casos detectados.

Análisis coste-utilidad

Para poder tomar decisiones respecto a la eficiencia de distintas intervenciones o programas sanitarios se utiliza el análisis coste-utilidad, que compara los costes de dos opciones con sus resultados medidos en años de vida ajustados por calidad de vida (AVAC). Los resultados de las dos opciones comparadas se expresan en términos de coste por AVAC.

Para el cálculo de los AVAC se multiplica cada año vivido por el valor de utilidad del estado de salud, es decir, los años de vida se ajustan por una matriz de calidad cuantitativa, resultado de la valoración del estado de salud hecha en la escala matriz de Rosser y Kind (Fig. 1).

TABLA V
Costes opción B «no hacer nada»

- Se supone aparecerán 23 cánceres distribuidos:
- 3,8 cánceres en estadio A con un coste de 762.660 pesetas.
 - 10,4 cánceres en estadio B con un coste de 6.163.280 pesetas.
 - 8,8 cánceres en estadio C-D con un coste de 9.534.000 pesetas.
- Coste total opción B: 16.459.940 pesetas.

TABLA VI
Costes directos del programa de cribado por detección de sangre oculta en heces
<i>Costes personal:</i>
— 2.587 pesetas por 167 horas: 432.029 pesetas.
<i>Costes de material:</i>
— 2.600 test y material de imprenta: 1.352.000 pesetas.
<i>Costes colonoscopias:</i> 2.796.600 pesetas.
<i>Costes hospitalarios:</i>
— Intervenciones quirúrgicas (tres intervenciones de cáncer estadio A y dos en estadio C-D, estancia hospitalaria y tratamiento de quimioterapia): 2.673.600 pesetas.
<i>Costes totales del cribado:</i> 7.254.299 pesetas.

RESULTADOS

Resultados del análisis coste-beneficio

Se ha comparado la intervención del cribado de CCR por detección de sangre oculta en heces (SOH) (tabla IV) con la «opción no hacer nada» (tabla V) en un periodo de 10 años, suponiendo que en este periodo se producirían 23 casos de CCR, al igual que en la década anterior, según el estudio previo realizado (Fig. 2).

En la población que ha participado en el programa se han diagnosticado nueve cánceres, en los que no han querido participar se supone aparecerán otros nueve y los otros cuatro-cinco aparecerían entre los pólipos extirpados, con la gran ventaja que las lesiones halladas en su gran mayoría han sido detectadas en estadios iniciales, mientras que sin hacer el cribado sólo se encontraron en estadio inicial un 16,4%.

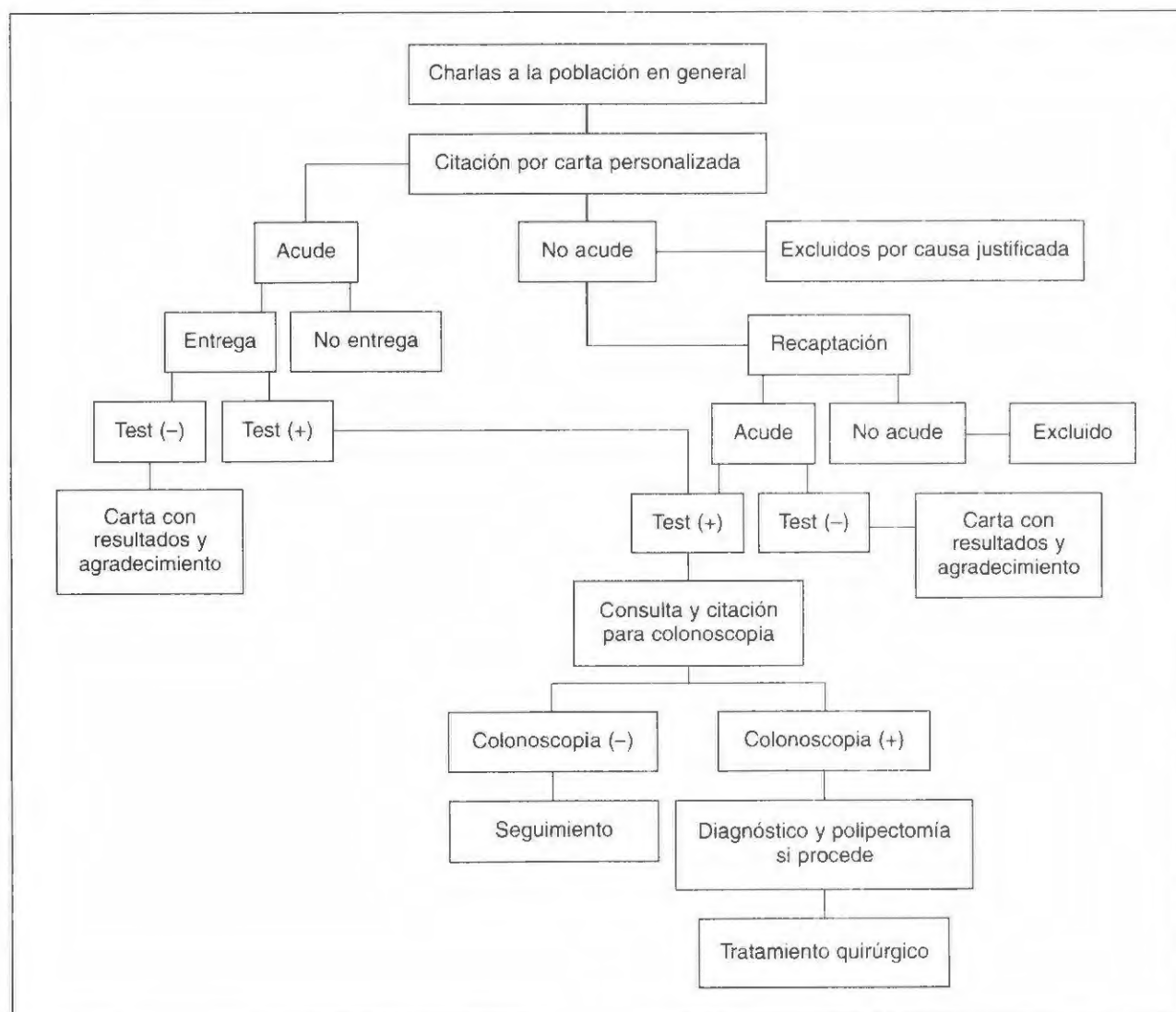


FIG. 2.—Esquema de desarrollo del estudio.

Así pues, una vez sumados los costes del cribado con los costes de los cánceres que se supone aparecerán en la población que no ha participado se obtienen un coste aproximado para la opción A de 14.458.873 pesetas que hemos comparado con los costes que tendría la opción B de no hacer cribado, en la que aparecerían 23 cánceres y representarían un coste aproximado de 16.459.940 pesetas (tablas IV y V).

Por tanto, con el ahorro de 2.001.067 pesetas se puede decir que al hacer un cribado de cáncer colorrectal por detección de sangre oculta en heces se puede obtener un ahorro de un 12,75%, ante la opción «de no hacerlo».

Resultados del análisis coste-efectividad

El resultado del análisis coste-efectividad de una opción se determina en término de número de casos diagnosticados en forma asintomática. Por tanto, el numerador será el total de costes del cribado incluido intervenciones quirúrgicas y tratamientos posteriores, y el denominador serán los casos detectados.

El estudio coste-efectividad del programa se deduce, por tanto, del cociente entre los costes totales del programa de cribado (tabla VI), 7.254.229 pesetas, y los casos de cáncer detectados en forma asintomática, resultando que cada cáncer detectado en el cribado representa un coste de unas 806.025 pesetas.

Análisis coste-efectividad

Costes del cribado	7.254.299 ptas.	
N.º de casos detectados	9	806.025 ptas.

Análisis coste-utilidad

Este estudio compara los costes de dos opciones con sus resultados medidos en años de vida ajustados por calidad de vida (AVAC). Los resultados de las dos opciones comparadas se expresan en términos de coste por AVAC.

Para el cálculo de los AVAC se multiplica cada año vivido por el valor de utilidad del estado de salud, es decir, los años de vida se ajustan por una matriz de calidad cuantitativa, resultado de la valoración del estado de salud hecha en la escala matriz de Rosser y Kind (tabla VII).

Se ha realizado el estudio de los AVAC suponiendo las dos opciones, es decir, hacer cribado por detección de sangre oculta en heces y no hacer nada para un paciente tipo de 68 años. La opción A supone que el paciente es diagnosticado en estadio A de Dukes con una esperanza de vida de 7 años para hombres y 13 años para mujeres, en los que tendrán una utilidad del estado de salud según la matriz de Rosser Kind de 0,995 en los 5 primeros años, 0,990 en los 2 siguientes para hombres y para mujeres 0,995 los 5 primeros años, 0,990 los 5 siguientes y 0,973 los 3 últimos. Así pues, el número total de AVAC resultantes para la opción A es de 6,901 ($0,995 \times 5 + 0,990 \times 2$) para hombres y 12,844 para mujeres ($0,995 \times 5 + 0,990 \times 5 + 0,973 \times 3$).

La opción B supone el mismo paciente de 68 años diagnosticado en un estadio de Dukes más avanzado (B-C) con

TABLA VII
Eficacia y coste-efectividad del cribado con un seguimiento de 10 años

	% cumplimiento	% cáncer prevenidos	% muertes prevenidas	Coste del cribado
SOH anual	100	22,5	47	1.067
	75	17	35	
	50	11	24	783
RSF cada 5 años	100	37,5	52,5	1.355
	75	28	39	
	50	19	26	927
SOH RSF	100	50	66	1.721
	75	38	50	
	50	25	33	1.110
Colonoscopia cada 10 años	100	68	80	2.191
	75	51	60	
	50	34	40	1.345
Enema de bario cada 5 años	100	37,5	57	1.610
	75	28	43	
	50	19	29	1.027

Los costes se contemplan en dólares. RSF: rectosigmoidoscopia flexible; SOH: sangre oculta en heces. Modificada de Lieberman. Cost. effectiveness model for colon cancer screening. Gastroenterology 1995;109:1781-90.

una esperanza de vida menor de unos 4 años para hombres y de 7 para mujeres, en los que tendrá una utilidad del estado de salud de 0,986 en los 3 primeros años y 0,942 en el último para hombres, mientras que para mujeres será de 0,986 en los 3 primeros años, 0,973 en los 3 siguientes y 0,942 en el último año.

El número total de AVAC resultantes en la opción B es de 3,9 para hombres ($0,986 \times 3 + 0,942$) y 6,819 para mujeres ($0,986 \times 3 + 0,973 \times 3 + 0,942$).

Los costes por AVAC se sitúan en 1.051.185 pesetas para los hombres y 564.795 pesetas para las mujeres que participaron en el cribado de CCR, mientras que en los que no participaron los costes por AVAC se sitúan entre 4.220.315 pesetas para hombres y 2.413.834 pesetas para mujeres.

DISCUSIÓN-CONCLUSIONES

Cuando se plantean normas de salud pública para estudiar grupos poblacionales, el coste económico derivado de las mismas es bastante importante (19-37).

A pesar de que está demostrado por estudios de intervención que la prevención secundaria es eficaz para disminuir la incidencia y mortalidad del CCR, todavía existen dudas sobre los grupos en los que estaría indicado el cribado y sobre la estrategia de intervención poblacional que resulte con mejor relación coste efectividad.

Lieberman analiza la relación coste-efectividad de diferentes estrategias de cribado, considerando un periodo de cribado de 10 años. De su análisis se deduce la importancia que tiene la adherencia al tratamiento no sólo en el porcentaje de muertes prevenidas, sino también en el resultado del

análisis coste-efectividad mientras. En este estudio la SOH es la prueba más sensible a la adherencia, de tal manera que si ésta se aproxima al 100% es la alternativa con mejor relación coste-efectividad, mientras que si la adherencia es del 50% se iguala a las otras pruebas (tabla VII).

La sensibilidad de la prueba también es una variable que modifica de manera considerable el resultado del modelo, así una sensibilidad de menos del 55% hace del TSOH la prueba de menor relación coste-efectividad.

La Office of Technology Assessment of United States (OTA) llega a la conclusión que el cribado del CCR en población de riesgo moderada es una medida con un coste-efectividad razonable, que no excede el coste de otros tratamientos sobradamente aceptados como el cribado de cáncer de mama con mamografía bienal y el tratamiento de la hipertensión arterial, la enfermedad coronaria o la enfermedad renal.

Kaplan y Bush basándose en su experiencia sugieren que los programas de salud son eficaces si su relación coste/efectividad no supera los 200.000 dólares (2.500.000 pesetas aproximadamente) por ACVA (año ajustado por calidad de vida). Con este parámetro podemos observar que el programa de cribado de CCR por detección de SOH que hemos realizado ha mostrado una buena relación coste/efectividad tanto para hombres (1.051.185 pesetas por ACVA) como para mujeres (564.795,15 pesetas por ACVA). Aunque cualquier alternativa de cribado para el diagnóstico precoz de CCR en personas de edad de riesgo puede considerarse más ventajoso o eficiente que la no realización del programa, la evaluación económica de nuestro estudio, comparando las dos opciones, demuestra que un cribado por detección de SOH con el test Hemocult tiene mejor relación coste/beneficio, mejor relación coste/efectividad y mejor relación coste/utilidad que la opción de no intervenir.

Es muy importante en nuestro estudio la buena comunicación que ha existido entre médicos y pacientes con el objeto que éstos comprendan el sentido y la importancia del cribado. Las intervenciones educativas y los recordatorios a lo largo del cribado se han mostrado eficaces para incrementar la adherencia, y creemos que suponen la clave para llegar al elevado porcentaje de participación.

Otros estudios consultados comparan los diferentes métodos de cribado del CCR, afirmando que el cribado por detección de SOH es el que mejor relación coste/efectividad tiene, siendo además el más sencillo y práctico de todos. Con la evolución futura de los métodos inmunoquímicos específicos para la hemoglobina humana este tipo de test podría llegar a ser el método ideal (1-3, 38-43).

De nuestro estudio podemos deducir las siguientes recomendaciones a los distintos estamentos:

1. *Al Ministerio de Sanidad y a las Consejerías de Sanidad de las Comunidades Autónomas.* El cáncer colorrectal es una enfermedad grave, cuya incidencia va en aumento, siendo la segunda causa de muerte por cáncer. En España mueren unas 8.000 personas al año por CCR.

En España las frustraciones de campañas anteriores no deben ocultar la realidad publicada en otros países donde los planteamientos organizativos han sido más eficaces.

Nuestro estudio demuestra que el cribado por detección de SOH en nuestro medio puede conseguir re-

sultados al menos tan eficaces como en otros países desarrollados.

Por ello les instamos a desarrollar políticas preventivas que incluyan el cribado de CCR por medio de la detección de SOH.

2. *A los gestores sanitarios.* El cribado por detección de sangre oculta en heces mediante el test Hemocult ha demostrado ser un método de diagnóstico precoz útil y con una buena relación coste/efectividad. Por tanto, desde las esferas directivas de la sanidad se debería promover y promocionar la realización de un test de este tipo una vez cada 2 años a partir de los 50 años. El beneficio económico global expresado en costes sanitarios evitados puede ser comprobado en pocos años.
3. *A los profesionales sanitarios.* Las posturas internacionales más avanzadas y la propia razón de ser de la atención primaria abogan por una integración de las actividades preventivas en las actividades asistenciales propias de los sanitarios por ser en este nivel donde más cobertura poblacional se puede obtener. En el CCR la importancia de la prevención es doble: la elevada incidencia de éste y el beneficio que se puede obtener a través de un correcto diagnóstico precoz con respecto a la supervivencia. De todos los cánceres del aparato digestivo es el que mejor pronóstico tiene tras el tratamiento quirúrgico en estadios tempranos.
Por tanto, a los profesionales sanitarios, sobre todo en atención primaria, les instaríamos a divulgar este tipo de cribados como medio de prevención del CCR por el gran beneficio que proporcionan a la población que atienden.
4. *A las ONG, Asociación Española contra el Cáncer, asociaciones de profesionales sanitarios, etc.* El CCR es el segundo cáncer más frecuente después del de pulmón en hombres y el de mama en mujeres. Ambos ya cuentan con campañas preventivas a nivel nacional, y en el caso de mujeres, englobadas en planes integrados de atención (cáncer de mama, climatérico, menopausia, etc.).

El único tipo de prevención del CCR es la secundaria a través de cribados por detección de SOH principalmente. Por tanto, vista la buena relación coste/efectividad que ha demostrado el Hemocult en nuestro estudio aconsejaríamos campañas de prevención para el diagnóstico precoz de este tipo de cáncer, colaborando con los profesionales de atención primaria y asegurando el seguimiento posterior de los que resulten positivos al test, poniendo en contacto al paciente con el siguiente nivel especializado de la atención sanitaria.

Les instamos a promocionar este tipo de actividad preventiva incidiendo en uno de los aspectos más difíciles de conseguir: la colaboración y comprensión entre profesionales de distintos niveles.

Para finalizar, pensamos que a juzgar por la evidencia científica disponible, el cribado del CCR en personas mayores de 50 años, siempre y cuando garanticemos una serie de premisas básicas que comprometen la evaluación económica de esta intervención. Como ya se ha comentado, la adherencia al cribado es un aspecto determinante para garantizar la

efectividad del programa. En este sentido podría ser adecuada la prueba SOH bienal y la colonoscopia de confirmación para los casos positivos.

En el cribado de cualquier enfermedad se necesitan pruebas muy sensibles, pero en el cribado del CCR deben ser además pruebas muy específicas, ya que la prueba confirmatoria (colonoscopia) es muy cara y presenta muy mala aceptabilidad, por eso pensamos al igual que muchos autores que no debemos rehidratar el test.

Nos parece que a pesar de que los estudios publicados hayan demostrado disminución de la mortalidad en población general asintomática sin factores de riesgo y de más de 50 años, hay que considerar que hasta nuestro estudio no se habían valorado los años ajustados por calidad de vida ganados, lo que es un factor determinante sobre los beneficios conseguidos por el cribado del CCR.

Por último, tras las expectativas abiertas con nuestro estudio sería necesario realizar en España estudios prospectivos amplios para conocer la efectividad del cribado del CCR y que nos permitiese establecer con más rigor una estrategia preventiva en nuestro medio, así como una prevalencia real de la enfermedad (37-50).

AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren expresar su agradecimiento a los médicos del E. A. P. de Casas Ibáñez doctores División, Casado y Massó, y a las enfermeras del Hospital General de Albacete, M.^ª Dolores Muñoz y M.^ª Josefa González, por su colaboración en el trabajo de campo. También quieren agradecer su colaboración al profesor Rodríguez Montes por su colaboración en la redacción y terminación del estudio. Y a Loreto.

BIBLIOGRAFÍA

- Tárraga López PJ. Cáncer colorrectal en Albacete. Impacto de un cribado por detección de sangre oculta en heces en una zona controlada. Madrid: MACAYPA, SA; 1997.
- Mortalidad por tumores malignos en Castilla La Mancha 1992. *Bol Epidemiol de Castilla La Mancha* 1996;8(7).
- Brotos Cuixart C. Efectividad del Hemocult para el cribaje del cáncer colorrectal (editorial). *Aten Primaria* 1994;13:59-60.
- García A, Carballo F, De la Morena J. Aplicabilidad de programas de screening para cáncer colorrectal basados en el test de hemorragias ocultas en heces. *Rev ACAD* 1993;IX:40-1.
- Hynan KA, Hart AR, Gay SA, Inglis A, Wicks ACB, Mayberry JF. Screening for colorectal cancer: reason for refusal of faecal occult blood testing in a general practice in England. *J Epidemiol Comm Health* 1995;49:84-6.
- Simon JB. Occult blood screening for colorectal carcinoma. A critical review. *Gastroenterology* 1995;88:820-4.
- Kevin K, Knight MD, Jonathan E, Fielding MD, Renaldo N, Battista MD. Occult blood screening for colorectal cancer. *JAMA* 1987;261:587-93.
- Knight KK, Fielding JE, Battista RN. Occult blood screening for colorectal cancer. *JAMA* 1989;261:586-93.
- García Albert AM: Prevención y detección precoz del cáncer colorrectal: II. Estudios controlados y no controlados. *Rev ACAD* 1992;VIII:126-32.
- Mandel JS, Bond JH, Timothy R, Snover DC, Bradley M, Schuman LM, Fdered F. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for faecal occult blood. *N Engl J Med* 1993;328:1365-71.
- Flehinger BJ, Herber E, Winawen SJ, Miller DG. Screening for colorectal cancer with faecal occult blood test and sigmoidoscopy: preliminary report of the Colon Project of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center and PMI-Strang Clinic. En: Chamberlain J, Miller AB, eds. Screening for gastrointestinal cancer. Toronto: Hans Huber Publishers; 1988. p. 9-16.
- Winawen SJ. Detection and diagnosis of colorectal cancer. *Cancer* 1983;51:2519-24.
- Chamberlain J, Hardecastle JD, Armitage N, Moss SM, Dixon T, Manghan C. Progress report on a randomized, controlled trial of screening for colorectal cancer in Nottingham, England. En: Chamberlain J, Miller AD, eds. Screening for gastro-intestinal cancer. Toronto: Hans Huber Publishers; 1988. p. 25-31.
- Kewenter J, Bjöck S, Haglin E, Jonsson O, Svanvik J, Svensson CH. A controlled trial of occult blood screening for colorectal neoplasm: a comparison between rehydrated and non rehydrated hemocult II slides. En: Chamberlain J, Miller AB, eds. Screening for gastrointestinal cancer. Toronto: Hans Huber Publishers; 1988. p. 33-9.
- Cortés Ugalde F, Artal Moneva F, Garcés Tapia A, Izcarra Domingo J, Lacasa Serrano E, Zubiri Sáenz F. Cáncer colorrectal: detección mediante la prueba del guayaco en un centro de atención primaria. *Med Clin (Barc)* 1992;98:325-8.
- Hardecastle JD, Chamberlain J, Sheffield J. Randomised, controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1989;I:1160-4.
- Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal occult blood test. *Lancet* 1996;348:1467-71.
- Hardecastle JD, Chamberlain JQ, Robinson MHE, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, et al. Randomised controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996;348:1472-7.
- Lieberman D, Sleisenger MH. Is it time to recommend screening for colorectal cancer? *Lancet* 1996;348:1958.
- Barrey MJ, Mully AG, Richter JM. Effect of workup strategy on the cost-effectiveness of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Gastroenterology* 1987;93:301-10.
- Badía X, Rovira J. Evaluación económica de medicamentos. Madrid: Luzán 5, SA de Ediciones; 1994.
- Badía X. La evaluación económica en el sector sanitario. Revisión de los estudios españoles y apuntes de futuro. *Rev Salud Pública* 1991;2:107-17.
- Sacristán JA, Soto J, Galende S. Farmacoeconomía: el cálculo de la eficiencia. *Med Clín (Barc)* 1994;103:143-9.
- Antoñanzas F. Evaluación económica aplicada al campo de los medicamentos. Características y metodología. En: Sacristán J, Badía X, Rovira J, eds. Farmacoeconomía: evaluación económica de medicamentos. Madrid: Editores Médicos, SA; 1995. p. 31-47.
- Prados Torres MA, Marion Buer J. Conceptos básicos de evaluación del impacto de intervenciones y programas de salud. En: Argimon, ed. Tratado de epidemiología clínica. Madrid: Doyma; 1995. p. 471-5.

26. Garanz R. Estudios coste-efectividad y coste-utilidad. En: Argimon, ed. Tratado epidemiología clínica. Madrid: Doyma: 1995. p. 579-88.
27. Drumond MF, Stoddert GL, Torrance GN. Análisis de coste. Método para la evaluación económica de los programas de atención a la salud. Madrid: Editorial Díaz de Santos, SA: 1993. p. 61-90.
28. Lieberman David A. Cost-effectiveness model for colon cancer screening. *Gastroenterology* 1995;109:1781-90.
29. Patrick DL, Erickson P. What constitutes quality of life? Concepts and dimensions. *Clin Nutr* 1988;7:53-63.
30. Antoñanzas Villar F. Aspectos económicos. Monografías médicas. Prevención del cáncer (y II). *Jano* 1990;4:47-55.
31. Fernández Cano P. Farmacoconomía: estudios de calidad de vida (3.ª parte). *Farm Clín* 1990;7:380-9.
32. Klarman HE, Francis JO, Rosenthal GD. Cost effectiveness analysis applied to the treatment of chronic real disease. *Med Care* 1992;6:48-54.
33. Rovira J, Badía X. La cuantificación del valor económico de la calidad de vida. En: Camps MV, Pérez-Oliva M, eds. Terapéutica y calidad de vida. Monografías del Dr. Antonio Esteve. Barcelona: 1993. p. 25-9.
34. Sackert DL, Torrance GW. The utility of different health states as perceived by the general public. *J Chron Dis* 1979; 31:697-704.
35. Jiménez J, Brotons C, Marquet R. Evaluación de actividades preventivas. En: Gene Badía J, ed. Actividades preventivas en atención primaria. Monografías clínicas 1994;8: 77-88.
36. OMS. Evaluación de programas de salud. Serie salud para todos n.º 6. Ginebra: 1983.
37. Weller D, Mos J, Hiller J, Thomas A, Edwards J. Screening for colorectal cancer: What are the cost? *Int J Tech Ass Health Care* 1995;11:26-39.
38. Häkkinen Y, Paasivuo R, Pantanen P. Screening of colorectal tumours using an improved faecal occult blood test. Quantitative aspects. *Gut* 1988;29:1194-7.
39. Allison JE, Tekawa IS, Ransan LJ, Adrain AL. A comparison of faecal occult blood test for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 1996;18:155-9.
40. Matti K, Ilkka H, Ismo R, Risto P, Leif S. Findig colorectal tumours with an immunological faecal occult blood test in syntomatic primary health care patients. *Age Ageing* 1994; 23:365-70.
41. Ahlquist DA. Accuracy of fecal occult blood screening for colorectal neoplasia. A prospective study using hemo occult and hemoquant tests. *JAMA* 1993;269:1262-3.
42. Allison JE, Feldman R, Tekawa IS. Hemo occult screening in detecting colorectal neoplasm: sensitivity, specificity and predictive value. *Ann Intern Med* 1990;112:328-33.
43. Mandel JS, Bond JH, Bradley M. Sensitivity, specificity and positive predictivity of the hemo occult test in screening for colorectal cancers. The University of Minnesota's Colon Cancer control study. *Gastroenterology* 1989;97:597-600.
44. Whyne DK, Neilson AR, Walker AR, Harcastle JD. Faecal occult blood screening for colorectal cancer: is it cost-effective? *Heath Econom* 1998;7:21-9.
45. Fletcher RH, Simon JB. Should all people over the age of 50 have regular fecal occult blood tests? If it works, why not do it? *N Engl J Med* 1998;338:1153-5 (discussion 1154-5).
46. Jazi MA. Is colorectal cancer screening feasible and useful? *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22:S218-S225.
47. Agrez MV, Coory M, Cockburn J. Population screening for colorectal carcinoma with fecal-occult blood testing: are we sufficiently informed? *Cancer* 1998;82:1803-7.
48. Simon JB. Should all people over the age of 50 have regular fecal occult blood tests? *N Engl J Med* 1997;338: 1151-2.
49. Ahlquist DA. Fecal occult blood testing for colorectal cancer: can we afford to do this? *Gastroenterol Clin North Am* 1997;26:41-5.
50. Bond JH. Fecal occult blood testing for colorectal cancer: can we afford not to do this? *Gastroenterol Clin North Am* 1997;26:57-70.

Economic evaluation of colorectal cancer screening with fecal occult blood detection

Tárraga López, P. J.*; Marín Nieto, E.**; Celada Rodríguez, A.*; García Molinero, M. J.***; García Olmo, D.****, and Solera Albero, J.*****

*Primary Health Care Team, Casas Ibáñez, Albacete. **Gastroenterology Service, Albacete General Hospital. ***Surgery Service, Albacete General Hospital. ****Primary Health Care Team, Alcaraz, Albacete, Spain.

ABSTRACT

OBJECTIVE: to analyze the cost/benefit (CBA), cost/effectiveness (CEA) and cost/utility (CUA) of colorectal cancer (CC) screening through the detection of fecal occult blood (FOB).

METHODS: a retrospective 10-year study was carried out in primary care hospitals to observe the evolution of CC in the study zone; subsequently, CC screening with FOB detection was done, and the entire population aged 50 to 75 years living in the Casas Ibáñez Health Zone was invited to take part. When the results had been evaluated, the screening program was evaluated in economic terms to determine CBA and to compare screening costs (option A) with the cost of allowing CC to develop without intervention (doing nothing), according to the previous retrospective study. The CEA calculated the cost of each cancer found in an asymptomatic stage, and the CUA calculated the cost of each year adjusted to quality of life (QUALY) for both options.

RESULTS: the CBA showed that screening for CC with FOB detection (option A) produced a savings of 2,001,067 Spanish pesetas (USD15,310) in comparison with option B (doing nothing). The CEA showed that each cancer detected by screening at an asymptomatic stage cost 806,025 pesetas (USD6,167). The CUA showed that each QUALY for men in option A cost 1,051,185 pesetas (USD8,043), whereas for option B each QUALY would cost 4,220,315 pesetas (USD32,290). For women, each QUALY cost 564,795 pesetas (USD4,321.31) in option A and 2,413,834 pesetas (USD18,469) in option B.

CONCLUSIONS: our economic evaluation demonstrates that the cost/benefit, cost/effectiveness and cost/utility ratios for CC screening through FOB detection with the Hemoccult test are better than for the alternative of doing nothing.

Key words: colorectal cancer screening, economic evaluation, cost effectiveness analysis.

Tárraga López PJ, Marín Nieto E, Celada Rodríguez A, García Molinero MJ, García Olmo D, Solera Albero J. Economic evaluation of colorectal cancer screening with fecal occult blood detection. *Rev Esp Enferm Dig* 2000;92:342-8.

INTRODUCTION

Colorectal cancer is presently the second most frequent cause of death from cancer in Western countries. In the USA it is responsible for approximately 140,000 new cases and 55,000 deaths each year.

In Spain also, CC is the second most frequent cause of death from cancer in both sexes, after lung cancer in men and breast cancer in women. In 1994 there were 10,000 deaths from this cancer in this country, with an overall death rate of 25.8 per 100,000 inhabitants: 19.2 for cancer of the colon and 6.6 for cancer of the rectum, rectosigmoid region and anus (1, 2). Despite the great technological advances in both diagnosis and treatment, total surgical resection at an early stage (Dukes stage A and B) continues to be the curative treatment for CC. On the other hand, when the diagnosis is made at an advanced stage, the risk of mortality reported in all series is very high. For this type of cancer, prevention and early diagnosis are therefore essential.

There are two main types of prevention in CC. Primary prevention is based on the fact that the incidence and prevalence vary considerably from one geographic area to another, which suggests that certain environmental factors have a significant influence on the development of this neoplasm (dietary factors being the most important). Secondary prevention is based on screening in asymptomatic patients: the detection of fecal occult blood (FOB) and rectosigmoidoscopy are the most common screening methods (3-5).

Long-term studies based on tests to detect FOB have shown a significant reduction in mortality from this cancer. The 1994 study by Mandel et al., and subsequent studies by Kronborg et al. and Hardecastle et al. showed that screening through the detection of FOB significantly reduces mortality from cancer (6-18).

The health sector has a large but limited budget and is characterized by multiple decisions made by many different

This study was financed with the support of the Spanish Association against Cancer and the Castilian Association of the Digestive System.

Correspondence:

PEDRO J. TÁRRAGA LÓPEZ, Arcángel San Gabriel, 23, p. 4, B. A. 02002 Albacete. E-mail: ptarragal@medinet.com

Received: 26-I-99.

Accepted: 28-X-99.

persons at any given moment. Such decisions are influenced by clinical, epidemiological, administrative and economic factors. Economic aspects may be assessed in conjunction with the health problem at the source of the decision through a tool known as economic evaluation. The results of economic evaluation allow decisions to be made on the basis of the efficiency or cost-effectiveness of the resources used. The use of such criteria, when considered globally, leads to the achievement of more health units per area for a set budget (19-37).

This article focuses on economic evaluation and cost measurements and their effects on health, on the possibilities of standardizing methods, and on possible recommendations to different government bodies for colorectal cancer screening through the detection of FOB.

METHODS

An economic evaluation study was designed using the price system of the Insurance Companies Agreements in effect in Spain in 1998 as the information source. Costs are presented in 1998 Spanish pesetas. Furthermore, experts' opi-

nions were sought, and published studies were extensively reviewed. The tools used for measurement purposes were cost-benefit (CBA), cost-effectiveness (CEA) and cost-utility analyses (CUA).

The economic effect of screening was compared with the option of doing nothing during a 10-year period (Fig. 1), using the population of the Basic Zone of Casas Ibáñez (Albacete province), where the initial screening study was done.

The Casas Ibáñez Health Zone serves 15,229 inhabitants distributed in 12 rural municipalities. In the 1991 population census, the percentage of the population over the age of 64 years was 19.66%, which represents a high proportion above the provincial (13.8%) and regional average (16.3%).

The data required were direct screening costs (Hemoccult tests), costs of colonoscopies performed, surgical procedures including hospital stay and chemotherapy where applicable, personnel costs in enlistment, re-enlistment and test analyses, and costs of palliative treatment (colostomy products) (tables I, II and III). These costs were weighed according to the different clinical categories to calculate an average cost (tables IV and V), thus enabling the cumulative incidence to be used to calculate treatment costs and benefits over a 10-year period.

Cost-benefit study

Social benefit was defined as the difference between the costs and social benefits of colorectal cancer screening by FOB detection in a given Health Zone. Before screening, the incidence of CC in the study zone was investigated, and it was thus possible to compare the two options «intervention» (screening) and «doing nothing».

We used an all-or-nothing approach to comparisons, although in the final discussion we note some factors and alternative options that will probably be important for decision making in any specific case, e.g., the future evolution of CC incidence, increased mortality rate, and the introduction of other early diagnostic techniques.

Our evaluation of costs and benefits was based on the cost, in terms of health care resources, of screening for the detection, diagnosis and early treatment of CC. Benefits in-

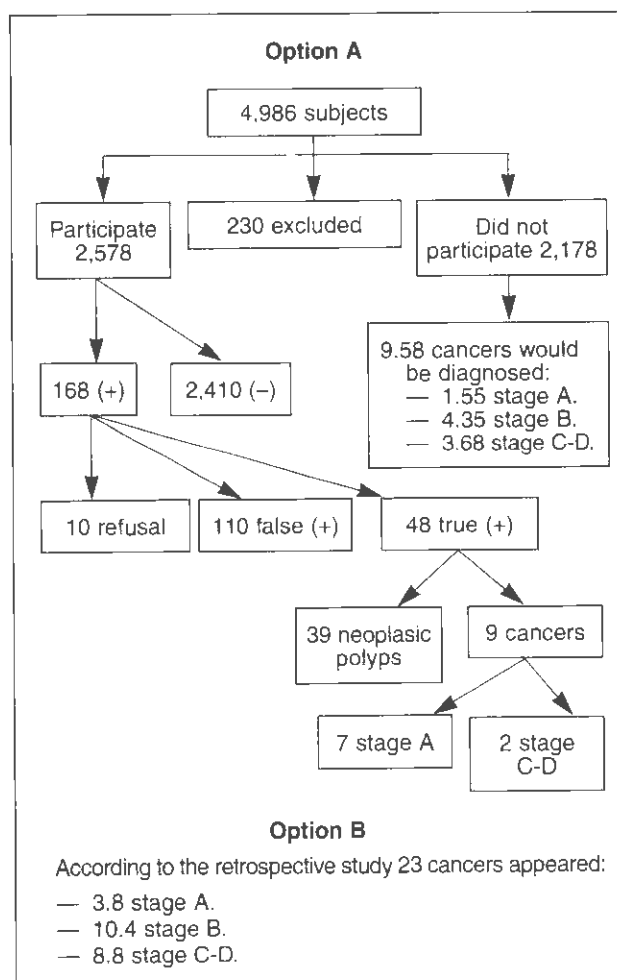


FIG. 1.—Design and development of the two options evaluated.

TABLE I Screening results
88 colonoscopies:
• 23 were incomplete.
• 45 were complete.
42 colonoscopies with non-neoplastic pathology:
• 14 cases of colic diverticulae.
• 24 cases of hemorrhoids.
• 2 cases of papillary hypertrophy.
• 5 cases of vascular pathology.
• 1 case of hypertonic anal sphincter.
39 neoplastic polyps:
• 9 colorectal carcinomas: 7 stage A and 2 stage C-D.

TABLE II
Screening costs

2,600 screening tests: 520 pesetas. Colonoscopies: 17,700 pesetas. Colonoscopy with polypectomy: 19,500 pesetas. Surgical intervention: 55,000 pesetas. Hospital stay: 16,000 pesetas/day. Special care stay: 45,000 pesetas/day. - Intensive care unit stay: 45,000 pesetas/day. Chemotherapy: 19,764 pesetas/session.
--

cluded future savings in interventions for cancers detected promptly as a result of the screening, and savings in terms of complications and insurance costs prevented in surgical interventions for cancers which were already symptomatic.

The use of health care resources for screening in the period 1994-1996 was quantified (tables II and VI). With regard to costs, it was assumed that the costs of both surgical intervention and subsequent treatments in advanced stages implied a 100% increase or more with respect to detection in initial stages, as shown in tables IV and V.

The indirect benefits were estimated in terms of the value of costs saved through early detection. Resources were valued at cost price according to insurance company fees in effect at the time of the study.

Cost-effectiveness analysis

The study considered the usefulness of introducing CC screening with FOB detection as a method for the early diagnosis of CC.

To evaluate costs and benefits, all costs incurred were considered: health and nonhealth personnel costs, consumables, tests, colonoscopies and surgery, and chemotherapy. We used 1998 prices according to standard insurance company coverage (table II).

The results of the option were measured in terms of the number of asymptomatic cases diagnosed. The numerator was therefore the total screening cost, including surgery and subsequent treatment, and the denominator was the number of cases detected.

Cost-utility analysis

Cost-utility analysis is used to make decisions regarding the effectiveness of different interventions or health pro-

TABLE III
Costs of colorectal cancer per stage

Stage A: 200,700 pesetas. Stage B: 590,700 pesetas. - Stage C: 1,080,000 pesetas. Stage D: 1,080,000 pesetas.
--

TABLE IV

Costs of option A: screening through FOB detection

Screening cost: 4,421,329 pesetas. Cost of the 7 type A cancers detected: <ul style="list-style-type: none"> • 3 surgical interventions: 602,100 pesetas. • 4 interventions with colonoscopy: 70,800 pesetas. Cost of intervention of 2 type C-D cancers: 2,160,000 pesetas. Among the population which did not participate, it was assumed that 9.58 cancers would appear, distributed as follows: <ul style="list-style-type: none"> • 1.5 stage A: 315,099 pesetas. • 4.35 stage B: 2,569,545 pesetas. • 3.55 stage C-D: 4,320,000 pesetas. Total cost of cancers which would be assumed to appear in this population: 7,204,644 pesetas. Total cost of option A: 14,458,873 pesetas.
--

grams. Our analysis compared the costs of the two options, with results measured in years lived adjusted to quality of life (QUALY). The results of the two options were expressed in terms of cost per QUALY.

To calculate QUALYs, each year of life was multiplied by the utility value according to the state of health, i.e., years lived adjusted according to a quantitative matrix of quality developed from an evaluation of health status with Rosser and Kind's matrix scale (table VII).

RESULTS

Results of the cost-benefit analysis

The CC screening procedure with FOB detection (table IV) was compared with the option of doing nothing (table V) over a 10-year period. We assumed that during this period there would be 23 cases of CC as in the previous decade according to the preliminary study (Fig. 1).

Nine cases of cancer were diagnosed in the patients who participated in the program. It was assumed that a further 9 cases would occur among those who did not wish to participate, and another 4-5 in the group of patients with resected polyps. The significant advantage was that most of these lesions were detected in initial stages, whereas only 16.4% initial stage cancers were found among patients who were not screened.

TABLE V
Costs of option B (doing nothing)

It is assumed that 23 cancers will appear, distributed as follows: <ul style="list-style-type: none"> 3.8 stage A cancers with a cost of 762,660 pesetas. 10.4 stage B cancers with a cost of 6,163,280 pesetas. 8.8 stage C-D cancers with a cost of 9,534,000 pesetas. Total cost of option B: 16,459,940 pesetas.

TABLE VI Direct costs of the fecal occult blood detection program	
<i>Personnel costs:</i>	
2,587 pesetas for 167 hours:	432,029 pesetas.
<i>Material costs:</i>	
2,600 tests and printing material:	1,352,000 pesetas.
<i>Colonoscopy costs:</i> 2,796,600 pesetas.	
<i>Hospital costs:</i>	
Surgical interventions (3 interventions for stage A cancers and 2 for stage C-D, hospital stay and chemotherapy):	2,673,600 pesetas.
<i>Total screening costs:</i> 7,254,299 pesetas.	

Thus, adding the screening costs and the costs of the cancers which we assumed would appear in the unscreened population yielded an approximate cost of 14,458,873 Spanish pesetas for option A, in comparison with an approximate cost of 16,459,940 pesetas for option B (no screening), in which 23 cancers were expected to appear (tables IV y V).

Therefore, considering the savings of 2,001,067 pesetas, it can be said that CC screening with FOB detection leads to a 12.75% savings in comparison with the option of doing nothing.

Results of the cost-effectiveness analysis

The result of the cost-effectiveness analysis of each option was determined in terms of the number of asymptomatic cases diagnosed. The numerator was therefore the total screening cost, including surgery and subsequent treatment, and the denominator was the number of cases detected.

The cost-effectiveness of the program was therefore deduced from the quotient between the total costs of the screening

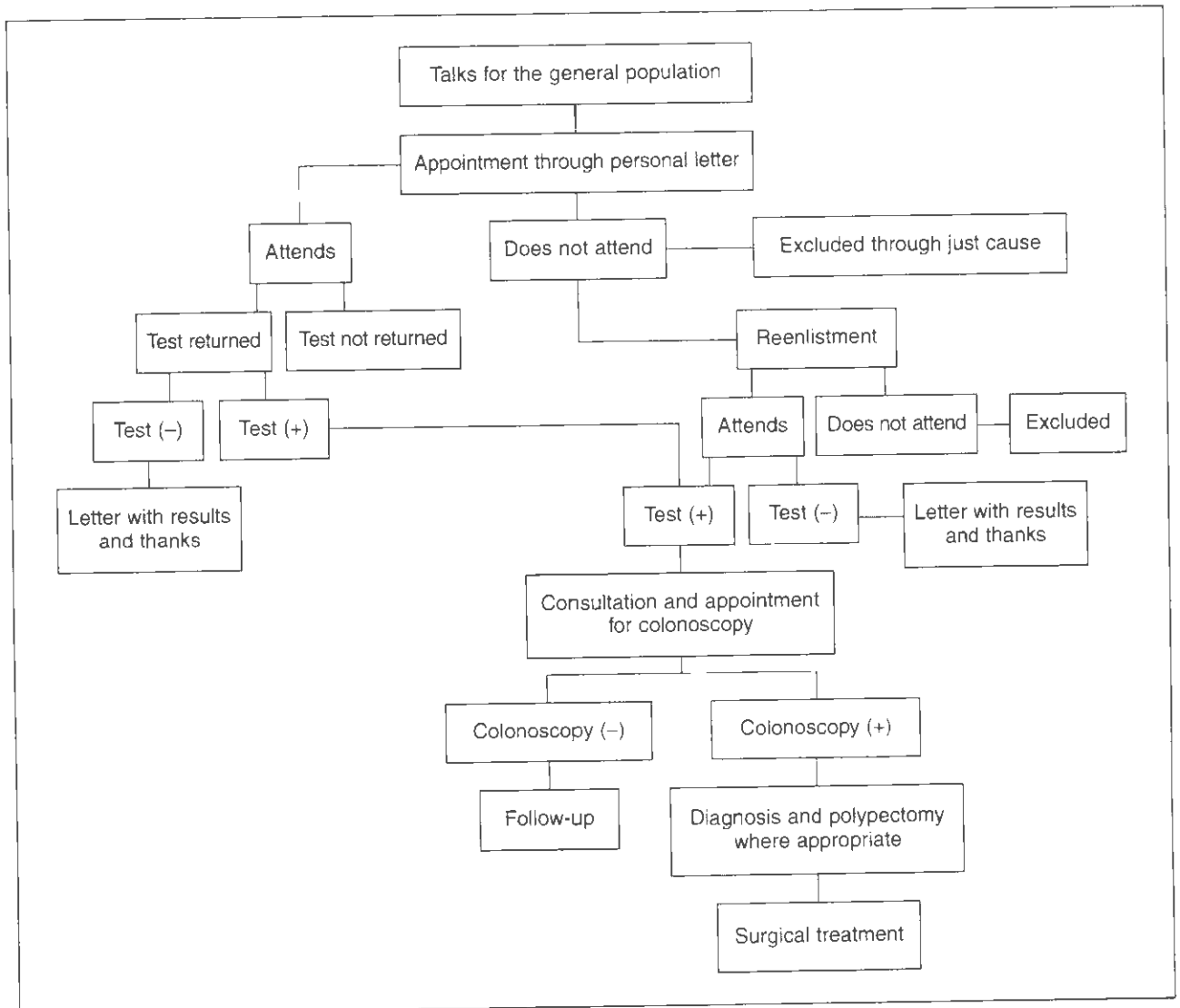


FIG. 2.- Study development scheme.

programme (table VI), which amounted to 7,254,229 pesetas, and the cases of asymptomatic cancer detected. The result was that each cancer detected through screening represented a cost of approximately 806,025 pesetas:

$$\frac{\text{Screening costs } 7,254,299 \text{ pesetas}}{\text{No. of cases detected } 9} = 806,025 \text{ pesetas}$$

Cost-utility analysis

This study compared the costs of the two options with their results measured in years lived adjusted according to quality of life (QUALY). The results of the two options were expressed in terms of cost per QUALY.

To calculate QUALYs, each year lived was multiplied by the utility value of the patient's health status, i.e., years lived were adjusted according to a quantitative quality matrix developed from an evaluation of health status based on Rosser and Kind's matrix scale (table VII).

Quality of life was calculated for a 68-year-old type patient for both options, i.e., screening with FOB detection and doing nothing. For option A it was assumed that the patient was diagnosed as having Duke's stage A disease, with a life expectancy of 7 years for men and 13 years for women, in which the patient's health state utility, according to Rosser and Kind's matrix, would be 0.995 in the first 5 years and 0.990 in the last 2 years for men, and 0.995 in the first 5 years, 0.990 in the next 5 years, and 0.973 in the last 3 years for women. The resulting total number of QUALYs for option A was 6.901 ($0.995 \times 5 + 0.990 \times 2$) for men, and 12.844 for women ($0.995 \times 5 + 0.990 \times 5 + 0.973 \times 3$).

For option B it was assumed that the same 68-year-old patient was diagnosed as having disease in a more advanced Duke's stage (B-C), with a life expectancy of less than 4 years for men and 7 for women, in which the patient's health state utility would be 0.986 in the first 3 years and 0.942 in the last year for men, and 0.986 in the first 3 years, 0.973 in the next 3 years and 0.942 in the last year for women. The resulting total number of QUALYs for option B was 3.9 for men ($0.986 \times 3 + 0.942$) and 6.819 for women ($0.986 \times 3 + 0.973 \times 3 + 0.942$).

The cost per QUALY was 1,051,185 pesetas for men and 564,795 pesetas for women who participated in CC screening, while the cost per QUALY for those who did not participate was 4,220,315 pesetas for men and 2,413,834 pesetas for women.

DISCUSSION AND CONCLUSIONS

When public health standards are used to study population groups, the economic cost of such studies is given considerable importance (19-37). Despite the fact that studies of the efficacy of interventions show that secondary prevention effectively reduces the incidence and mortality of CC, there are still questions regarding the best target groups for screening and the best strategy for population-level intervention in order to obtain the best cost-effectiveness.

Lieberman analyzed the cost-effectiveness ratio of different screening strategies over a 10-year screening period. He showed how important compliance with treatment was not only with regard to the percentage of deaths prevented but also in

TABLE VII
The efficiency and cost effectiveness of screening after 10-year follow-up

	% compliance	% cancer prevented	% deaths prevented	Screening cost
Annual FOB	100	22.5	47	1,067
	75	17	35	
	50	11	24	783
FRS every 5 years	100	37.5	52.5	1,355
	75	28	39	
	50	19	26	927
FOB/FRS	100	50	66	1,721
	75	38	50	
	50	25	33	1,110
Colonoscopy every 10 years	100	68	80	2,191
	75	51	60	
	50	34	40	1,345
Barium enema every 5 years	100	37.5	57	1,610
	75	28	43	
	50	19	29	1,027

Costs given in US dollars. FRS: flexible rectosigmoidoscopy. FOB: fecal occult blood. Modified from Lieberman DA. Cost-effectiveness model for colon cancer screening. *Gastroenterology* 1995;109:1781-90.

terms of cost-effectiveness. In this study FOB was the most sensitive test of compliance: when compliance neared 100% it yielded the best cost-effectiveness, and when there was 50% compliance, FOB was equal to other tests (table VIII).

Test sensitivity was also a variable which modifies the result of the model considerably, and a sensitivity of under 55% made FOB testing the least cost-effective of all tests.

The Office of Technology Assessment of the United States (OTA) reached the conclusion that CC screening in a population at moderate risk is a reasonably cost-effective measure and does not exceed the costs of other widely accepted interventions such as breast cancer screening with mammography every 2 years or antihypertensive treatment to prevent coronary and renal disease.

Kaplan and Bush suggested that health programs were effective if their cost/effectiveness ratio did not exceed 200,000 dollars (approximately 2,500,000 pesetas) per QUALY (year lived adjusted to quality of life). According to this parameter our CC screening program with FOB detection yielded a good cost/effectiveness ratio for both men (1,051,185 pesetas per QUALY) and women (564,795 pesetas per QUALY). Although other screening alternatives for the early diagnosis of CC in persons at an age considered at risk may be more advantageous or effective than not carrying out such a program, our comparison of the two options shows the cost/benefit, cost/effectiveness and cost/utility ratios of screening with FOB detection using the Hemoccult test are better than the ratios obtained with the option of doing nothing.

In this study good communication between doctors and patients was important in ensuring that the patients understood the purpose and importance of screening. Meetings and reminders throughout the screening program played an effective part in increasing compliance, and we believe that they were the key factor in achieving the high percentage of participation.

Other comparisons of different CC screening methods confirmed that screening with FOB detection has the best cost-effectiveness ratio, and that it is moreover the simplest and most practical method. With the future development of specific immunochemical methods for human hemoglobin, this type of test may become the ideal method (1-3, 38-43).

Our results lead us to propose a series of recommendations to different government bodies.

1. The Ministry of Health and the Health Authorities of the Autonomous Communities should consider colorectal cancer a serious disease whose incidence is on the rise, and which is currently the second most frequent cause of death from cancer. In Spain approximately 8,000 people die from CC each year. Shortcomings of previous campaigns in Spain should not disguise the importance of the figures published in other countries where studies have been more efficiently organized. Our study shows that screening with FOB detection can achieve results which are at least as effective as in other developed countries. For this reason we urge government bodies to develop preventive policies that include CC screening through the detection of FOB.
2. Health managers should be aware that screening through the detection of FOB with the Hemoccult test has proved to be a useful method for early diagnosis, and has a good cost-effectiveness ratio. For this reason health service managers should promote FOB testing every two years for persons over 50 years of age. The global economic benefits in terms of health costs avoided would become evident within a few year.
3. Health workers should consider that the most forward-looking international opinions as well as the very philosophy of primary health care advocate the integration of preventive measures into health care activities, since the largest number of people can be reached at this level. In the case of CC, prevention is doubly important because of the high incidence of the disease and the benefits, in terms of survival, of a correct early diagnosis. Digestive system cancers have the best prognosis of all cancers after surgical treatment in early stages. We therefore urge health workers, particularly those in primary health care, to promote this type of screening as a method of preventing CC, in view of the considerable benefits that early detection offers their patients.
4. Nongovernmental organizations, the Spanish Association Against Cancer and health workers' associations should recognize that CC is the second most common form of cancer after lung cancer in men and breast cancer in women. Both of these other types of cancer are already the object of preventive campaigns at a national level, and for women such campaigns form part of integral care plans (e.g., breast cancer and menopause).

The only type of prevention possible for CC is secondary prevention, principally through the detection of FOB. Therefore, in view of the good cost-effectiveness ratio of the Hemoccult test in our study, we recommend prevention campaigns for the early diagnosis of this type of cancer, in collaboration with primary health workers. Obviously, steps should also be taken to ensure appropriate follow-up for per-

sons with a positive test result, who should be referred to a higher level of specialized health care.

We urge that this type of preventive activity be promoted, with particular efforts to overcome one of the greatest obstacles to such programs: lack of cooperation and understanding on the part of professionals at different levels.

To conclude, we believe that in view of the available scientific evidence, CC screening should be recommended in persons over 50 years of age, provided that certain basic measures, including the economic evaluation of the procedure, are ensured. As mentioned earlier, participation in screening of as many persons at risk as possible is a decisive factor in guaranteeing the effectiveness of the program. An appropriate regime might be FOB testing every 2 years and confirmation colonoscopy for patients with positive test results.

Screening for all diseases requires very sensitive tests, but CC screening should also involve highly specific tests, since the procedure to confirm the disease (colonoscopy) is expensive and very poorly accepted. For this reason we, like many authors, believe that the Hemoccult sample should not be rehydrated.

Despite the fact that some published studies have demonstrated a reduction in mortality in a general, nonrisk, asymptomatic population over the age of 50 years, we believe that until our study, no previous analyses had evaluated years survived adjusted to quality of life, a decisive factor in judging the benefits of screening for CC.

Finally, in the light of our findings, large-scale prospective studies should be undertaken in Spain to determine the effectiveness of CC screening. The data obtained from these studies would provide a firmer basis for developing a preventive strategy for this population, and for determining the real prevalence of the disease (37-50).

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank the staff members of the Primary Health Care Team of Casas Ibáñez Drs. Divison, Casado and Massó, and the nurses of Albacete General Hospital M. Dolores Muñoz and M. Josefa González, for their help with the field work. They would also like to thank professor Rodríguez Montes for his collaboration in the writing and finalization of the study. Appreciation also to Loreto.

REFERENCES

1. Tárraga López PJ. Cáncer colorrectal en Albacete. Impacto de un cribado por detección de sangre oculta en heces en una zona controlada. Madrid: MACAYPA. SA: 1997.
2. Mortalidad por tumores malignos en Castilla La Mancha 1992. Bol Epidemiol de Castilla La Mancha 1996;8(7).
3. Brotons Cuixart C. Efectividad del Hemoccult para el cribaje del cáncer colorrectal (editorial). Aten Primaria 1994;13:59-60.
4. García A, Carballo F, De la Morena J. Aplicabilidad de programas de screening para cáncer colorrectal basados en el test de hemorragias ocultas en heces. Rev ACAD 1993;IX: 40-1.
5. Hynam KA, Hart AR, Gay SA, Inglis A, Wicks ACB, Mayberry JF. Screening for colorectal cancer: reason for refusal of faecal occult blood testing in a general practice in England. J Epidemiol Comm Health 1995;49:84-6.
6. Simon JB. Occult blood screening for colorectal carcinoma. A critical review. Gastroenterology 1995;88:820-4.

7. Kevin K, Knight MD, Jonathan E, Fielding MD, Renaldo N, Battista MD. Occult blood screening for colorectal cancer. *JAMA* 1987;261:587-93.
8. Knight KK, Fielding JE, Battista RN. Occult blood screening for colorectal cancer. *JAMA* 1989;261:586-93.
9. García Albert AM: Prevención y detección precoz del cáncer colorrectal: II. Estudios controlados y no controlados. *Rev ACAD* 1992;VIII:126-32.
10. Mandel JS, Bond JH, Timothy R, Snover DC, Bradley M, Schuman LM, Edered F. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for faecal occult blood. *N Engl J Med* 1993;328:1365-71.
11. Flehinger BJ, Herber E, Winawen SJ, Miller DG. Screening for colorectal cancer with faecal occult blood test and sigmoidoscopy: preliminary report of the Colon Project of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center and PMI-Strang Clinic. En: Chamberlain J, Miller AB, eds. *Screening for gastrointestinal cancer*. Toronto: Hans Huber Publishers; 1988. p. 9-16.
12. Winawen SJ. Detection and diagnosis of colorectal cancer. *Cancer* 1983;51:2519-24.
13. Chamberlain J, Hardcastle JD, Armitage N, Moss SM, Dison T, Manghan C. Progress report on a randomized, controlled trial of screening for colorectal cancer in Nottingham, England. En: Chamberlain J, Miller AD, eds. *Screening for gastrointestinal cancer*. Toronto: Hans Huber Publishers; 1988. p. 25-31.
14. Kewenter J, Bjöck S, Haglin E, Jonsson O, Svanvik J, Svensson CH. A controlled trial of occult blood screening for colorectal neoplasm: a comparison between rehydrated and non rehydrated hemocult II slides. En: Chamberlain J, Miller AB, eds. *Screening for gastrointestinal cancer*. Toronto: Hans Huber Publishers; 1988. p. 33-9.
15. Cortés Ugalde F, Artal Moneva F, Garcés Tapia A, Izcará Domingo J, Lacasa Serrano E, Zubiri Sáenz F. Cáncer colorrectal: detección mediante la prueba del guayaco en un centro de atención primaria. *Med Clín (Barc)* 1992;98:325-8.
16. Hardcastle JD, Chamberlain J, Sheffield J. Randomised controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1989;1:1160-4.
17. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal occult blood test. *Lancet* 1996;348:1467-71.
18. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, et al. Randomised controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996;348:1472-7.
19. Lieberman D, Sleisenger MH. Is it time to recommend screening for colorectal cancer? *Lancet* 1996;348:1958.
20. Barrey MJ, Mully AG, Richter JM. Effect of workup strategy on the cost-effectiveness of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Gastroenterology* 1987;93:301-10.
21. Badía X, Rovira J. Evaluación económica de medicamentos. Madrid: Luzán 5. SA de Ediciones; 1994.
22. Badía X. La evaluación económica en el sector sanitario. Revisión de los estudios españoles y apuntes de futuro. *Rev Salud Pública* 1991;2:107-17.
23. Sacristán JA, Soto J, Galende S. Farmacoeconomía: el cálculo de la eficiencia. *Med Clín (Barc)* 1994;103:143-9.
24. Antoñanzas F. Evaluación económica aplicada al campo de los medicamentos. Características y metodología. En: Sacristán J, Badía X, Rovira J, eds. *Farmacoeconomía: evaluación económica de medicamentos*. Madrid: Editores Médicos, SA; 1995. p. 31-47.
25. Prados Torres MA, Marion Buer J. Conceptos básicos de evaluación del impacto de intervenciones y programas de salud. En: Argimon, ed. *Tratado de epidemiología clínica*. Madrid: Doyma; 1995. p. 471-5.
26. Garanz R. Estudios coste-efectividad y coste-utilidad. En: Argimon, ed. *Tratado epidemiología clínica*. Madrid: Doyma; 1995. p. 579-88.
27. Drumond ME, Stoddent GL, Torrance GN. Análisis de coste. Método para la evaluación económica de los programas de atención a la salud. Madrid: Editorial Díaz de Santos, SA; 1993. p. 61-90.
28. Lieberman David A. Cost-effectiveness model for colon cancer screening. *Gastroenterology* 1995;109:1781-90.
29. Patrick DL, Erickson P. What constitutes quality of life? Concepts and dimensions. *Clin Nutr* 1988;7:53-63.
30. Antoñanzas Villar F. Aspectos económicos. Monografías médicas. Prevención del cáncer (y II). *Jano* 1990;4:47-55.
31. Fernández Cano P. Farmacoeconomía: estudios de calidad de vida (3.ª parte). *Farm Clin* 1990;7:380-9.
32. Klarman HE, Francis JO, Rosenthal GD. Cost effectiveness analysis applied to the treatment of chronic real disease. *Med Care* 1992;6:48-54.
33. Rovira J, Badía X. La cuantificación del valor económico de la calidad de vida. En: Camps MV, Pérez-Oliva M, eds. *Terapéutica y calidad de vida*. Monografías del Dr. Antonio Esteve. Barcelona: 1993. p. 25-9.
34. Sackett DL, Torrance GW. The utility of different health states as perceived by the general public. *J Chron Dis* 1979;31:697-704.
35. Jiménez J, Brotons C, Marquet R. Evaluación de actividades preventivas. En: Gene Badía J, ed. *Actividades preventivas en atención primaria*. Monografías clínicas 1994;8: 77-88.
36. OMS. Evaluación de programas de salud. Serie salud para todos n.º 6. Ginebra; 1983.
37. Weller D, Mos J, Hiller J, Thomas A, Edwards J. Screening for colorectal cancer: What are the cost? *Int J Tech Ass Health Care* 1995;11:26-39.
38. Häkkinen Y, Paasivuo R, Pantanen P. Screening of colorectal tumours using an improved faecal occult blood test. Quantitative aspects. *Gut* 1988;29:1194-7.
39. Allison JE, Tekawa IS, Ransan LJ, Adrain AL. A comparison of faecal occult blood test for colorectal-cancer screening. *N Eng J Med* 1996;18:155-9.
40. Matti K, Ilkka H, Ismo R, Risto P, Leif S. Findig colorectal tumours with an immunological faecal occult blood test in sytomatic primary health care patients. *Age Ageing* 1994;23:365-70.
41. Ahlquist DA. Accuracy of fecal occult blood screening for colorectal neoplasia. A prospective study using hemocult and hemoquant tests. *JAMA* 1993;269:1262-3.
42. Allison JE, Feldman R, Tekawa IS. Hemocult screening in detecting colorectal neoplasm: sensitivity, specificity and predictive value. *Ann Intern Med* 1990;112:328-33.
43. Mandel JS, Bond JH, Bradley M. Sensitivity, specificity and positive predictivity of the hemocult test in screening for colorectal cancers. The University of Minnesota's Colon Cancer control study. *Gastroenterology* 1989;97:597-600.
44. Whyne DK, Neilson AR, Walker AR, Hardcastle JD. Faecal occult blood screening for colorectal cancer: is it cost-effective? *Heath Econom* 1998;7:21-9.
45. Fletcher RH, Simon JB. Should all people over the age of 50 have regular fecal occult blood tests? If it works, why not do it? *N Engl J Med* 1998;338:1153-5 (discussion 1154-5).
46. Tazi MA. Is colorectal cancer screening feasible and useful? *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22:S218-S225.
47. Agrez MV, Coory M, Cockburn J. Population screening for colorectal carcinoma with fecal-occult blood testing: are we sufficiently informed? *Cancer* 1998;82:1803-7.
48. Simon JB. Should all people over the age of 50 have regular fecal occult blood tests? *N Engl J Med* 1997;338:1151-2.
49. Ahlquist DA. Fecal occult blood testing for colorectal cancer: can we afford to do this? *Gastroenterol Clin North Am* 1997;26:41-5.
50. Bond JH. Fecal occult blood testing for colorectal cancer: can we afford not to do this? *Gastroenterol Clin North Am* 1997;26:57-70.

CONTRIBUCIÓN ESPECIAL

La calidad de vida. ¿Se puede medir realmente?

Monés Xiol, J.

Unidad de Gastroenterología, Hospital de la «Santa Creu i Sant Pau», Universidad Autónoma, Barcelona.

Monés Xiol, J. Quality of life. Can it really be measured?
Rev Esp Enferm Dig 2000;92:349-53.

Las enfermedades en general y las de aparato digestivo en particular pueden afectar diversos aspectos en la vida de un paciente. Sin embargo, la mayoría de estudios clínicos y la propia práctica asistencial habitualmente sólo consideran para la valoración y control de una determinada enfermedad la evaluación de parámetros fisiológicos, morfológicos y funcionales, complementados por la impresión del médico que realiza la asistencia. Este último aspecto, reflejado en una historia clínica, tiene valor para un paciente concreto tratado por su médico, pero es evidente que esta valoración personal no puede en ningún caso ser tenida en cuenta en estudios de evolución de una enfermedad o bien para medir y comparar resultados terapéuticos en ensayos clínicos. Por tanto, tiene un carácter de subjetividad muy acusado y como consecuencia una notable dificultad para una valoración adecuada por sus innegables condicionantes de impresión personal y difícil objetivación en parámetros capaces de ser comparados.

Además, aunque la evaluación del médico se considerara adecuada, sólo se podría referir a impresiones del propio facultativo sobre la calidad de vida y estas impresiones no pueden reflejar bien el complejo conjunto de sensaciones del paciente y que condicionan su sentimiento de tener o no tener una buena salud y calidad de vida entendida en el sentido más amplio. Por ello durante mucho tiempo el concepto de calidad de vida era poco tratado en las revistas médicas de mayor difusión y quedaban marginados a revistas específicas que trataban aspectos bioéticos, psicológicos, sociales, etc.

Por otro lado y con la concepción moderna de la necesidad de compartir responsabilidades con el propio paciente en cuanto a las decisiones que afecten a su salud y contempladas en la actualidad en todos los códigos de ética modernos, se deriva a su vez la necesidad de interpelar al paciente y de la forma más objetiva posible, cual es la percepción que tiene de su calidad de vida en un momento concreto en el proceso evolutivo de la enfermedad que le afecta y que pueda servir de base para una evaluación posterior.

Sin embargo, la evaluación de la calidad de vida no es un concepto nuevo, y ya en el año 1947 Karnosky y Burchenal

(1) introdujeron estos aspectos en estudios de quimioterápicos en el tratamiento de enfermedades neoplásicas. Pero no fue hasta 1952 y después de que la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió el concepto de calidad de vida, algunos investigadores clínicos se plantearon considerar la calidad de vida como una medida a tener muy en cuenta porque representa el resultado final de una actuación médica desde la importante visión del paciente protagonista de dicha actuación.

Hay una definición completa y amplia de calidad de vida que intenta incluir conceptos tales como ausencia de alteraciones físicas, necesidades cubiertas, libertad, tiempo libre e incluso el amor. La definición de la OMS indica que calidad de vida es «la percepción adecuada y correcta que tiene de sí misma una persona en el contexto cultural y de valores en que está inmersa en relación con sus objetivos, normas, esperanzas e inquietudes. Su percepción puede estar influenciada por la salud física, psíquica, su nivel de independencia y sus relaciones sociales». Esta definición, aunque completa, es poco práctica y por ello con posterioridad se modificó reduciendo su contenido y se consideró como salud y buena calidad de vida «la ausencia de enfermedad o defecto y la sensación de bienestar físico, mental y social» (2) o también la sencilla pero muy adecuada definición americana de calidad de vida «sentimiento personal de bienestar y satisfacción con la vida».

Al asimilar estos conceptos se aceptaron como necesarias o por lo menos convenientes valoraciones que tengan en cuenta la impresión subjetiva de los pacientes sobre su propio estado de salud. Se inicia por parte de médicos e investigadores clínicos de forma lenta pero ininterrumpida la introducción de los primeros parámetros sobre calidad de vida en los ensayos clínicos y estudios evolutivos de procesos patológicos, y sobre todo se intentan objetivizar de forma reproducible cuantificaciones adecuadas e incluso necesarios estudios para validar cuestionarios fiables referentes a la evaluación de la calidad de vida.

Los cuestionarios sobre calidad de vida (HRQL, *Health Related Quality of Life*) no sustituyen evaluaciones sintomáticas, analíticas, morfológicas, etc., sino que las complementan, introduciendo algo tan trascendente como la visión del propio paciente sobre su percepción de salud. Por tanto, la cuantificación de calidad de vida (HRQL) «es una compleja medida sobre la satisfacción de bienestar físico, mental y social, un concepto que aglutina las expectativas, deseos y necesidades en la vida del paciente». En el fondo, la calidad de vida intenta caracterizar y reflejar un balance entre lo bueno y lo malo en la vida en relación con la salud y el término refleja los sentimientos de bienestar del sujeto, relacio-

Correspondencia:

JOAN MONÉS XIOL, Unidad de Gastroenterología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universidad Autónoma, Barcelona.

nados con su percepción individual y con sus objetivos en la vida.

Hay actualmente muchos, quizá demasiados, instrumentos de medida para cuantificar la calidad de vida, y todos ellos tienen en común dos hechos fundamentales:

1. Son cuestionarios que rellenan los pacientes y que se facilita su realización mediante diferentes escalas e «ítems».
2. La mayoría tienen en cuenta dos perfiles de salud que se denominan dominios, que corresponden a dos aspectos-resumen trascendentes, como son el componente físico y componente mental. Los instrumentos de medida de la calidad de vida tienen que tener una serie de características sin las cuales un cuestionario no puede ser considerado como válido:

Amplio, que cubra una parte considerable de los aspectos de la salud.

Seguro, en que se puedan precisar conceptos, sea reproducible y tenga consistencia interna, de tal manera que no haya contradicciones en las respuestas y en caso de haberlas puedan ser detectadas. La correlación entre los dominios puede contrastarse mediante el test de Cronbach.

Sensible, capaz de detectar variaciones discretas y por tanto capaz de reflejar las variaciones sintomáticas tras una determinada terapéutica.

En la especialidad de patología digestiva existe un interés creciente en el estudio de la calidad de vida, tanto en patologías orgánicas para completar la validación de los cambios morfológicos, analíticos, etc., pero, sobre todo, para valorar de forma más precisa las características de enfermedades funcionales y que pueda representar un buen parámetro de comparación a falta de otros objetivos, de actitudes terapéuticas diferentes (3). En resumen, los estudios de calidad de vida en la literatura anglosajona HRQL (*Health-Related Quality of Life*) intentan reflejar el impacto de la enfermedad sobre el paciente y la sensación sobre el estado general de salud (4). Básicamente existen dos tipos de instrumentos para analizar la calidad de vida: cuestionarios genéricos y específicos.

CUESTIONARIOS GENÉRICOS

Se suelen usar para medir la calidad de vida en pacientes con más de una patología y además permiten comparaciones entre diferentes patologías tales como, por ejemplo, calidad de vida de pacientes diabéticos con complicaciones iniciales y pacientes con artritis reumatoide. Las escalas genéricas intentan cubrir todos los aspectos de la vida y se resumen en una puntuación global. Sin embargo, estos cuestionarios genéricos son poco adecuados para detectar cambios inducidos por un tratamiento concreto en una determinada enfermedad.

Los cuestionarios genéricos más utilizados son:

- a) El *Medical Outcomes Study* (SF-36) (5).
- b) El *Sickness Impact Profile* (SIP) (6).

c) El *Psychological General Well-Being Index* (PGWB) (7).

d) El *Psychological Adjustment to Illness Scale* (PAISR) (8).

a) El SF-36 tiene ocho dominios, cuatro de ellos corresponden a aspectos físicos (función física, actividad física laboral, índice de dolor y percepción de salud) y los otros cuatro a aspectos del área psíquica o mental (vitalidad, función social, actividad psíquica laboral e índice de salud mental). Cada uno de los dominios tiene varios «ítems» que suman en conjunto 36, y cada uno de los «ítems» tiene una escala de puntuaciones. La suma de los puntos de cada uno de los dominios se obtiene una puntuación global que va de una escala entre 0 al 100, de forma que una mayor puntuación indica un mejor estado de salud. La gran ventaja de la SF-36 es su facilidad, comodidad y que está suficientemente validado. Además es corto y se puede realizar tanto en pacientes ingresados como en consulta ambulatoria. Como término medio los pacientes tardan entre 5-15 minutos en rellenar completamente el cuestionario.

El SF-36 es un cuestionario muy utilizado por su facilidad, comodidad y validez. De hecho es el más utilizado para la validación de otros cuestionarios diseñados con posterioridad y sobre todo para valoración de los cuestionarios específicos. Vamos a citar algún ejemplo de validación de calidad de vida con el cuestionario genérico SF-36 para comprobar algunos aspectos de difícil cuantificación sin el uso de estos cuestionarios.

Rogger et al (9) publican en el año 1999 la calidad de vida en un colectivo de 34 pacientes, antiguos drogadictos que tuvieron una hepatitis aguda entre los años 1971-1975 y del suero congelado se pudo constatar posteriormente la presencia de virus C. Se estudió la calidad de vida en comparación con controles en 15 pacientes a los que se informó de su estado viral y se observó que la puntuación era peor en siete de los ocho escalas del SF-36, mientras que en los 19 en los que se retardó la información las puntuaciones fueron significativamente peores sólo en tres de las siete escalas, siendo los parámetros físicos, analíticos, sociodemográficos, etc. muy similares y sin diferencias significativas. Es decir, la existencia de infección por virus C representó 26 años después un empeoramiento de la calidad de vida en relación con controles, e incluso fue significativamente peor entre los que conocían su estado viral de aquellos que se les retrasó la información.

Alonso et al (10) han validado la versión en castellano del SF-36 con un más que aceptable resultado, de tal manera que la alfa de Cronbach fue superior a 0,7 (considerado como bueno) en todas los dominios (rango: 0,71 a 0,94), excepto en la relación social (alfa: 0,45).

b) El SIP tiene 12 áreas diferentes, con escalas numéricas algo más complejas y largas que las explicitadas en el SF-36 y que requiere al menos 30 minutos para su correcta cumplimentación. También está ampliamente validado, pero es más complejo y largo, con dificultades de aplicación en consulta externa y para grandes grupos de población. Por tanto, aunque utilizado no ha tenido tanta aceptación como el SF-36.

c) El PGWB fue diseñado con el propósito de disponer de un instrumento que fuera capaz de medir el sentimiento

subjetivo de bienestar. Ha sido utilizado en numerosos estudios y consta de seis dimensiones (ansiedad, depresión, autocontrol, sentimiento de bienestar, vitalidad y estado general) e incluye 22 «ítems».

Wiklund et al (11) evaluaron el efecto de la endoscopia sobre la calidad de vida y los síntomas dispépticos en 196 pacientes con dispepsia y endoscopia negativa de organicidad antes y una semana después de la gastroscopia. La evaluación sintomática se realizó con un cuestionario específico de síntomas gastrointestinales y el impacto sobre el estado de salud se evaluó mediante el PGWB. Después de la endoscopia los síntomas permanecieron inalterables, mientras que el índice del PGWB fue de 97,8 antes de la endoscopia (controles entre 102-105), mejorando hasta 102 después de la exploración y sin tratamiento, es decir, en el rango de la normalidad. Los resultados de este estudio sugieren que una endoscopia negativa mejora la calidad de vida, al menos a corto plazo, en pacientes con dispepsia funcional, incluso aunque los síntomas persistan, muy probablemente como consecuencia de la tranquilidad que representa la información de una endoscopia negativa de lesión orgánica.

d) El PAIS-SR se utiliza fundamentalmente para la valoración del impacto psicosocial de una enfermedad. Tiene siete dominios (preocupación por la salud, actividad profesional, relación familiar en el hogar, actividad sexual, relación resto de la familia, actividad social y alteraciones psicológicas) y 46 «ítems».

Este cuestionario fue el escogido por Wilhelmsen y Bersstad (12) para comparar la calidad de vida antes y un año después de erradicación del *Helicobacter pylori* en un grupo de pacientes con documentada úlcera duodenal, observando una mejoría significativa global de la calidad de vida ($p < 0,01$) y con un descenso significativo sobre todo en los dominios de preocupación por la salud ($p < 0,03$), actividad sexual ($p < 0,05$) y menores alteraciones psicológicas ($p < 0,05$).

Recientemente se ha publicado un amplio estudio multicéntrico internacional (10 países) valorando el impacto de los síntomas gastrointestinales en la calidad de vida de la población control, utilizando dos conocidos índices genéricos de calidad de vida. Se estudiaron 5.581 sujetos mediante el ya citado PGWB (*Psychological General Well-Being Index*) y la correlación con tres «ítems» del DLI (*Daily Life Index*). Alrededor de un 50% de los encuestados referían algún síntoma gastrointestinal, siendo los más frecuentes pirosis, diarrea y saciedad precoz, aunque sólo en el 7,3% fueron considerados por los sujetos como importantes y el 4,8% consideraron que interferían de forma evidente sus actividades diarias. Por tanto, síntomas del tracto digestivo llegaban a interferir la calidad de vida de forma evidente en el alrededor 5% de los sujetos controles encuestados (13).

CUESTIONARIOS ESPECÍFICOS

Hay numerosos cuestionarios específicos para diversas enfermedades, algunos tan concretos como cuestionarios de calidad de vida en bronquitis crónica, insuficiencia cardíaca, artritis reumatoide, hipertensión arterial (14) o enfermedad inflamatoria intestinal. Pero en nuestra revisión referiremos

a aquellos cuestionarios diseñados para enfermedades digestivas.

Se pueden diferenciar tres tipos:

Cuestionarios para valoración de síntomas gastrointestinales

Uno de los más conocidos y cronológicamente el primero que se publicó fue el *Gastrointestinal Symptom Rating Scale* (GIRS) (15), que en principio fue diseñado para pacientes con úlcera péptica y síndrome del intestino irritable, pero que se ha extendido con posterioridad a las enfermedades del tubo digestivo en general. Tiene 15 «ítems» y en cada uno de ellos hay una escala de puntuación de 0 puntos (no tienen nunca el síntoma referido en la pregunta) a 3 puntos (síntoma frecuente e intenso). Sólo a título de ejemplo citaremos algunos «ítems», como dolor abdominal, pirosis, náusea, vómito, distensión abdominal, estreñimiento, diarrea, sensación de evacuación incompleta, etc. La puntuación global puede ser de 0 a 45 puntos. Cuanto más baja sea la puntuación mejor estado del paciente en cuanto a sintomatología gastrointestinal.

Los cuestionarios de calidad de vida en enfermedades orgánicas digestivas permiten una más adecuada valoración clínica y sobre todo la cuantificación de las modificaciones tras una determinada acción terapéutica. No pretenden sustituir los datos aportados por las pruebas morfológicas, analíticas, etc., sino completarlas con aspectos importantes para el paciente. Ahora bien, si en las enfermedades orgánicas representan un complemento conveniente y de ayuda, estas valoraciones en la calidad de vida son aún más trascendentes y en la práctica necesarias en las enfermedades funcionales digestivas, en que no se pueden obtener parámetros objetivos de utilidad.

Por ello, en la última década se han hecho considerables esfuerzos para elaborar y poner a disposición del médico asistencial cuestionarios específicos de calidad de vida especialmente enfocados a enfermedades funcionales digestivas. Entre ellos destacamos el propuesto en 1999 por Chassany et al (16), el FDDQL (*Functional Digestive Disorders Quality of Life*), que consta de 43 «ítems» repartidos en ocho dominios. Tiene una escala que va de 0 (peor calidad de vida) a 100 (mejor calidad de vida), con un excelente coeficiente de Cronbach de 0,94 (fiabilidad interna) y una buena correlación con el genérico SF-36. Los autores del cuestionario lo consideran muy adecuado para usarlo en ensayos clínicos que intenten evaluar la bondad de una terapéutica en pacientes afectados de dispepsia y síndrome del intestino irritable.

Cuestionarios para validación de enfermedades concretas

Se han elaborado cuestionarios específicos para valoración de calidad de vida en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico. Raymon et al (17) en 1999 proponen un cuestionario validado por su buena correlación con el genérico SF-36. Además han demostrado una buena fiabilidad interna con un coeficiente de Cronbach entre 0,84 a 0,91 (es considerado como bueno un coeficiente por encima de 0,70). El cuestionario consta de 37 «ítems» divididos en siete

dominios. La cumplimentación por parte del paciente tiene una aceptable facilidad.

En 1998, Talley et al (18) diseñan un nuevo cuestionario de valoración de calidad de vida en pacientes con dispepsia funcional, la NDI (*Nepean Dyspepsia Index*), que consta de 17 dominios y 42 «ítems». Los propios autores reconocen su complejidad y un año después hacen su valoración completa en un estudio multicéntrico (19) comparándolo con reconocidos cuestionarios como son el BSQ (*Bowel Symptom Questionnaire*) para medir el posible componente de síndrome de intestino irritable, STAI (*Speilberger State-trait Inventory*), para medir el componente de ansiedad, BDI (*Beck Depression Inventory*), para medir el componente depresivo, y el cuestionario genérico SF-36. El nuevo NDI se ha simplificado considerablemente y consta de 25 «ítems» en cinco dominios. La fiabilidad, reproducibilidad y consistencia interna son buenas. El nuevo NDI a pesar de su simplificación es aún un poco más complejo, pero a la vez más completo, que un cuestionario específico de dispepsia previamente descrito (20), el GDSS (*Glasgow Dyspepsia Severity Score*), que ha sido y es un buen parámetro para valorar globalmente el estado de salud de un paciente con dispepsia funcional, pero esta poco desarrollado para síntomas concretos, así como la cuantificación sobre actividades cotidianas.

Asimismo hay cuestionarios para la evaluación específica del síndrome de intestino irritable, el llamado IBSQOL (*Irritable Bowel Syndrome Quality of Life*), que ha sido validado y utilizado en estudios terapéuticos (21).

Cuestionarios para valoración de síntomas

En ocasiones interesa valorar determinados síntomas en algunas enfermedades o en comparación del mismo síntoma en diversas enfermedades. Como ejemplo de este tipo de cuestionarios hay el *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI), que fue utilizado recientemente por Elsenbruch et al (22) para valorar el sueño en un grupo de 15 pacientes con síndrome del intestino irritable en comparación con 15 controles. Los resultados mostraron que las puntuaciones del índice de PSQI fueron significativamente peores en pacientes que en controles, mientras que los análisis de los parámetros objetivos del polisomnograma (electrocardiograma, tiempo total de sueño, electroencefalograma, oculografía, electromiografía, etc.), no mostraron diferencias, lo que sugiere que la sensación de la mala calidad de sueño por parte de los pacientes forma parte de su alteración en su percepción aumentada tanto a estímulos normales externos (distensión del tubo digestivo) como internos.

EVALUACIONES TERAPÉUTICAS GENERALMENTE MIXTAS (CUESTIONARIOS GENÉRICOS Y ESPECÍFICOS) DE CALIDAD DE VIDA

Para valorar la bondad terapéutica de un determinado tratamiento es frecuente la utilización conjunta de dos o más cuestionarios, generalmente uno genérico y otro específico. En un estudio reciente del año 1999, Havelund et al (23) valoran los efectos sobre la calidad de vida de omeprazol 20

y 10 mg/día en comparación con placebo en un numeroso grupo de pacientes con pirosis y sin esofagitis endoscópica. Utilizaron para la cuantificación el cuestionario específico del GSRS para enfermedades digestivas y el genérico del PGWB (*Psychological General Well-Being*). El inhibidor de la bomba de protones fue significativamente superior a placebo y los índices de calidad de vida obtenidos con el fármaco llegaron a niveles comparables a la población control.

Son muy conocidos y utilizados algunos índices de actividad para la enfermedad de Crohn, pero son menos conocidos los cuestionarios específicos de calidad de vida. Un estudio publicado en 1999 por Tillinger et al (24) comparan el CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*) con el TTO (*Trade-off Technique*), el DQO (*Direct Questioning of Objectives*) y el BDI (*Beck Depression Inventory*) en 16 pacientes antes y 24 meses después de una intervención quirúrgica por complicaciones de la enfermedad de Crohn. De 16 pacientes, 12 mejoraron significativamente todos los parámetros, mientras que en cuatro pacientes no se objetivó mejoría significativa, todos ellos por recidiva activa postquirúrgica de la enfermedad. Se han elaborado estudios de calidad de vida en pacientes con obstrucciones malignas de la vía biliar (25), cáncer de colon (26) y trasplante hepático (27).

Nuestro grupo ha realizado un estudio (28) en 670 pacientes con dispepsia funcional para confirmar la correlación entre una escala genérica de calidad de vida la SF-36 y una específica de síntomas gastrointestinales la GSRS. Entre ambas escalas hay una buena correlación y la combinación de ambas es muy útil para conseguir un muy adecuado conocimiento de la calidad de vida en pacientes con dispepsia funcional. En este mismo colectivo se estudió asimismo la calidad de vida según el subtipo de dispepsia funcional y se observó que el tipo idiopático es el que muestra peor calidad de vida tanto en la escala genérica como en la específica (29). Por último nuestro grupo evaluó en 482 pacientes de dispepsia funcional (30) la eficacia de cisaprida en cuanto a calidad de vida y se observó un incremento significativo tanto al mes como a los 3 meses de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. En: Macleod CM, ed. *Evaluation of chemotherapeutic agents*. New York: Columbia; 1947. p. 37-56.
2. Constitution of the World Health Organization. World Health Organization. Handbook of basic documents, 5th ed. Geneva: Palais des Nations; 1952.
3. Dimenäs E. Methodological aspects of evaluation of quality of life in upper gastrointestinal diseases. *Scand J Gastroenterol* 1993;28(Supl 199):18-21.
4. Eisen GM, Locke GR, Provenzale D. Health-Related Quality of Life: a primer for gastroenterologists. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2017-21.
5. Stewart AL, Greenfield S, Hays RD, Wells K, Rogers WH, Berry SD, McGlynn EA, Ware JE Jr. Functional status and well-being of patients with chronic conditions: Results from the Medical Outcomes Study. *JAMA* 1989;262:907-13.
6. Bergner M, Bobbitt RA, Pollard WE, Martin DP, Gilson BS. The sickness impact profile: validation of a health status measure. *Med Care* 1976;14:57-67.

7. Dupuy HJ. The Psychological General Well-Being (PGWB) Index. En: Wenger NK, Mattson MB, Furberg CF, eds. Assessment of quality of life in clinical trials of cardiovascular therapies. USA: Le Jacp Publishing Inc; 1984, p. 170-83.
8. Derogatis LR. The Psychosocial Adjustment to Illness Scale (PAIS). *J Psychosom Res* 1986;30:77-91.
9. Rogger AJ, Lolley D, Thompson SC, Lanigan A, Crofs N. The impact of diagnosis of hepatitis C virus on Quality of Life. *Hepatology* 1999;30:1299-301.
10. Alonso J, Prieto L, Antó JM. La versión española del SF-36 Health Survey (cuestionario de salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin (Barc)* 1995;104:771-6.
11. Wiklund I, Glise H, Jerndal P, Carlsson J, Talley NJ. Does endoscopy have a positive impact on Quality of Life in dyspepsia? *Gastrointest Endosc* 1998;47:449-54.
12. Wilhelmssen I, Berstad A. Quality of life and relapse of duodenal ulcer before and after eradication of *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:874-9.
13. Enck P, Dubois D, Marquis P. Quality of life with upper gastrointestinal symptoms: results from the domestic international gastroenterology surveillance study. *Scand J Gastroenterol* 1999;231:48-54.
14. Testa MA, Anderson RB, Nackley JF, Hollenberg NK. Quality of life and antihypertensive therapy in men: comparison of captopril and enalapril. *N Engl J Med* 1993;328:907-13.
15. Selund J, Sjödin I, Doteval G. GSRS-A clinical rating scales for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease. *Dig Dis Sci* 1988;33:129-34.
16. Chassany O, Marquis P, Scherrer B, Read NW, Finger T, Bergmann JF, et al. Validation of a specific quality of life questionnaire for functional digestive disorders. *GUT* 1999;44:527-33.
17. Raymond JM, Marquis P, Bechade D, Smith D, Mathiex Fortunet H, Poynard T, et al. Mesure de la qualité de vie chez les malades ayant un reflux gastro-oesophagien. Elaboration et validation d'un questionnaire spécifique. *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23:32-9.
18. Talley NJ, Haque M, Wyeth JW, Stace NH, Tytgat GN, Stanghellini V, et al. Development of a new dyspepsia impact scale: the Nepean Dyspepsia Index (NDI). *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:225-35.
19. Talley NJ, Verlinden M, Jones M. Validity of a new quality of life scale for functional dyspepsia: a united states multicentre trial of the nepean dyspepsia index. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2390-7.
20. El-Omar EM, Banerjee S, Wirz A, McColl KEL. The Glasgow Dyspepsia Severity Score-a tool for the global measurement of dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:967-71.
21. Chassany O, Bergmann JF. Quality of life in irritable bowel syndrome, effect of therapy. *Eur J Surg Suppl* 1998(583):1-86.
22. Eisenbruch S, Harnish MJ, Orr WC. Subjective and objective sleep quality in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2447-52.
23. Havelund T, Lind T, Wiklund I, Glise H, Hernqvist H, Lauritsen K, et al. Quality of Life in patients with heartburn but without esophagitis: Effects of treatment with omeprazole. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1782-9.
24. Tillinger W, Mittermair C, Lochs H, Moser G. Health-related quality of life in patients with Crohn's disease. Influence of surgical operation. A prospective trial. *Dig Dis Sci* 1999;44:932-8.
25. Dijkum V, Terwee CB, Oosterveld P, Van Der Meulen JH, Giouma DJ, De Haes JC. Validation of the gastrointestinal quality of life index for patients with potentially operable periampullary carcinoma. *Br J Surg* 2000;87:110-5.
26. Conroy T, Rauch P, Guillemin F. Qualité de vie des malades atteints de cancer colo rectal. *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23:489-501.
27. Gross CR, Malinchoc M, Kim WR, Evans RW, Wiesner RH, Petz JL, et al. Quality of Life before and after liver transplantation for cholestatic liver disease. *Hepatology* 1999;29:356-64.
28. Monés J, Segú JL, Lopez JS, Guerrero PM, Berrocal E. Correlación entre una escala genérica de calidad de vida (SF-36) y una específica para síntomas gastrointestinales (escala GSRS) en dispepsia funcional. *Rev Esp Enferm Dig* 1998;90:A112.
29. Monés J, Segú JL, Lopez JS, Guerrero PM, Berrocal E. Comparación de la calidad de vida según el tipo de dispepsia funcional. *Rev Esp Enferm Dig* 1998;90:A13.
30. Monés J, Segú JL, Lopez JS, Guerrero PM, Berrocal E. Efectividad de cisaprida en pacientes con dispepsia funcional. *Rev Esp Enferm Dig* 1998;90:A175.

CARTAS AL EDITOR

Hemorragia digestiva baja y síndrome de Klippel-Trénaunay

Civera Muñoz, J. F.; Pérez Folqués, J. E.; Vázquez Ruiz, J.; Guirao Manzano, J.;
Mansilla Molina, D., y Hernández Martínez, J.

Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo, Hospital «Virgen del Castillo», Yecla (Murcia).

Palabras clave: síndrome de Klippel-Trénaunay, hemorragia digestiva baja, láser de argón.

Key words: Klippel-Trénaunay syndrome, lower gastrointestinal bleeding, argon laser.

Civera Muñoz JF, Pérez Folqués JE, Vázquez Ruiz J, Guirao Manzano J, Mansilla Molina D, Hernández Martínez J. Lower gastrointestinal bleeding and Klippel-Trénaunay syndrome. *Rev Esp Enferm Dig* 2000;92:354.

Sr. Editor:

Hemos leído con atención el artículo publicado en la sección cartas al editor con el título «Síndrome de Klippel-Trénaunay. Una causa rara de hemorragia digestiva baja», firmado por Rodríguez González et al (1). Presentan un caso de síndrome de Klippel-Trénaunay con hemorragia digestiva baja, haciendo hincapié en la escasa frecuencia de este síndrome y en las alteraciones vasculares que afectan a tramos distales del colon y recto, así como en su tratamiento.

Nos llama la atención que entre las citas bibliográficas no aparece ninguna nacional, cuando ya en 1997 (2) nosotros publicamos otro caso similar con hemorragia digestiva baja masiva. Quisiéramos añadir que además de las teorías etiopatogénicas descritas por los autores, «Hipótesis obstructiva de Servelle» e «Hipótesis de la alteración del mesodermo de Baskeville», hay descritas otras como: a) hipótesis de Klippel-Trénaunay (3), que sugiere una anomalía congénita del cordón espinal, pensando que los nevos tenían una distribución metamérica; b) hipótesis de Bourde (4), indica que las anomalías se deben a la persistencia del sistema vascular embriológico, y c) hipótesis de Buyse (5) habla de una disregulación en los factores de crecimiento tisulares.

En cuanto a la clínica y exploraciones complementarias, estamos totalmente de acuerdo con los autores; solamente indicar que en estos pacientes con afectación colónica es necesario obviar la biopsia porque puede desencadenar una he-

morragia grave por la angiomatosis transmural y la fragilidad mucosa.

Por lo que respecta al tratamiento creemos al igual que los autores, que la mejor terapéutica para el control de la hemorragia es la resección quirúrgica, pero ésta sólo estaría indicada cuando estemos ante una hemorragia masiva (nuestro caso) o recidivante y las lesiones sean grandes lagos venosos que afectan a toda la circunferencia rectal o colónica, en caso contrario estarían indicadas otras técnicas como embolizaciones, esclerosis o fulguraciones con láser (argón o Nd YAG), que a su vez también son útiles en lesiones residuales quirúrgicas en terapias combinadas.

Entre las complicaciones que pueden presentar estos pacientes está la coagulopatía refractaria y anemia microangiopática, cuadro clínico descrito en 1940 por Kasabach-Merrit, que consiste en trombopenia, coagulopatía de consumo en relación con la presencia de hemangiomas y anomalías endoteliales, que producen estasis venoso, con secuestro y destrucción de células hemáticas, lo que activa la coagulación y perpetúa el cuadro clínico. Esta complicación la presentó nuestro paciente y otros dos pacientes publicados por Neubert.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez González FJ, Naranjo Rodríguez A, Gálvez Calderón C, Marchal Molina T, Sánchez de Puerta F, Chicano Gallardo M, et al. Síndrome de Klippel Trénaunay. Una causa rara de hemorragia digestiva baja. *Rev Esp Enferm Dig* 1999;91:789-96.
2. Civera Muñoz JF, Pérez Folqués JE, Martín Díaz L, Mansilla Molina J, Guirao Manzano J, Vázquez Ruiz J, et al. Hemorragia digestiva baja masiva secundaria a síndrome de Klippel-Trénaunay-Weber. *Cir Esp* 1997;62:319-21.
3. Klippel M, Trénaunay P. Du noeuv variqueux osteohypertrophique. *Arch Gen Med* 1900;3:611-72.
4. Bourde C. Classification des syndromes des Klippel-Trénaunay et de Parkes-Weber d'après les données angiographiques. *Ann Radiol* 1974;17:153-60.
5. Buyse ML. Birth defects encyclopedia. St. Louis: Mosby Year Book; 1990. p. 141.
6. Neubert AG, Golden MA, Rose NC. Kasabach-Merrit coagulopathy complicating Klippel-Trénaunay-Weber syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995;85:831-3.

Correspondencia:

JOAQUÍN FRANCISCO CIVERA MUÑOZ, Castielfabib, 14, 6.º
46015 Valencia.

Recibido: 2-III-2000.

Acceptado: 6-III-2000.

Invaginación intestinal secundaria a lipoma yeyunal: un nuevo caso diagnosticado por ecografía

Sánchez, F. J.; Rosado, R.; Ramírez, D.; Medina, P.; Mezquita, S., y Ramírez, J.

Servicio de Cirugía General. Hospital del SAS. Huércal-Overa (Almería).

Palabras clave: invaginación intestinal, lipoma yeyunal, diagnóstico ecográfico.

Key words: small bowel intussusception, jejunal lipoma, ultrasonographic diagnosis.

Sánchez FJ, Rosado R, Ramírez D, Medina P, Mezquita S, Ramírez J. Small bowel intussusception due to a jejunal lipoma. A new case with ultrasonographic diagnosis. *Rev Esp Enferm Dig* 2000;92:355-6.

Sr. Editor:

Los lipomas de intestino delgado constituyen una entidad no demasiado frecuente (menos del 15% del total de tumores localizados en dicho segmento) y la invaginación intestinal en el adulto es igualmente rara; sin embargo, cuando sucede este tipo de tumor puede llegar a ser el causante de hasta la mitad de los casos, siendo siempre una entidad de difícil diagnóstico.

Presentamos un nuevo caso de lipoma de yeyuno causante de un cuadro de obstrucción intestinal por invaginación a cuyo diagnóstico preoperatorio se llegó mediante ecografía abdominal. Se hace hincapié en la escasa frecuencia de este tipo de tumoración benigna en yeyuno como causa de invaginación, al tiempo que se revisan los signos ecográficos que permitieron llegar a un correcto diagnóstico.

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 71 años de edad, sin antecedentes relevantes excepto sufrir desde hacía 2 años episodios repetidos y auto-limitados de dolor abdominal cólico, difuso, sin relación con la ingesta. Acude a nuestro Servicio de Urgencias por nuevo episodio de dolor, esta vez en vacío izquierdo, de instauración brusca, de carácter cólico, de aproximadamente 12 horas de evolución, junto con náuseas y varios episodios de vómitos biliares. Refiere además ausencia en la emisión de gases y heces desde el inicio del cuadro clínico, junto con progresiva sensación de distensión abdominal. A la exploración física la paciente se encontraba muy afectada por el dolor, destacando a la palpación abdominal la presencia de una masa elástica y dolorosa en vacío izquierdo, sin apreciarse ruidos peristálticos en la auscultación del abdomen. En las analíticas a su ingreso solamente destacó

Correspondencia:

FRANCISCO JAVIER SÁNCHEZ GARRIDO. Servicio de Cirugía General. Hospital del SAS. Huércal-Overa (Almería).

Recibido: 24-VIII-98.

Aceptado: 23-II-99.

una discreta leucocitosis (10.900 l/mm³) con un 89% de granulocitos; la radiografía simple de abdomen mostró una imagen de densidad agua en vacío izquierdo, redondeada, que se interpretó como un asa intestinal con toda su luz ocupada por líquido. Se practicó ecografía abdominal, que fue informada como compatible con invaginación intestinal (Fig. 1).

Ante el cuadro clínico de obstrucción intestinal completa, y tras la instauración de sonda nasogástrica, por la que se obtuvieron 500 ml de contenido, se indicó la intervención quirúrgica urgente; se practicó laparotomía media, hallándose invaginación yeyuno-yeyunal que afectaba a un total de 70 cm de intestino. Tras un infructuoso intento de reducción manual fue necesaria la resección del segmento afecto.

Finalizada la intervención se seccionó longitudinalmente la pieza operatoria, encontrándose tumoración de aspecto submucoso de 2 x 2,5 cm de consistencia blanda y superficie lisa, no ulcerada.

El postoperatorio fue satisfactorio, iniciándose la ingesta oral al cuarto día de la intervención y siendo la paciente alta hospitalaria al séptimo día. La enferma fue revisada en consultas externas al mes y a los 3 meses de la intervención, encontrándose asintomática. El estudio anatomopatológico de la pieza operatoria informó de necrosis isquémica de la mucosa por invaginación intestinal secundaria a lipoma yeyunal.

DISCUSIÓN

Los tumores primitivos del intestino delgado suponen entre el 1,5 y el 6% del total de neoplasias gastrointestinales, siendo el porcentaje de lesiones benignas y malignas aproximadamente del 50% en cada caso. De ellos, los lipomas de intestino delgado suponen el 15% de todos los tumores situados en dicho segmento. Sin embargo, no es ésta la localización



FIG. 1.—Imagen ecográfica de la invaginación yeyunal.

zación más frecuente, ya que entre el 70 y el 75% de los lipomas gastrointestinales se sitúan en el colon; el 25-30% restante se localizan en diversos lugares, como íleon, duodeno o yeyuno. Aunque los lipomas yeyunales se estiman menos frecuentes que en duodeno, otros autores opinan lo contrario, situando los lipomas de yeyuno por delante, en orden de frecuencia, que los duodenales (1).

Por otra parte, el fenómeno de la invaginación de intestino delgado, que en su mayor parte tiene lugar en niños, es muy poco frecuente en adultos (3-10% de los casos); ahora bien, si en el caso de la infancia el origen suele ser idiopático, cuando ello sucede en la edad adulta la causa es en el 80% de los casos de origen orgánico, y de ellos aproximadamente la mitad son lipomas (2). Los signos y síntomas clínicos son los del cuadro de oclusión suboclusión intestinal que desencadenan, como dolor abdominal cólico (y posteriormente continuo cuando se produce el compromiso vascular y necrosis del segmento afecto), náuseas, vómitos, distensión abdominal y cierre intestinal. Previamente al episodio agudo, y tal como sucedió en nuestro caso, el paciente suele padecer crisis esporádicas de dolor o molestias abdominales inespecíficas, sin llegarse a un diagnóstico etiológico a pesar de los múltiples estudios practicados.

Una vez establecido el cuadro de obstrucción intestinal se plantea el diagnóstico diferencial con otras causas mucho más frecuentes de la misma, como bridas postoperatorias, hernias, íleo biliar o proceso inflamatorio avanzado (apendicitis, perforación por cuerpo extraño, Crohn, etc.), con formación de plastrón obstructivo. La radiología simple de abdomen es útil para confirmar el cuadro oclusivo, pero tiene en general poco interés respecto a su etiología, excepto en algunos casos concretos como el íleo biliar, en el que la presencia de imágenes de neumbilia puede hacer sospechar el origen calculeoso de la obstrucción. En cuanto a la rentabilidad diagnóstica del estudio intestinal con bario, ésta oscila entre el 30 y el 90% según las distintas series (3); en nuestro caso no se practicó ante el hallazgo ecográfico de invaginación y el deteriorado estado de la paciente, que nos llevó a indicar la intervención quirúrgica urgente. También se ha descrito en algunos casos el diagnóstico mediante tomografía computarizada (TC) en las invaginaciones intestinales y colónicas (4); sin embargo, y aunque es igualmente una ex-

ploración no invasiva, añade el inconveniente de la irradiación del paciente.

Son muchas las publicaciones que abogan por el uso de la ecografía en el estudio del paciente con molestias abdominales inespecíficas; concretamente en el caso de la invaginación intestinal se han descrito una serie de signos ecográficos característicos; así, se incluyen las imágenes en «diana» o «donut» en la proyección transversa, en capas en la longitudinal o en «pseudorriñón» en las oblicuas y longitudinal (5, 6). El edema de pared es otro dato a tener en cuenta, aunque, al igual que algunas de las imágenes anteriormente descritas, obliga a establecer diagnóstico diferencial con otros procesos como carcinoma, linfoma, infarto intestinal de otra etiología o enfermedad inflamatoria.

Como conclusión, y al igual que otros autores, consideramos que la ecografía abdominal, método rápido, económico e inocuo puede constituir un elemento de importante utilidad en el diagnóstico de la patología abdominal de síntomas y signos poco específicos, y concretamente en el estudio de la obstrucción intestinal de causa incierta, tal y como sucedió en el caso que presentamos, el cual además se debió a una entidad de localización y características anatomopatológicas no demasiado frecuentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jennings BS, Doerr RJ. Duodenal lipoma causing intussusception. *Surgery* 1989;105:560-3.
2. Boyle MJ, Arkell LJ, Williams JT. Ultrasonis diagnosis of adult intussusception. *Am J Gastroenterol* 1993;88:617-8.
3. Ruiz Santiago F, Soler Dorda G, Izagoñola de Miguel, et al. Estudio ecográfico de la invaginación yeyunoyeyunal. *Rev Esp Enferm Dig* 1992;81:131-3.
4. Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, Ebeling SH, Phillips LD. Case 24-1997. Case records of the Massachusetts General Hospital; 1997;337:329-36.
5. Rapaccini GL, Grattagliano A. Echographic diagnosis of bowel intussusception. *Am J Gastroenterol* 1993;88:2143-4.
6. Ruiz Santiago F, Soler Dorda G, Izagoñola de Miguel JM, Martín Marcos J, Alonso Pérez J, Hidalgo Garrido JM, Jiménez Ríos JA, Navarro Bernal JM, Fernández Ollero L. Estudio ecográfico de la invaginación yeyunoyeyunal. *Rev Esp Enferm Dig* 1992;81:131-3.

Amebiasis y enfermedad inflamatoria intestinal

Fernández Salazar, L. I.*; Carpio López, D.*; Buendía Moreno, B.**; Cantero Perona, J.*, y Pajares García, J. M.*

*Servicio de Aparato Digestivo. **Servicio de Microbiología. Hospital de la Princesa. Universidad Autónoma, Madrid.

Palabras clave: enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, amebiasis.

Key words: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, amoebiasis.

Fernández Salazar LI, Carpio López D, Buendía Moreno B, Cantero Perona J, Pajares García JM. Amoebiasis and inflammatory bowel disease. Rev Esp Enferm Dig 2000;92:357-8.

Sr. Editor:

Las infecciones bacterianas intestinales pueden ser responsables de la manifestación inicial y de brotes posteriores de colitis ulcerosa y de enfermedad de Crohn.

Presentamos una paciente de 30 años con litiasis renal como único antecedente que acudió a nuestro Servicio por presentar dolor abdominal de tipo cólico con tenesmo rectal, deposiciones líquidas, frecuentes, con sangre y moco de 1 semana de evolución y astenia y anorexia desde 3 semanas antes. En la exploración física sólo llamó la atención dolor difuso a la palpación en hipogastrio. Los datos analíticos relevantes fueron: Hb: 11,6 g/dl con VCM: 77 μm^3 ; leucocitos: 10.210/mm³ (PMN 59%); plaquetas: 552.000/mm³; VSG: 82; fibrinógeno: 740 mg/dl; orosomucoide: 227 mg/dl; PCR: 2,90 mg/dl, con el resto de los valores de bioquímica dentro de la normalidad. Los coprocultivos fueron negativos, hallándose quistes de *Entamoeba histolytica* (Fig. 1) en el examen de heces. Se realizó una colonoscopia: la mucosa rectal era edematosa con hemorragias submucosas y úlceras superficiales. En sigma, colon descendente y colon transverso distal había úlceras profundas entre zonas de mucosa sana, el colon transverso no presentaba lesiones y a partir de ángulo hepático hasta ciego la afectación era mayor con úlceras, hemorragias, exudados de fibrina y numerosos pseudopólipos. El ciego era coniforme y la válvula ileocecal estaba abierta; en ileon se identificaron igualmente úlceras y aftas. Las biopsias de colon mostraron inflamación crónica moderada-grave con abundantes eosinófilos, formación de microabscesos en criptas y áreas de ulceración. La serología para *Entamoeba histolytica* fue negativa (IgG). La paciente recibió tratamiento con metronidazol 750 mg/8 h durante 10 días y 5-ASA 1 g/8 h. De forma ambulatoria se realizó tránsito intestinal que mostró un patrón de mucosa en empedrado de íleon distal y fue necesario iniciar un tratamiento con esteroides vía oral a dosis de 1 mg/kg y día.

Correspondencia:

L. I. FERNÁNDEZ SALAZAR. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital de la Princesa, planta 3.ª Diego de León, 62. 28006 Madrid.
Recibido: 24-VIII-98.
Aceptado: 22-IX-98.

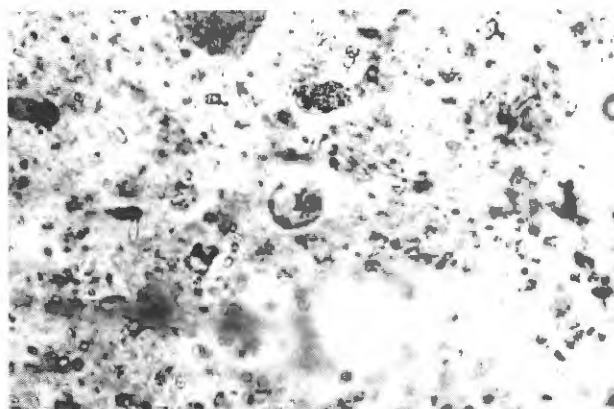


FIG. 1.—En el centro de la fotografía se identifica un quiste de *Entamoeba histolytica*.

Los procesos intestinales causados por ameba son: colitis disintérica amebiana, colitis fulminante por ameba, ameboma y parasitación asintomática. Mientras que ante la sospecha de colitis por ameba la presencia en el examen de heces de trofozoitos con hemáties en su interior tiene un valor predictivo elevado para este diagnóstico (1), la presencia de quistes de ameba en un paciente con síntomas poco específicos debe hacer pensar en una parasitación no patógena antes que en una colitis por ameba (2, 3). La parasitación «asintomática» es un proceso autolimitado (2), sin gran importancia clínica ni indicación terapéutica clara (2, 3) debido probablemente a *Entamoeba dispar* y no a *Entamoeba histolytica* (3, 4). Ambas especies son idénticas morfológicamente, pero no inmunológica ni genéticamente, y mientras que *E. histolytica* es patógena, *E. dispar* no lo es (4).

La clínica de la paciente expuesta es compatible con colitis disintérica amebiana; sin embargo, en el examen de heces sólo se comprobó la presencia de quistes de *Entamoeba* y no de trofozoitos. Los hallazgos endoscópicos descritos no son propios de colitis amebiana, sino más bien de enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Puede haber dificultad en el diagnóstico diferencial endoscópico entre una colitis amebiana y una colitis ulcerosa (5), pero los hallazgos descritos son más compatibles con una enfermedad de Crohn de larga evolución y hasta el momento sorprendentemente asintomática. Aunque también hay descripciones endoscópicas de amebiasis crónicas que recuerdan una enfermedad de Crohn (5), dada la ausencia de factores epidemiológicos favorables y la ausencia de serología positiva debe establecerse el diagnóstico de enfermedad de Crohn y parasitación por *E. dispar*.

Parece que situaciones vividas con estrés y tratamientos con algunas medicinas además de las infecciones bacterianas pueden desencadenar el inicio o un brote de EII. ¿Podría la parasitación por *E. dispar* u otros parásitos no patógenos incluirse entre los responsables de los brotes de EII?

BIBLIOGRAFÍA

1. González-Ruiz A, Haque R, Aguirre A, Castañón G, Hall A, Guhl F, et al. Value of microscopy in the diagnosis of dysentery associated with invasive *Entamoeba histolytica*. *J Clin Pathol* 1994;47:236-9.
2. Nanada R, Baveja U, Ananad BS. *Entamoeba histolytica* cyst passers: clinical features and outcomes in untreated subjects. *Lancet* 1984;11:301-3.
3. Li E, Stanley SL. Parasitic infections of the gastrointestinal tract. *Curr Op Gastroenterol* 1996;12:82-7.
4. Ravdin JI. Amebiasis. *Clin Infect Dis* 1995;20:1453-66.
5. Owen RL. Enfermedades producidas por parásitos. En: Sleisenger MH, Fordtran JS, eds. *Gastrointestinal disease*, 5.ª ed. Philadelphia: Liberman Verlag, SA. Trad. Panamericana, SA; 1994. p. 1216-51.

Megawirsung y dilatación de la vía biliar por cáncer de páncreas

García Melcón, R., y García Buey, M.

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.

Palabras clave: ictericia obstructiva, cáncer de páncreas.

Key words: obstructive jaundice, pancreatic carcinoma.

García Melcón R, García Buey M. Megawirsung and enlargement of the biliary tract by pancreatic cancer. *Rev Esp Enferm Dig* 2000;92:358-9.

Sr. Editor:

El cáncer de páncreas constituye el 2% de las neoplasias malignas y es responsable del 5% de la mortalidad por cáncer. Más del 90% son adenocarcinomas de origen ductal y son dos veces más frecuentes en la cabeza que en el resto de la glándula (1). Cuando aparecen en la cabeza la pérdida de peso y la ictericia obstructiva son las manifestaciones clínicas más frecuentes. El diagnóstico se basa en las técnicas de imagen, fundamentalmente la TAC (2) y la obtención de muestras mediante punción o biopsia para estudio anatómopatológico. Aproximadamente el 80-90% son no reseccables en el momento del diagnóstico, por lo que el tratamiento paliativo continúa siendo fundamental en este tipo de tumores.

Se presenta un caso clínico en el que resulta llamativa la gran dilatación del conducto de Wirsung (que hemos decidido denominar «megawirsung»), así como de la vía biliar que fue tratada de forma paliativa mediante la colocación de doble prótesis autoexpandibles en colédoco y conducto de Wirsung.

Paciente mujer de 82 años de edad con antecedentes personales de hipercolesterolemia controlada con dieta y enfermedad de Raynaud, que ingresó por un cuadro de ictericia progresiva de 1 semana de evolución acompañada de coluria, heces acólicas y prurito intenso, así como pérdida de peso significativa, aunque no cuantificada, en los últimos meses. En la

exploración física la paciente estaba caquéctica y, aparte de una ictericia llamativa, destacaba la presencia en hipocondrio derecho de una masa de en torno a 10 cm de diámetro, de consistencia elástica y contornos bien definidos y no dolorosa (signo de Courvoisier-Terrier). DE las pruebas complementarias hay que reseñar una bilirrubina de 15,5 mg/dl (directa: 6,7 mg/dl), unas transaminasas ligeramente elevadas (GOT, 71 U/l; GPT, 84 U/l) y una fosfatasa alcalina de 929 U/l. Obsérvese en el estudio mediante TAC abdominal (Fig. 1) la marcada dilatación de la vesícula y vías biliares y sobre todo del conducto de Wirsung (W). En este mismo estudio se observaba una masa de 3 cm en la cabeza del páncreas. Se realizó tratamiento paliativo mediante colocación por vía percutánea guiada por ecografía y radioscopia de endoprótesis en el colédoco y el conducto de Wirsung. En el momento del alta hospitalaria la paciente había mejorado en cuanto a su sintomatología y los niveles de bilirrubina sérica eran de 1,9 mg/dl (directa: 0,8 mg/dl). No se realizó ninguna prueba para estudio anatómopatológico. La paciente falleció a los 8 meses del diagnóstico.



FIG. 1.—Imagen del TAC abdominal de la citada paciente en la que se puede observar la marcada dilatación de las vías biliares intra y extrahepática, pero en la que llama especialmente la atención la gran dilatación del conducto de Wirsung (W).

Correspondencia:

G. GARCÍA MELCÓN. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de la Princesa. Diego de León, 62. 28006 Madrid.

Recibido: 9-IX-98.

Aceptado: 16-II-99.

COMENTARIO

La ictericia obstructiva por cáncer de páncreas puede aliviarse con la misma eficacia mediante métodos quirúrgicos de derivación o la colocación de endoprótesis autoexpandibles (3-5). Ninguno de los dos procedimientos mejora la supervivencia, aunque cuando las expectativas de vida son limitadas (menos de 6 meses) es preferible el segundo debido a que presenta menor morbimortalidad precoz que la cirugía (6). Sin embargo, la cirugía derivativa se asocia a una menor incidencia de complicaciones tardías como recurrencia de la ictericia y colangitis (5), y además permite la posibilidad de realizar gastroyeyunostomía en el mismo acto en caso de obstrucción duodenal inminente. En el caso presentado, tras considerar las condiciones basales y las expectativas de vida de la paciente, se optó por el procedimiento citado, obteniéndose un alivio de su sintomatología obstructiva sin que aparecieran complicaciones importantes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosewicz S, Wiedenmann B. Pancreatic carcinoma. *Lancet* 1997;349:485-9.
2. Brizi MG, Natale L, De Gaetano AM, Sallustio G. Carcinoma of the pancreatic head area. Diagnostic imaging: computed tomography. *Rays* 1995;20:249-68.
3. Costamagna G, Cotroneo AR, Mutignani M, Di Stasi C, Perri V. Carcinoma of the pancreatic head area. Therapy: non-operative biliary drainage for palliation. *Rays* 1995;20:326-7.
4. Kaufman SL. Percutaneous palliation of unresectable pancreatic cancer. *Surg Clin North Am* 1995;75:989-99.
5. Bornman PC, Harries Jones EP, Tobias R, Van Stiegmans G, Terblanche J. Prospective controlled trial for transhepatic biliary endoprosthesis versus bypass surgery for incurable carcinoma of the head of the pancreas. *Lancet* 1986;1(8472):60-71.
6. Proctor HJ, Mauro M. Biliary diversion for pancreatic carcinoma: matching the methods and the patient. *Am J Surg* 1990;159:67-71.

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA DIGESTIVA

CONVOCATORIA 2000

BECA PARA EL «MEJOR RESIDENTE DE 4.º AÑO» EN LA ESPECIALIDAD DE APARATO DIGESTIVO

Esta beca va dirigida a todos los residentes de 4.º año en la Especialidad de Aparato Digestivo que terminen su residencia en el año de la convocatoria. Su objeto, sobre la base de ampliar la formación profesional, será la cobertura de estancias en centros nacionales o extranjeros, proyectos de investigación o cualquier otra actividad formativa. Se regirá por las siguientes bases:

Cuantía

El importe total de la beca será de **1.500.000 pesetas (9.000 euros)**. El 50% de esta dotación se entregará al inicio de la beca y el otro 50% al finalizar la misma. El importe de la beca estará sujeto a las retenciones legales que fije la normativa fiscal en cada momento.

Requisitos

- Ser español.
- Finalizar la residencia (residente de 4.º año) en la especialidad de Aparato Digestivo en el año de la convocatoria.

Documentación

- *Currículum vitae*. Se evaluarán los siguientes méritos:
 - Calificaciones de la licenciatura.
 - Premio extraordinario de fin de carrera (mejor expediente).
 - Número de créditos para el doctorado.
 - Calificación en el grado de doctor.
 - Posición obtenida en el examen MIR.
 - Publicaciones en revistas nacionales.
 - Publicaciones en revistas extranjeras.
 - Comunicaciones a congresos.
 - Becas y premios conseguidos.
 - Estancias en centros nacionales o extranjeros.
 - Conocimiento de idiomas.
- Informe del jefe de la unidad o servicio y del tutor de residentes de Aparato Digestivo.
- Indicar el/los objetivo/s preferente/s para el disfrute de la beca (estancia, proyecto de investigación, etc.).

Plazos y evaluación de las solicitudes

- La fecha límite para la recepción de solicitudes será el 30 de mayo de 2000.
- Las solicitudes, cuyo modelo también se puede encontrar en la página <http://www.sepd.org/>, irán dirigidas a la Secretaría de la Fundación Española de Patología Digestiva, con sede en la calle Francisco Silvela, 69, 2.º C, 28028 Madrid. Existe la posibilidad de remitir las solicitudes a través del correo electrónico a la dirección sepd@sepd.org o al fax 91 402 76 91.
- El jurado que otorgará la beca estará compuesto por los siguientes miembros: Presidente del Consejo Nacional de Especialidades (presidente del jurado), Presidente de la Fundación Española de Patología Digestiva, Presidente de la Comisión Nacional de Aparato Digestivo, Secretario de la Comisión Nacional de Aparato Digestivo, un miembro de la Fundación Española de Patología Digestiva, un miembro designado por el Ministerio de Sanidad y Consumo y un miembro designado por el Ministerio de Educación y Cultura.
- El jurado se reserva la posibilidad de comprobar la veracidad de los datos proporcionados por el solicitante.
- La resolución final se hará pública el **30 de junio de 2000**, siendo la resolución del jurado inapelable.
- La Fundación Española de Patología Digestiva otorgará un diploma acreditativo de la concesión de la beca al residente seleccionado, así como al hospital y servicio o unidad docente donde se formó.

NOTICIAS

XXVII CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA DIGESTIVA

La Coruña, 17-21 de junio de 2000



CARTA DE PRESENTACIÓN

Querido(a) amigo(a):

La Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD), una de las sociedades científicas más antiguas y de mayor prestigio y tradición de nuestro país, celebrará en la ciudad de La Coruña su XXVII Congreso Nacional entre el 17 y el 21 de junio del año 2000.

Las actividades científicas del Congreso comenzarán el sábado 17 de junio. Ese día, se desarrollarán los Cursos de Postgrado de Endoscopia Digestiva, organizado conjuntamente por la Asociación Española de Endoscopia Digestiva (AEED) y la American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), y el Curso de Postgrado de Ecografía Digestiva, organizado por la Asociación de Ecografía Digestiva (AED). El domingo 18, tendrá lugar el Curso de Postgrado que organizan la SEPD y la American Gastroenterological Association (AGA). Una vez finalizado el Curso de Postgrado del día 18 de junio, se procederá a la inauguración oficial del Congreso, en un acto en el que se entregarán los Premios y Distinciones Anuales de la SEPD. El día 19 de junio, a partir de las 9 horas, comenzarán las actividades específicas del XXVII Congreso Nacional de la SEPD, desarrollándose, a lo largo de tres días, 3 Sesiones Plenarias de la SEPD, 8 Sesiones de Comunicaciones Orales, 2 Sesiones de Comunicaciones en Póster, 4 Mesas Redondas o Simposios de cada una de las Asociaciones Filiales (AEED, AED, Asociación Española para el Estudio del Hígado y Asociación Española de Coloproctología), así como otras 4 Mesas Redondas de otros grupos de trabajo (Club Español de Helicobacter pylori, Club de Holter Digestivo, Grupo para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa y Asociación Nacional para el Estudio de las Enfermedades del Páncreas), 2 Conferencias Magistrales, 4 Encuentros con el Experto, 2 Sesiones de Vídeo Científico y 5 Simposios Satélites. Todo ello, constituye una amplia y variada oferta científica que, sin duda, redundará en el éxito del Congreso, durante el cual habrá también elecciones para la renovación de cargos de la Junta Directiva de la SEPD.

Como no podía ser menos, estamos preparando unos actos sociales que, sin interferir en las actividades científicas, resulten atractivos y permitan a todos los congresistas disfrutar de nuestra ciudad.

De legendarios orígenes, La Coruña es una bella ciudad que se funde en un eterno y amoroso abrazo con el Océano Atlántico. Clásicamente liberal y abierta a todas las corrientes progresistas, ha sabido conservar la esencia de lo tradicional, con múltiples y variados atractivos para el visitante, al que invitan a caminar su concepción urbanística y su situación geográfica. Recorrer a pie La Coruña es la mejor fórmula para disfrutar de la ciudad, permitiéndonos descubrir innumerables edificios y plazas singulares, museos, centros culturales, paseos, parques, bares, restaurantes, locales de diversión, centros comerciales, playas, ... y el mar. El mar, o la mar, que en toda Galicia dibuja las costas con pinceles de poeta y que enamora a propios y extraños. Aquí, nuestro mar se ha immortalizado en el gran Golfo de los Ártabros, cuya entrada guarda el faro más antiguo del mundo en funcionamiento, y uno de los monumentos más bellos de nuestro país: la Torre de Hércules. Espero y deseo, que la luz del eterno faro guíe a todos los miembros de la SEPD y Asociaciones Filiales hasta este XXVII Congreso Nacional, y que, una vez en La Coruña, esa luz de la "Diosa Atlántica", como recientemente hemos renombrado a nuestra Torre de Hércules, nos ilumine el camino de la concordia y el entendimiento para ser fructíferos como científicos y sensibles y entrañables en el aspecto humano.

Dr. José Luis Vázquez-Iglesias
Presidente del Comité Organizador

COMITÉ ORGANIZADOR

PRESIDENTE

José Luis Vázquez-Iglesias

VICEPRESIDENTES

Joaquín Arijón Do Porto
 Fernando Diz-Lois Martínez
 Jesús Ángel Durana Vilas
 Carlos Antonio Gómez Freijoso
 Ricardo Hortas Iglesias
 José Machuca Santa Cruz
 Matías Pollán Rey

SECRETARIO

Pedro Antonio Alonso Aguirre

VICESECRETARIA

Rosa María Nunes González

TESORERO

José Souto Ruzo

VOCALES

Benigno Acea Nebril
 Antonio Brage Varela
 Javier Castro Alvariño
 Alfredo Domenech Lull
 Carlos Fernández Sellés
 Daniel Freire Rodríguez
 Emilio Gallego Carracedo
 Manuel Gómez Balado
 Manuel Gómez Gutiérrez
 Benito González Conde
 Aurelio Lorenzo González
 Enrique Martínez Muñoz
 Francisco Javier Suárez López
 José Luis Ulla Rocha
 Germán Vázquez-Pimentel Llamas
 Jesús Ángel Yáñez López

PROGRAMA PRELIMINAR
DE LOS CURSOS DE POSTGRADO

17 de Junio, Sábado

CURSO DE POSTGRADO EN ENDOSCOPIA DIGESTIVA

Organizado por:

Asociación Española de Endoscopia Digestiva (AEED)
 American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE)

AUDITORIO MARÍA PITA

08.00-08.30 h. Entrega de documentación.
 08.30-08.45 h. Bienvenida.
 08.45-10.15 h. Primera Sesión.
 10.15-10.30 h. Pausa-Café.

10.30-12.30 h. Segunda Sesión.

13.00-14.30 h. Comida.

CURSO DE POSTGRADO EN ECOGRAFÍA DIGESTIVA

Organizado por:

Asociación de Ecografía Digestiva

SALA NÓVOA SANTOS

13.00-15.00 h. Entrega de documentación.
 15.00-15.15 h. Bienvenida.
 15.15-17.15 h. Primera Sesión.
 17.15-17.30 h. Pausa-Café.
 17.30-19.30 h. Segunda Sesión.

18 de Junio, Domingo

CURSO DE POSTGRADO EN GASTROENTEROLOGÍA

Organizado por:

Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD)
 American Gastroenterological Association (AGA)

AUDITORIO MARÍA PITA

08.00-08.45 h. Entrega de documentación.
 08.45-09.00 h. Bienvenida.
 09.00-11.00 h. Primera Sesión.
 11.00-11.30 h. Pausa-Café.
 11.30-13.30 h. Segunda Sesión.
 13.30-14.45 h. Comida.
 14.45-16.15 h. Tercera Sesión.
 16.15-16.45 h. Pausa-Café.
 16.45-18.15 h. Cuarta Sesión.
 17.00-19.00 h. Entrega de documentación del XXVII Congreso Nacional de la SEPD.
 19.00 h. Inauguración Oficial del XXVII Congreso Nacional de la SEPD. Vino Español.

PROGRAMA PRELIMINAR DEL CONGRESO

18 de Junio, Domingo

17.00-19.00 h. Entrega de documentación.

19.00 h. *Auditorio María Pita*: Inauguración Oficial del XXVII Congreso Nacional de la SEPD. Vino español.

19 de Junio, Lunes

08.00-09.00 h. Entrega de documentación.
 09.00-11.00 h. *Auditorio María Pita*: Sesión Plenaria SEPD. Mesa Redonda: «Síndrome del intestino irritable». Moderador: Dr. M. Díaz-Rubio (Madrid).

Ponentes: Dr. A. Caballero (Granada), Dr. E. Domínguez-Muñoz (Santiago de Compostela), Dr. J. R. Malagelada (Barcelona), Dr. R. Romero (Sevilla) y Dr. A. Ruíz de León (Madrid).

11.00-11.30 h. Pausa-Café. Visita a la Exposición Comercial.

11.30-13.30 h. *Auditorio María Pita*: Asociación Española de Endoscopia Digestiva.

Simposio: «Manejo endoscópico de las esofagitis y sus complicaciones».

Presidente: Dr. V. Tejado (Zaragoza).

Moderador: Dr. J. Pérez-Piqueras (Madrid).

Ponentes: Dr. P. Alonso (La Coruña), Dr. J. Boix (Barcelona), Dr. J. Dot (Barcelona), Dr. F. Mondelo (Barcelona), Dr. G. Palleras (Madrid) y Dr. J. M.^o Pou (Barcelona).

Sala Nôvoa Santos: Club Español de *Helicobacter pylori*. Mesa Redonda.

Sala Rosalia de Castro: Comunicaciones.

Sala Cornide Saavedra: Comunicaciones.

Sala Pardo Bazán: Comunicaciones.

13.30-14.00 h. *Auditorio María Pita*: Conferencia Magistral: «Cirrosis biliar primaria». P. D. Berek (New York).

14.00-15.30 h. Comida.

Sala Nôvoa Santos: Encuentro con el experto (Comida de trabajo).

Sala Rosalia de Castro: Encuentro con el experto (Comida de trabajo).

15.30-17.00 h. *Auditorio María Pita*: Simposio.

Sala Nôvoa Santos: Vídeos.

17.00-18.30 h. *Auditorio María Pita*: Simposio.

Sala Nôvoa Santos: Asamblea de la Asociación Española de Coloproctología.

09.00-17.00 h. *Sala Breogán*: Pósters.

20 de Junio, Martes

09.00-11.00 h. *Auditorio María Pita*: Sesión Plenaria SEPD. Ocho comunicaciones seleccionadas.

11.00-11.30 h. Pausa-Café. Visita Exposición Comercial.

11.30-13.30 h. *Auditorio M.^a Pita*: Asociación Española de Coloproctología. Mesa Redonda: «Colitis ulcerosa. Estado actual del tratamiento».

Moderador: Dr. J. Martí-Ragué (Barcelona).

Sala Nôvoa Santos: Asociación de Ecografía Digestiva. Simposio: «Exploración ecográfica en la cirrosis hepática sin hepatocarcinoma».

Moderador: Dr. R. Moreno (Madrid).

Ponentes:

«Semiología ecográfica de la cirrosis hepática. ¿Por qué hacer la exploración y cuándo, y qué añade a otros métodos diagnósticos?». Dr. R. Gómez (Toledo).

«Valor de la ecografía en la estadificación y en el pronóstico de la cirrosis hepática». Dr. M. A. Macías (Cádiz).

«Utilidad de la ecografía en el estudio de la hipertensión portal y en la evaluación de las respuestas terapéuticas». Dra. C. Bru (Barcelona).

«¿Puede contribuir la ecografía en la detección precoz de las complicaciones y en la mejoría de la supervivencia de los pacientes cirróticos?». Dr. G. Castellanos (Madrid).

Sala Rosalia de Castro: Club de Holter Digestivo. Mesa Redonda.

Sala Cornide Saavedra: Comunicaciones.

Sala Pardo Bazán: Comunicaciones.

Sala Humboldt: Comunicaciones.

13.30-14.00 h. *Auditorio María Pita*: Conferencia Magistral: «Carcinogénesis del cáncer de colon». Prof. M. Perucho (La Jolla, California).

14.00-15.30 h. Comida.

Sala Nôvoa Santos: Encuentro con el experto (Comida de trabajo).

Sala Rosalia de Castro: Encuentro con el experto (Comida de trabajo).

15.30-17.00 h. *Auditorio María Pita*: Simposio.

Sala Nôvoa Santos: Simposio.

Sala Rosalia de Castro: Vídeos.

17.00-18.30 h. *Auditorio María Pita*: Simposio.

18.30 h. *Auditorio María Pita*: Asamblea de la Sociedad Española de Patología Digestiva.

09.00-16.30 h. *Sala Menéndez Pidal*: Elección de Cargos de la Junta Directiva de la SEPD.

09.00-17.00 h. *Sala Breogán*: Pósters.

21 de Junio, Miércoles

09.00-11.00 h. *Auditorio María Pita*: Sesión Plenaria SEPD. Ocho comunicaciones seleccionadas.

11.00-11.30 h. Pausa-Café. Visita a la Exposición Comercial.

11.30-13.30 h. *Auditorio María Pita*: Asociación Española para el Estudio del Hígado. Simposio: «Nuevos aspectos en el tratamiento de la ascitis».

Moderador: Dr. R. Planas (Badalona).

Ponentes:

«Trastornos circulatorios en la cirrosis». Dr. L. Ruíz del Árbol (Madrid).

«Avances en el tratamiento diurético». Dr. J. Santos (Badalona).

«Profilaxis de la peritonitis bacteriana espontánea». Dr. F. Casafont (Santander).

«Tratamiento de la ascitis refractaria». Dr. A. Monescillo (Las Palmas).

«Hiponatremia dilucional. Agentes acuaréticos». Dr. W. Jiménez (Barcelona).

«Tratamiento del síndrome hepatorenal». Dr. P. Ginés (Barcelona).

Sala Nóvoa Santos: Sesión de Pósters seleccionados.

Sala Rosalía de Castro: Grupo para el estudio y Tratamiento de las Enfermedades de Crohn y Colitis Ulcerosa. Mesa Redonda.

Sala Cornide Saavedra: Asociación Nacional para el Estudio de las Enfermedades del Páncreas. Mesa Redonda.

Sala Pardo Bazán: Comunicaciones.

Sala Humboldt: Comunicaciones.

13.30-14.30 h. *Auditorio M.^a Pita:* Resumen de Mesas Redondas y Simposios.

14.30 h. *Auditorio M.^a Pita:* Acto de Clausura.

INSCRIPCIONES

Cuotas de inscripción

Congreso	Hasta 30/04/2000	Después 30/04/2000
Socios de la SEPD	25.000 pts	33.000 pts
No Socios de la SEPD	44.000 pts	52.000 pts
MIR socios de la SEPD*	13.000 pts	18.000 pts
MIR no socios de la SEPD*	18.000 pts	23.000 pts
Acompañantes	25.000 pts	30.000 pts

*Incluir justificante con la petición.

CURSO DE POSTGRADO EN ECOGRAFÍA DIGESTIVA

	Hasta 30/04/2000	Después 30/04/2000
Inscripción	11.000 pts	14.000 pts

CURSO DE POSTGRADO EN ENDOSCOPIA DIGESTIVA

	Hasta 30/04/2000	Después 30/04/2000
Inscripción	11.000 pts	14.000 pts

CURSO DE POSTGRADO EN GASTROENTEROLOGÍA (Organizado conjuntamente por AGA-SEPD)

	Hasta 30/04/2000	Después 30/04/2000
Inscripción	14.000 pts	18.000 pts

Devoluciones

Hasta el 29 de febrero Reembolso del total
Del 1 de marzo al 30 de abril Retención del 25%
Del 1 de mayo al 25 de mayo Retención del 50%
A partir del 26 de mayo No procede devolución
Los reembolsos se realizarán una vez finalizado el Congreso.

ALOJAMIENTOS

	Habitación doble	Habitación individual
Hotel Finisterre****	18.900 pts	16.800 pts
Hotel Tryp María Pita****	20.900 pts	16.400 pts
Hotel NH Altántico****	17.900 pts	15.800 pts
Hotel Meliá Confort Coruña****		
— Planta Normal	20.500 pts	16.000 pts
— Planta Élite	22.600 pts	18.100 pts
Hotel Riazor***	13.000 pts	10.500 pts
Hotel Ciudad de La Coruña***	13.000 pts	10.000 pts
Hotel España**	9.100 pts	5.600 pts
Hotel Avenida**	10.200 pts	7.600 pts
Hostal Maycar**	7.500 pts	4.300 pts
Hoteles situados en la periferia:		
Hotel Rías Altas***	15.000 pts	11.500 pts
Hotel Sada Marina***	17.500 pts	12.300 pts
Hotel Porto Cobo***	13.000 pts	9.900 pts
Hotel Pastoriza**	8.800 pts	5.500 pts

Todas las tarifas están garantizadas para el año 2000, reservándose la Secretaría del Congreso el derecho de alterarlas sólo en caso de cambio de tipo de IVA que en este momento es del 7%, o ampliación de cupos negociados con otras tarifas.

Estos precios son por habitación y noche, incluyendo desayuno e IVA 7%.

Transporte aéreo

Viajes Orzan S.A., agencia oficial del Congreso, le ofrece la posibilidad de reservar sus billetes de avión con un descuento concertado con la compañía oficial de este evento, IBERIA L.A.E., desde cualquier punto de la península e islas. Consultar condiciones de aplicación.

Fecha límite de recepción de reservas: 17 de mayo del 2000

INFORMACIÓN GENERAL

Sede del Congreso:

Palacio de Congresos y Exposiciones
Glorieta de América, s/n
15004 La Coruña
Teléf.: 981 14 04 04

Secretaría Científica:

Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Juan Canalejo
Xubias de Arriba, 84
15006 La Coruña
Teléf.: 981 17 81 69
Fax: 981 17 81 69
e-mail: Vazquez-Iglesias@canalejo.org

Secretaría del Congreso:

Orzan Congres, S. L.
Avda. Primo de Rivera, 3

15006 La Coruña
 Teléf.: 981 16 98 55
 Fax: 981 24 79 08
 Teléf. Congreso SEPD: 981 23 37 37
 e-mail: orzancongres@orzancongres.com
 web: www.orzancongres.com

Agencia de Viajes:

Viajes Orzan, S. A.
 Avda. Primo de Rivera, 3
 15006 La Coruña
 Teléf.: 981 16 91 91
 Fax: 981 24 79 08

**PREMIOS ANUALES «Dr. ARIAS VALLEJO»
 1999 DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA
 DE PATOLOGÍA DIGESTIVA**

En sesión de Junta Directiva de nuestra Sociedad, celebrada el día 15 de abril de 2000, se procedió a la concesión de los premios anuales denominados «Arias Vallejo» a los mejores trabajos publicados en la *Revista Española de Enfermedades Digestivas* durante el pasado año 1999 en sus tres modalidades (investigación médica, investigación quirúrgica e investigación experimental o en animal de laboratorio), siendo los ganadores:

Investigación médica

«Estimación morfométrica de la secreción ácida en la úlcera duodenal asociada a la infección por *Helicobacter pylori*», firmado por los doctores M. Rodríguez Téllez, M. Valenzuela Barranco, A. Caballero Plasencia, J. Martín Ruiz, A. López-Andrade, I. Carmona Soria y J. M. Herreras Gutiérrez y publicado en el volumen 91, número 8, agosto 1999.

Investigación quirúrgica

«Cirugía bajo soporte informático y realidad virtual para la detección automática de tumores», firmado por los doctores A. Fernández Fernández de Santos, S. Nieto Llanos, M. Ortiz Aguilar, E. Sánchez Colodrón, J. I. Tello López, O. Blasco Delgado, A. Galván Pérez, M. Maestu García y E. Guerra Paredes y publicado en el volumen 91, número 7, julio 1999.

**Investigación experimental o en animal
 de laboratorio**

«Citoeromo oxidasa hepática en ratas con colestasis microquirúrgica y con anastomosis portocava», firmado por los doctores L. López, A. Begega, J. L. Arias, L. Lorente, M.^a A. Aller, M. Durán Poveda y J. Arias y publicado en el volumen 91, número 5, mayo 1999.

Los premios son entregados en la Sesión Inaugural del XXVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Patología Digestiva celebrado en La Coruña del 17-21 de junio de 2000.

**ELECCIONES CARGOS DE LA JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA
 DE PATOLOGÍA DIGESTIVA**

Corresponde elegir en el próximo Congreso de nuestra Sociedad, a celebrar en La Coruña en el mes de junio de 2000, la Junta Directiva en los cargos siguientes:

- Un vicepresidente (presidente electo).
- Dos vicepresidentes.
- Un secretario.
- Un vicesecretario.
- Un tesorero.
- Cuatro vocales.

No podrán ser propuestos para el mismo cargo los que actualmente los ostentan.

Las propuestas se harán individualmente y deberán estar en poder de la Junta Directiva de la SEPD, firmadas por un mínimo de 20 miembros numerarios (firma legible y número DNI) con 30 días de antelación a la celebración del Congreso; deben, pues, presentarse antes del 20 de mayo. Posteriormente al 20 de mayo no se admitirá ninguna propuesta, a no ser que se justifique haber depositado en correos, como máximo el 20 de mayo de 2000.

Se constituirá una mesa electoral formada por el secretario y vicesecretario de la Sociedad, que podrán ser sustituidos por otros miembros de la Junta Directiva.

CONGRESOS, CURSOS Y REUNIONES NACIONALES

+ 1-3 junio 2000

INTERNATIONAL MEETING ON IMMUNOLOGY AND THE LIVER: AUTOIMMUNITY.

Lugar: Hotel Meliá Castilla.
Madrid.

Secretaría Científica:

Rocha Barroso
Unidad de Hepatología (planta 3)
Hospital de la Princesa
Diego de León, 62
28006 Madrid
Tel./Fax: +34 91 309 39 11
<http://www.hup.es/escl/dig/meeting2000.htm>

Secretaría Técnica:

OASIS, Eventos Médicos
Sor Ángela de la Cruz, 8
28020 Madrid
Tel.: +34 91 555 11 19
Fax: +34 91 555 35 81
e-mail: OASISMAD@santandersupernet.com

+ 7-8 junio 2000

II CURSO DE CIRUGÍA DE COLON, RECTO Y ANO. SITUACIONES ANÓMALAS, COMPLICACIONES Y FRACASOS EN CIRUGÍA COLORRECTAL.

Seminarios precursor día 7 de junio.

Fístula de ano, incontinenencia anal, ceografía endorrectal y endoanal.

Terrasa

Organiza:

Unidad de Cirugía Colorrectal
Servicio de Cirugía Hospital Mutua de Terrasa

Director del Curso:

Dr. Constancio Marco

Secretaría Científica:

Dres. Albert Navarro y Joseph Rius

Información e inscripciones:

Señorita Monse Rosell
Tel.: 93 736 50 13 (ext. 3928)
Fax: 93 736 50 04
e-mail: biblohmt@ctv.es
mutuaterrasa@retemail.es

+ 17-21 junio 2000

XXVII CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA DIGESTIVA.

Presidente Comité Organizador: Dr. José L. Vázquez Iglesias.

Lugar: Palacio de Congresos y Exposiciones.
La Coruña.

Secretaría Científica:

Servicio de Aparato Digestivo
Hospital «Juan Canalejo»

Xubias de Arriba, 84

15006 La Coruña

Tel: 981 17 81 69

Fax: 981 17 81 69

e-mail: Vazquez-Iglesias@canalejo.org

Secretaría del Congreso:

Orzan Congres. S. L.

Avda. Primo de Rivera, 3 - 15006 La Coruña

Tels.: 981 16 98 55/981 23 37 37

Fax: 981 24 79 08

e-mail: orzancongres@orzancongres.com

web: www.orzancongres.com

Agencia de Viajes:

Viajes Orzan, S. A.

Avda. Primo de Rivera, 3

15006 La Coruña

Tel.: 981 16 91 91

Fax: 981 24 79 08

+ 19-20 junio y 1 julio 2000

CONGRESO IBEROLATINOAMERICANO DE COLEGIO INTERNACIONAL DE CIRUJANOS

Presidente Comité Organizador:

Prof. Antonio Alarcó Hernández.

e-mail: aalarco@ull.es

Tenerife.

Sede del Congreso:

Mare Nostrum Resort

Playa de las Américas, Arona, Tenerife

Secretaría Científica:

Señorita Candelaria Luján

Departamento de Cirugía

Hospital Universitario de Canarias

Ofra

38320 La Laguna (Tenerife).

Tel./fax: +34 922319306/15

e-mail: mmeneses@comtf.es

Secretaría Técnica:

Halcón Congresos

Evaristo San Miguel, 4

28008 Madrid

+ 4 octubre 2000

IV JORNADA DE ULTRASONOGRAFÍA ENDOSCÓPICA

Dirección y organización: Dres. J. A. Ramírez Armengol y A. Gutiérrez del Olmo

Madrid.

Secretaría Científica:

Dres. A. Gutiérrez del Olmo y M. Asteinza

Servicio Central de Endoscopia

Hospital Clínico «San Carlos»

Martín Lagos, s/n

28040 Madrid

Tel.: 91 330 32 88
 Fax: 91 330 32 86
 e-mail: jramirez@hesc.insalud.es

Secretaría Técnica
 Editores Médicos (Edimsa)
 Gabriela Mistral, 2
 28035 Madrid
 Tels.: 91 386 00 33/386 93 66/386 96 55
 Fax: 91 373 99 07
 e-mail: edimsa@edimsa.es

+ 7 octubre 2000
VII REUNIÓN DE APARATO DIGESTIVO
DEL HOSPITAL NAVAL DE FERROL.
Lugar: Hospital Naval de Ferrol.
Ferrol (La Coruña).

Secretaría Científica:
 Dr. Enrique Pérez-Cuadrado Martínez
 Servicio de Aparato Digestivo
 Hospital Naval Ferrol
 San Pedro de Leixa, s/n
 15405 Ferrol (La Coruña)
 Tel.: 981 32 52 11/32 53 00
 Fax: 981 33 63 08
 e-mail: eperezcuadrado@meditex.es

+ 19-20 octubre 2000
FIRST INTERNATIONAL SYMPOSIUM
OF TREATMENT OF DIGESTIVE DISEASES.
Organizador: Dr. Luis Rodrigo Sáez.
Lugar: Salón de Actos del Colegio Oficial
de Médicos de Oviedo.
Oviedo.

Secretaría Técnica:
 Acción Médica, S. A.
 Fernández de la Hoz, 61, entreplanta
 28003 Madrid
 Señoritas Maika Romero o Carolina Ortega
 Tel.: 34 91 536 08 14
 Fax: 34 91 536 06 07
 e-mail: congresosmadrid@accionmedica.es

+ 19-21 octubre 2000
XXXI REUNIÓN DE LA SOCIEDAD ANDALUZA
DE PATOLOGÍA DIGESTIVA.
Presidente Comité Organizador: Dr. Agustín
Domínguez Macías.
Lugar: Palacio de Congresos de Huelva «Casa Colón».
Huelva.

Secretaría Científica:
 Servicio de Digestivo
 Hospital «Juan Ramón Jiménez»
 Ronda Norte, s/n
 21005 Huelva

Secretaría Técnica:
 Grupo ARÁN
 Castelló, 128. 1.º
 28006 Madrid
 Tel.: 91 782 00 33
 Fax: 91 561 57 87
 e-mail: congreso@grupoaran.com
 http://grupoaran.com

+ 20-21 octubre 2000
VI REUNIÓN DE LA AGRUPACIÓN NACIONAL
PARA EL ESTUDIO DEL PÁNCREAS.
Salamanca.

Información:
 José Julián Calvo Andrés
 Departamento de Fisiología y Farmacología
 Universidad de Salamanca
 Edificio Departamental
 37007 Salamanca
 Tel.: +34 923 29 44 00 (ext. 1941)
 Fax: +34 923 29 46 69
 e-mail: jjcalvo@gugu.usal.es

+ 20-21 octubre 2000
XXIII REUNIÓN DE LA SOCIEDAD CASTELLANA
DE APARATO DIGESTIVO (ACAD).
Presidente Reunión: Dr. Rafael García Grávalos.
Madrid.

Secretaría Científica:
 Hospital de la Princesa
 Servicio de Digestivo
 Diego de León, 62
 28006 Madrid
 Tel.: 91 520 22 54

Secretaría Técnica:
 OASIS Eventos Médicos
 Sor Ángela de la Cruz, 8
 28020 Madrid
 Tel.: +34 91 555 11 19
 Fax: +34 91 555 35 81
 e-mail: OASISMAD@santandersupernet.com

+ 29 octubre 2000
II SYMPOSIUM INTERNACIONAL SOBRE
ENFERMEDADES RELACIONADAS
CON EL ÁCIDO: ENFERMEDAD
POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO.
Lugar: Hostal de los Reyes Católicos.
Santiago de Compostela.

Organización:
 Dr. J. Enrique Domínguez Muñoz
 Jefe del Servicio de Aparato Digestivo
 Hospital Clínico Universitario
 Choupana, s/n

15706 Santiago de Compostela
Tel.: 981 950 070
Fax: 981 951 692
e-mail: jdominguezm@medynet.com

Secretaría Científica:

Dr. Miguel Sobrino Faya
Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Clínico Universitario
Choupana, s/n
15706 Santiago de Compostela
Tel.: 981 950 070

Secretaría Técnica:

CYEX Congresos
Hórreo, 19, bajo
15702 Santiago de Compostela
Tel.: 981 555 720
Fax: 981 555 723
e-mail: congresos@cyex.es

+ 3-4 noviembre 2000

**XIV CONGRESO DE LA SOCIEDAD
VALENCIANA DE PATOLOGÍA
DIGESTIVA (SVPD).
Valencia.**

Organizado por:

Servicio de Aparato Digestivo
Hospital de Sagunto
Presidente: Dr. Joaquín Hinojosa del Vall
web: www.svpd.org
e-mail: svpd@svpd.org

+ 6-10 noviembre 2000

**XXIII CONGRESO NACIONAL DE CIRUGÍA.
ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE CIRUJANOS.**

Lugar: Hotel Meliá Castilla.

Presidente Comité Organizador: Dr. M. Moreno Azcoita.
Madrid.

Información e inscripciones:

Asociación Española de Cirujanos
Villanueva, 11, 3.º
28001 Madrid
Tel.: 91 575 51 10
Fax: 91 577 78 24
e-mail: aec@accirujanos.es
web: www.aecirujanos.es

+ 10-11 noviembre 2000

**XXII JORNADA NACIONAL DE LA ASOCIACIÓN
ESPAÑOLA DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA.**
Presidente: Dr. Pedro L. Menchen Fernández Pacheco.
Madrid.

Secretaría Técnica:

Editores Médicos (EDIMSA)
Gabriela Mistral, 2
28035 Madrid
Tels.: 91/386 00 33/91 386 93 66/91 386 96 55
Fax: 91 373 99 07

+ 17-18 noviembre 2000

**XI JORNADAS NACIONALES DE LA ASOCIACIÓN
DE ECOGRAFÍA DIGESTIVA.**
Presidente Comité Organizador: Dr. Jesús García Álvarez.
Madrid.

Secretaría Científica:

Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Universitario de Getafe
Ctra. de Toledo, km. 12,500
28903 Getafe (Madrid)
Tel./Fax: 91 683 45 01

Secretaría Técnica:

Grupo ARAN
Castalló, 128, 1.º
28006 Madrid
Tel.: 81 782 00 33
Fax: 91 561 57 87
e-mail: edita@grupoaran.com

+ 22-24 noviembre 2000

**IV CONGRESO IBEROLATINOAMERICANO
DE COLOPROCTOLOGÍA.
IV REUNIÓN NACIONAL DE LA ASOCIACIÓN
ESPAÑOLA DE COLOPROCTOLOGÍA.**
Presidente Comité Organizador: Dr. Vicente Pallarés
Delgado de Molina.
Marbella (Málaga).

Secretaría Técnica:

SAVITUR
P.º de Sancha, 60 - 29016 Málaga
Tel.: +34 952 229 220
Fax: +34 952 215 082
e-mail: agvalle@savitur.com
http://www.@savitur.com

CONGRESOS, CURSOS Y REUNIONES INTERNACIONALES

- + **1-4 junio 2000**
7th WORLD CONGRESS OF ENDOSCOPIC SURGERY.
Singapore.
Congress Secretariat:
 Fax: 65 475 3041/475 2077
 e-mail: directn@pacific.net.sg
- + **8-10 junio 2000**
CONGRESO EUROPEO «TENUE 2000»
IV EUROPEAN MEETING ON ENTEROSCOPY.
Bari (Italia).
Lugar:
 Sheranton Nicolaus Hotel
Secretaria Científica:
 Marcello Ingrosso
 Cátedra di Gastroenterología
 Università di Bari
 Piazza G. Cesare, 11 - 70124 Bari (I)
 Tel/Fax: 080/55 75 111
 e-mail: a.fracavilla@gastro.uniba.it
 Marco Pennazio
 Servizio di Gastroenterología-Endoscopia Digestiva
 Dipartimento di Oncología
 Ospedale San Giovanni Antica Sede
 Via Cavour, 31 - 10123 Torino (I)
 e-mail: mpen60@yahoo.com
Secretaria Organizativa
 OIC Srl
 Viale G. Matteotti, 7
 50121 Firenze (I)
 Tel.: +39-055/50351
 Fax: +39-055/5001912-055/57 02 27
 e-mail: curotenue@oic-srl.com
- + **20-24 junio 2000**
EUROSURGERY 2000.
Estambul.
Secretaria Científica:
 Convencion and Exhibition Center
 P. O. Box 51 Beyoglu - Istanbul
 SEIT Muhtar Cad Ozerlshani N. 17 K 3
 80090 Taksim/Istanbul, Turkey
 Fax: 90 212 254 27 83
- + **6-10 agosto 2000**
WORLD CONGRESS OF PEDIATRIC GASTROENTEROLOGY AND NUTRITION.
Boston.
Secretaria Científica:
 Prof. Maherzi Ahmed
 20 bis Avenue Taieb - Mahiri-La Marsa, Tunisie
 e-mail: ahmed-mehrzi@ms.tn
- + **1-6 septiembre 2000**
O.E.S.O.
6th WORLD POLYDISCIPLINARY CONGRESS BARRETT'S ESOPHAGUS.
Paris.
Información:
 Michèle Liegeon
 Administrative Assistant O.E.S.O.
 2 boulevard Pershing
 75017 Paris
 Tel.: 331 55 37 90 15
 Fax: 331 55 37 90 40
 e-mail: michele.liegeon@utopia.eunet.fr
- + **15-16 septiembre 2000**
EUROPEAN ASOCIACION OF COLOPROCTOLOGY (AACP) SCIENTIFIC AND FIRST ANNUAL GENERAL MEETING.
«Developments and Controversies in Crohn's Disease».
Versailles, Paris.
Información:
 Lindsey Whitehouse
 Integrity, International Event Services
 Conference House
 The Exchange
 152 Morrison Street Edinburgh EH3 8EB
 Tel.: ++44(0) 131 200 6055
 Fax: ++44(0) 131 476 4646
 e-mail: enquiries@integrity-events.com
- + **20-22 septiembre 2000**
THE 1st NATIONAL CONGRESS UKRAINIAN ASSOCIATION OF ENDOSCOPY.
President: A. Tofan, M.D.
Vice President: Nikishaev Vladimir, M.D.
Kiev Ukraine
Información:
 Nikishaev Vladimir, M.D.
 Vice President the Ukrainian Association of Endoscopy
 Kiev Municipal Emergency Hospital
 Bratislavskaya, str. 3
 Kiev, Ukraine 02166
 e-mail: nikishae@sabbo.net
- + **24-27 septiembre 2000**
JOINT MEETING OF THE ISRAEL SOCIETY OF COLON AND RECTAL SURGERY and the MEDITERRANEAN SOCIETY OF COLOPROCTOLOGY.
Nazareth (Israel).
Información:
 Nazareth 2000
 Tager Tours
 P.O. Box 29041
 Tel Aviv 61290
 Israel

Tel.: +972 3 5175150
 Fax: +972 3 5175155
 e-mail: nazareth2000@targetconf.com

+ 28-30 septiembre 2000

**ADVANCED COURSE COLONOSCOPY:
 THE PRESENT AND THE FUTURE.
 Turín (Italia).**

Secretaría Científica:

M. Pennazio, M. Spandre
 Servizio di Gastroenterologi et Endoscopia Digestiva
 Hospèdale S. Giovanni A. S.
 Via Cavour, 31 - 10123 Torino
 Tel.: +39-011-5664094
 Fax: +39-011-8173869
 e-mail: fp_rossini@yahoo.com

Secretaría Organización

SC Studio Congressi
 Via F. Ferrara, 40. 00191 Roma
 Tel.: +39-06-3290250 - Fax: +39-06-36306897
 e-mail: sc.congressi@agora.stm.it

+ 9-13 octubre 2000

**AUSTRALIAN GASTROENTEROLOGY WEEK.
 Melburne (Australia).**

Información:

Dr. P. Scally
 Mcter Hospital. South Brisbane, Australia 4101
 Tel.: +61 7 38408 755 - Fax: +61 3840 1850
 e-mail: P.Scallu@mailbox.uq.edu.au

+ 11-14 octubre 2000

**EUROPEAN HELICOBACTER PYLORI
 STUDY GROUP.
 I3th INTERNATIONAL WORKSHOP
 GASTRODUODENAL PATHOLOGY
 AND HELICOBACTER PYLORI.
 Hotel Cavalieri Hilton.
 Roma.**

Información:

SC Studio Congressi
 Via Francesco Ferrara, 40
 00191 Roma

Italy

Tels.: 0039 06 3290250
 0039 06 3290239
 Fax: 0039 06 36306897
 e-mail: sc.congressi@agora.stm.it

+ 18-22 noviembre 2000

**CONGRESO DELLA FEDERAZIONE NAZIONALE
 DELLE SOCIETA DELLE MALATTIE DIGESTIVE.
 Perugia.**

Secretaría Organizativa:

Studio Ega con SC Studio Congressi
 Studio Ega
 Viale Tiziano, 19
 00196 Roma
 Tel.: 06-328121 - Fax: 06-3240143
 e-mail: ega@ega.it

SC Studio Congressi
 Via F. Ferrara, 40
 00191 Roma
 Tel.: 06-3290250 - Fax: 06-36306897
 e-mail: sc.congressi@agora.stm.it

+ 25-30 noviembre 2000

**8th UNITED EUROPEAN GASTROENTEROLOGY
 WEEK.**

**Venue: Brussels International
 Conference Centre.**

**Chairman: M. Cremer, M.D.
 Brussels (Belgium).**

Local Organising:

Nancy Beauprez
 Department of Gastroenterology
 Erasme Hospital
 Route de Lennik 808 Lenniksebaan
 B-1070 Brussels - Belgium
 Tel.: +32 2 555 49 00 - Fax: +32 2 555 49 01
 e-mail: beauprez@ulb.ac.be

Congress Secretariat:

BS & ECCO
 Rue de l'Abbaye, 27a Abdijstraat
 B-1050 Brussels, Belgium
 Tel.: +32-2 647 8780 - Fax: +32-2 640 6697
 e-mail: uegw@ecco-congress.be

«MIEMBROS PROTECTORES» DE LA FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA DIGESTIVA

Abbott Laboratories, S. A.
 Almirall Prodesfarma, S. A.
 Laboratorios Andrómaco, S. A.
 Antibióticos Farma, S. A.
 AstraZéneca
 Bial, Industria Farmacéutica, S. A.
 Byk Elm, S. A.
 Duphar Nezel
 GlaxoWellcome, S. A.
 Janssen-Cilag, S. A.
 Lacer, S. A.

Laboratorios Madaus Cerfarm, S. A.
 Laboratorios Menarini, S. A.
 MERCK Farma y Química, S. A.
 Novartis Farmacéutica, S. A.
 Laboratorios PEN, S. A.
 Farmacia Upjohn, S. A.
 Pharmazam, S. A.
 Recordati España, S. L.
 Laboratorios Robert, S. A.
 Schering Plough, S. A.
 Laboratorios Vita, S. A.