

Editorial

Carcinogénesis cólica experimental

El cáncer colorrectal (CCR) es un importante problema de salud por su elevada incidencia y mortalidad, así como por el gasto sanitario que origina. Es el cáncer digestivo más frecuente en Europa Occidental y Estados Unidos y la segunda causa de muerte en el mundo occidental (1). Es la tercera neoplasia más incidente (tras las de próstata y pulmón en el varón y las de mama y pulmón en la mujer), presentando en el año 2004 una incidencia de 147.000 nuevos casos y una mortalidad de 57.000 pacientes en Estados Unidos, según datos de la *American Cancer Society* (2). En nuestro país presenta una incidencia de 20-30 casos/100.000 habitantes y año, con ligeras variaciones regionales, siendo responsable del 20% de las muertes por procesos malignos (3,4).

En cuanto a la importancia socio-económica, habría que destacar que la mayor parte de los estudios que se refieren a costes producidos por el CCR están realizados en Estados Unidos y Canadá y fundamentalmente se refieren a costes directos, debi-

Editorial

dos al consumo de recursos hospitalarios. Se considera que en Canadá, el tratamiento del CCR supone el 4% de los recursos económicos destinados al tratamiento de los problemas crónicos de salud más importantes y esto supone unos 332 millones de dólares anuales (5). En Francia, con un sistema sanitario más parecido al nuestro, los costes directos del diagnóstico y tratamiento del CCR en el año 1999 representaron un total de 470 millones de euros; si se añaden los costes indirectos derivados de las bajas laborales, las pensiones de invalidez y la pérdida de capacidad productiva, los costes totales sumaron 997 millones de euros (6).

Las estrategias actuales para mejorar el tratamiento integral del CCR se basan en tres pilares: la prevención de la enfermedad, el diagnóstico precoz y la optimización del tratamiento. En estas tres grandes líneas se entremezclan la investigación básica o experimental y la investigación clínica, siendo el CCR un claro ejemplo donde la investigación traslacional juega un papel clave en el avance de los conocimientos sobre la enfermedad.

La prevención primaria y secundaria del CCR es uno de los campos donde más recursos se están destinando. La quimioprevención sigue siendo hoy en día objeto de estudios básicos y aplicados, en busca de fármacos y dosis ideal para lograr una prevención eficaz; el papel prometedor de los inhibidores selectivos de la COX-2 ha quedado mermado por su inesperada toxicidad cardiovascular y habrá que seguir buscando otros fármacos eficaces en este campo (7). Los protocolos de cribado del CCR basados en el estudio de las muestras de sangre oculta en heces y sigmoidoscopia flexible, son abordados tímidamente por los servicios sanitarios al suponer un elevado coste para la sanidad pública, quedando en la actualidad casi relegados a la población de riesgo elevado de padecer la enfermedad por cualquier causa individual o familiar (8).

La investigación básica en modelos animales de cáncer de colon ha sido, desde hace unas décadas, una gran fuente de conocimiento para el desarrollo de la prevención y la optimización del tratamiento de la enfermedad. En cuanto a la prevención, todos los estudios con fármacos quimiopreventivos y con dietas modificadas han sido ensayados previamente en modelos animales. En lo que respecta al manejo del CCR, la experimentación en animal de laboratorio ha permitido avanzar en el conocimiento del proceso carcinogénico del tejido cólico y en la modulación de este proceso mediante la adición de manipulaciones experimentales diversas sobre el modelo animal.

Para poder avanzar en la carcinogénesis cólica experimental, el paso previo fue crear un modelo animal experimental que permitiera trasladar sus resultados al proceso del desarrollo tumoral del CCR en la especie humana. En la década de los 80 se desarrolló el modelo de cáncer de colon farmacológicamente inducido, siendo los animales más empleados la rata y el ratón y los fármacos más usados como carcinógenos la 1-2 dimetilhidracina dihidrocloruro y el azoximetano. Cuando las variables experimentales incluyen manipulación quirúrgica, el animal más empleado es la rata, debido a la mayor facilidad para la intervención quirúrgica con menor índice de complicaciones. La especie mayormente utilizada en el continente americano es la *Rattus norvegicus* variedad Sprague-Dawley, mientras que en el europeo se suele emplear la variedad Wistar, cuestión que parece debida a una tradición en el uso y no en virtud de sus mejores características para la experimentación. En cuanto al carcinógeno, en Europa se suele emplear la 1-2 dimetilhidracina dihidrocloruro, mientras que en Norteamérica se emplea con mayor frecuencia el azoximetano. No parece existir una gran diferencia entre ambos, si bien el último es más selectivo sobre el colon de la rata y su coste es más elevado. La diferencia de uso en los conti-

Editorial

entes se debe a la facilidad de adquisición de uno u otro por las casas suministradoras.

En la década de los 90 se fue perfeccionando el modelo experimental: se consiguió acortar los tiempos de exposición al carcinógeno, se avanzó en el conocimiento de la anestesia y cirugía experimental con el consiguiente descenso de la mortalidad postoperatoria y disminución del número de animales empleados para la experimentación. Las mejoras en el tratamiento global del animal de experimentación y los conocimientos cada vez mayores por parte de los investigadores de la estadística aplicada a la investigación biomédica básica, así como el interés creciente por la bioética, han sido los grandes avances en la experimentación animal con modelos de carcinogénesis cólica en las dos últimas décadas.

Las manipulaciones a las que se ha sometido a los animales de experimentación en los modelos de carcinogénesis cólica experimental han ido en busca de dos fenómenos opuestos: el aumento del proceso de carcinogénesis cólica o la disminución de dicho proceso. El objetivo común y global de toda la experimentación básica en este campo ha sido y es el de encontrar alguna fórmula para modular e interferir en el proceso evolutivo de la carcinogénesis cólica. La experimentación con fármacos, sustancias o dietas manipuladas en estos estudios animales precisa una exposición larga a la sustancia en experimentación y suele necesitar que los animales estén alojados en jaulas metabólicas, hechos estos que hacen laboriosos estos estudios. Las intervenciones quirúrgicas sobre el tubo digestivo de los animales de experimentación se han empleado en muchas ocasiones para acelerar el proceso de carcinogénesis y optimizar los tiempos de los estudios anteriores, si bien la manipulación quirúrgica del colon ha sido empleada, sobre todo, para investigar su efecto sobre el desarrollo del cáncer cólico farmacológicamente inducido.

Existen varios estudios que se han preocupado por el efecto promotor de los materiales de sutura en las anastomosis cólicas. En la década de los 60 se empezó a prestar atención a las anastomosis invertidas y evertidas, así como a las suturas monoplaneo o biplaneo. Hermann (9), en 1970, mostró sus resultados experimentales con un nuevo material reabsorbible, el ácido poliglicólico, concluyendo que era un material de características equiparables a las de los materiales irreabsorbibles, pero que era degradado por mecanismos enzimáticos y provocaba menor reacción tisular. En la década de 1980 a 1990 se despertó un interés especial por las anastomosis digestivas, sus materiales y distintas modalidades, y su relación con la carcinogénesis en un intento de conseguir una explicación para las recurrencias tumorales anastomóticas. Para Rubio (10), la proliferación celular como mecanismo de reparación en el área perianastomótica puede verse alterada por sustancias carcinogénicas que inducen aberraciones epiteliales condicionantes de la aparición de transformaciones malignas. Williamson (11) demostró, en 1982, que la anastomosis es un lugar predispuesto al desarrollo de las neoplasias. En 1986, Philips y Cook (12) encuentran mayor número de tumores cólicos cuando la anastomosis se practica con acero que con sutura reabsorbible. Roe (13) publica en 1987 un estudio en el que demuestran que las anastomosis poseen un riesgo de desarrollar tumores mucho más elevado que el resto de la mucosa colónica, y apuntan al posible efecto irritante crónico de las suturas como causante de ello. Mc Gregor (1991) (14) publica sus estudios sobre roedores a los que se induce carcinogénesis, llegando a la conclusión de que las zonas de colostomía y las anastomosis quirúrgicas son áreas preferentes para la carcinogénesis experimental, y apuntando que el material de sutura puede actuar como irritante crónico ejerciendo un efecto co-carcinogénico.

Editorial

Por otro lado, existen muchos trabajos que basan sus manipulaciones experimentales en la obtención de una disminución en el proceso de carcinogénesis inducida. En 1990, Appleton (15) conseguía modificar la carcinogénesis mediante desfuncionalización cólica. Muy numerosos son los estudios que han modificado las dietas mediante suplementación o déficit en diversas sustancias (sobre todo vitaminas antioxidantes y oligoelementos) con el objetivo de frenar el desarrollo tumoral (16,17). En la última década, la mayoría de estudios de este tipo se están realizando con fármacos, con la intención de frenar o inhibir a determinadas enzimas que pueden contribuir en los procesos de neoangiogénesis, enlentecimiento del crecimiento por inhibición de contacto o la propia apoptosis (18,19). En este número de la *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, Pérez-Holanda (20) y cols. publican los resultados de un estudio experimental que es un claro ejemplo de cómo la desfuncionalización cólica altera la carcinogénesis inducida. La ausencia de heces en el marco cólico de las ratas sometidas a derivación ileorrectal provocó la aparición de tumores cólicos inducidos de menor tamaño, mejor diferenciados y menos invasivos.

Finalmente, cabe indicar que las puertas hacia nuevos modelos experimentales están totalmente abiertas. Nuevos modelos que tendrán que respetar, en la mayor medida posible, los principios bioéticos de experimentación animal y, de manera especial, el principio de las 3Rs de Russell y Burch: a) reemplazo por modelos *in vitro*; b) reducción del número de ejemplares a utilizar; y c) refinamiento tanto de las técnicas quirúrgicas como de los efectos no deseados de los fármacos a experimentar. Todo ello bajo el nuevo marco legal sobre experimentación animal (Real Decreto 1201/2005, de 10 de octubre; BOE nº 252, de 21 de octubre de 2005) que establece, de manera muy clara, que toda experimentación debe estar bajo la tutela de los comités bioéticos de los centros de investigación; así como la formación mínima requerida para aquellos que deban efectuar y/o dirigir dichos experimentos.

J. F. Noguera Aguilar y A. Gamundí Gamundí¹

*Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital Son Llàtzer.
¹Área de Fisiología Animal. Universitat Illes Balears. IUNICS. Islas Baleares*