



Gastro trilogía

2 0 1 6

EPISODIO III

*Oncología del
aparato digestivo
y estadística médica*

Dra. María Victoria Bielsa Fernández
Dr. Carlos Arnaud Carreño
Dr. José Ramón Nogueira de Rojas
Dr. Luis F. Uscanga Domínguez





2 0 1 6

EPISODIO III

*Oncología del
aparato digestivo
y estadística médica*

Dra. María Victoria Bielsa Fernández
Dr. Carlos Arnaud Carreño
Dr. José Ramón Nogueira de Rojas
Dr. Luis F. Uscanga Domínguez

CONACYT

Registro Nacional de Instituciones y Empresas Científicas y Tecnológicas

Registro: 2016/17732

Dra. María Victoria Bielsa Fernández

Dr. Carlos Arnaud Carreño

Dr. José Ramón Nogueira de Rojas

Dr. Luis F. Uscanga Domínguez

Gastrotrilogía III *Oncología del aparato digestivo y estadística médica*
es una publicación oficial de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, A.C.

Los artículos y fotografías son responsabilidad exclusiva de los autores.

La reproducción parcial o total de este ejemplar sólo podrá hacerse previa aprobación
de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, A.C.

Toda correspondencia debe dirigirse a: Nicolás San Juan # 233, Col. Del Valle,
Del. Benito Juárez, C.P. 03100, Ciudad de México. Tel: 56 39 70 52, Fax: 56 39 99 71,

Correo electrónico: amg@gastro.org.mx.

Impreso en México. El tiro consta de 1000 ejemplares.

1a. edición

© 2016, Fernando de Haro y Omar Fuentes

ISBN: 978-607-437-372-1

Editado y publicado con la autorización de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, A.C.
(AMG), por: AM EDITORES, S.A. DE C.V. a través de su sello CLAVE EDITORIAL.



DIRECCIÓN DEL PROYECTO

Carlos Herver Díaz, José Eduardo Salinas de la Luz y Esther Castillo Aguilar

PRODUCCIÓN

Laura Mijares Castellá

ARTE

Ana Lydia Arcelus Cano, Ana Paula Cortina Romo,
María Mercedes Carrasco García y Carolina Alessia Villalobos Pagani

PREPRESA

José Luis de la Rosa Meléndez

Paseo de Tamarindos 400 B, suite 109,
Col. Bosques de las Lomas, C.P. 05120,
Ciudad de México, Tel. 52(55) 5258 0279

ame@ameditores.com

www.ameditores.com

PRÓLOGO

El cáncer no es solo un problema de salud, es un problema que tiene enormes repercusiones en el ámbito familiar, social y económico.

En este volumen de las Gastrotrilogías 2016, en concordancia con el plan de acción sobre enfermedades no transmisibles de la OMS y el Centro Internacional de Investigaciones sobre Cáncer en colaboración con otras organizaciones de las Naciones Unidas que se puso en marcha desde el año 2008, los autores de este libro, directores del curso y la mesa directiva de la AMG, pretendemos contribuir con algunas de sus metas principales como: “Generar y divulgar conocimientos para facilitar la aplicación de métodos de control del cáncer, basados en datos científicos” así como proveer las bases para “Elaborar estrategias científicas de prevención y control del cáncer” esperando que nuestros lectores empiecen a incidir desde sus diferentes trincheras para “Elaborar normas e instrumentos para orientar la planificación y la ejecución de las intervenciones de prevención, detección temprana, tratamiento y atención” y “Fortalecer los sistemas de salud locales y nacionales para que presten servicios asistenciales y curativos a los pacientes con cáncer”.

Por otra parte, quisimos incluir un poco de estadística médica ya que una dificultad frecuente en las ciencias de la salud es entender y analizar los resultados estadísticos que se mencionan en los diferentes documentos científicos que consultamos prácticamente todos los días.

Ya que la estadística es un instrumento esencial para la ciencia y para la investigación médica en particular, debe utilizarse para planear estudios, analizar e interpretar los resultados. Permite saber cuándo se tiene suficiente precisión al estimar las diferencias entre tratamientos y poder hacer una recomendación fiable. Sin estadística sería muy difícil hacer ningún progreso en investigación médica.

En fin, lo que se pretende con este libro, al igual que con los ocho anteriores, es que los lectores se mantengan actualizados y en el mejor de los casos, aumenten sus conocimientos en tópicos de gastroenterología para contribuir con la meta final de todos los trabajadores de la salud: “Brindar la mejor atención médica a nuestros pacientes”.

Afectuosamente, a nombre de todos los autores, directores de curso y la mesa directiva 2016.

Dra. María Victoria Bielsa Fernández
Presidente de la Asociación Mexicana de Gastroenterología

DIRECTORES DE CURSO

Dra. María Victoria Bielsa Fernández
Departamento de Gastroenterología
Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Guadalajara
Guadalajara, Jalisco
Presidente de la Asociación Mexicana de Gastroenterología

Dr. Carlos Arnaud Carreño
Cirujano del aparato digestivo
Hospital General "Aurelio Valdivieso"
Secretaría de Salud
Oaxaca, Oaxaca

Dr. José Ramón Nogueira de Rojas
Gastroenterólogo
Torre Médica de Irapuato
Irapuato, Guanajuato

Dr. Luis F. Uscanga Domínguez
Clínica de Páncreas
Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México, México

LISTA DE AUTORES

Dr. Raúl Bernal Reyes
Sociedad Española de Beneficencia
Pachuca, Hidalgo

Dra. María Victoria Bielsa Fernández
Departamento de Gastroenterología
Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Guadalajara
Guadalajara, Jalisco
Presidente de la Asociación Mexicana de Gastroenterología

Dr. Francisco Javier Bosques Padilla
Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Nuevo León
División de Medicina Interna y Escuela de Medicina
Tecnológico de Monterrey
Monterrey, Nuevo León

Dra. Valia T. Calderón Sosa
Departamento de Gastroenterología
Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "Manuel Ávila Camacho"
Instituto Mexicano del Seguro Social
Puebla, Puebla

Dr. Ramón Carmona Sánchez
Médica Arista
San Luis Potosí, San Luis Potosí

Dra. Luz María Castro Reyes
Médico residente de segundo año de Gastroenterología
Hospital Español de México
Ciudad de México, México

Dr. Louis Francois De Giau Triulz
Médico de base del Servicio de Gastroenterología-Endoscopia
Hospital Español de México
Ciudad de México, México

Dr. Antonio de la Torre Bravo
Hospital Ángeles Metropolitano
Ciudad de México, México

Dr. Fernando Díaz Roesch
Facultad de Medicina
Universidad Cristóbal Colón
Veracruz, Veracruz

Dr. Francisco Esquivel Ayanegui
Jefe del Servicio de Endoscopia
Hospital General "Miguel Silva"
Morelia, Michoacán

Dr. Jorge Eduardo Flores Vivanco
Dirección de Cirugía
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Cuidad de México, México

Dr. Fausto García García
Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas
Universidad Veracruzana
Veracruz, Veracruz

Dr. Ignacio García Juárez
Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México, México

Dr. Rolando Rómulo García Matus
Cirujano Oncólogo
Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca
Oaxaca, Oaxaca

Dr. German Alfonso Garza García
División de Medicina Interna y Escuela de Medicina
Tecnológico de Monterrey
Monterrey, Nuevo León

Dr. Alberto Manuel González Chávez
Hospital Español de México
Ciudad de México, México

Dr. Alejandro González Garay
Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México, México

Dr. Juan David Hernández Acevedo
Dirección de Cirugía
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México, México

Dra. Angélica Hernández Guerrero
Gastro-Endoscopia
Instituto Nacional de Cancerología
Ciudad de México, México

Dr. Carlos Alberto Hernández Hernández
Oncólogo médico
Hospital Regional "Presidente Juárez"
ISSSTE
Oaxaca, Oaxaca

Dr. Humberto Hurtado Andrade
Hospital Español de México
Ciudad de México, México

Dra. Ma. Eugenia Icaza Chávez
Hospital Star Médica
Mérida, Yucatán

Dr. Aurelio López Colombo
Dirección de Educación e Investigación en Salud
Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "Manuel Ávila Camacho"
Instituto Mexicano del Seguro Social
Puebla, Puebla

Dr. Teófilo López Contreras
Oncología Médica
Adscrito al Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca (HRAEO)
Oaxaca, Oaxaca

Dr. Raúl Marín Pineda
MD Clínica
Oaxaca, Oaxaca

Dr. Heriberto Medina Franco
Cirujano Oncólogo
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México, México

Dr. Eloy Medina Ruiz
Departamento de Medicina Interna
Hospital Ángeles del Carmen
Guadalajara, Jalisco

Dr. Arturo Meixueiro Daza
Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas
Universidad Veracruzana
Veracruz, Veracruz

Dr. Miguel Ángel Mercado
Dirección de Cirugía
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México, México

Dra. Alejandra Noble Lugo
Subjefe del Departamento de Enseñanza e Investigación
Hospital Español de México
Ciudad de México, México

Dr. José Ramón Nogueira de Rojas
Gastroenterólogo
Torre Médica de Irapuato
Irapuato, Guanajuato

Dr. Víctor Manuel Páez Zayas
Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México, México

Dr. Jorge Pérez Manauta
Hospital Español de México
Ciudad de México, México

Dr. Adrián Ransom Rodríguez
Dirección de Cirugía
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Ciudad de México, México

Dr. Ricardo Humberto Raña Garibay
Hospital Español de México
Ciudad de México, México

Dr. Gerardo E. Reed San Román
Gastroenterología y Endoscopia
Hospital Christus Muguerza UPAEP
Puebla, Puebla

Dr. Federico Roesch Dietlen
Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas
Universidad Veracruzana
Veracruz, Veracruz

Dr. José Luis Tamayo de la Cuesta
Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud (CIDOCS)
Universidad Autónoma de Sinaloa
Hospital Civil de Culiacán
Culiacán, Sinaloa

Dr. Nestor A. Urdiales
Departamento de Medicina Interna
Hospital Ángeles del Carmen
Guadalajara, Jalisco

ÍNDICE DE CONTENIDO

1	Riesgos y momios: su interpretación y cálculo Dr. Francisco Javier Bosques Padilla Dr. German Alfonso Garza García	15	15	Cáncer gástrico Dr. Rolando Rómulo García Matus	117
2	La tabla de 2 X 2: su aplicación práctica Dr. José Ramón Nogueira de Rojas	21	16	Prótesis metálicas esofágicas y gástricas Dra. Angélica Hernández Guerrero	127
3	El análisis univariado y multivariado Dr. Víctor Manuel Páez Zayas Dr. Alejandro González Garay Dr. Ignacio García Juárez	27	17	Cromoendoscopia y magnificación Endoscopia de imagen mejorada en lesiones pre-malignas Dr. Arturo Meixueiro Daza Dr. Fausto García García	133
4	Aplicación clínica de las curvas de supervivencia Dr. Carlos Alberto Hernández Hernández	35	18	Resección mucosa Dr. Louis Francois De Giau Triulz Dra. Luz María Castro Reyes	141
5	¿Cómo evaluar la calidad de vida? Dra. Valia T. Calderón Sosa Dr. Aurelio López Colombo	41	19	Tubo digestivo distal Cáncer de colon Panorama epidemiológico nacional Dr. Jorge Pérez Manauta	146
6	Cáncer de esófago: notas epidemiológicas Dra. María Victoria Bielsa Fernández	45	20	Cáncer de colon Métodos de escrutinio: ¿en quién y cómo? Dr. Francisco Esquivel Ayanegui	151
7	Cáncer de esófago: "Buscando las lesiones premalignas" Dr. José Luis Tamayo de la Cuesta	50	21	Estrategia de vigilancia post-polipectomia Dr. Gerardo E. Reed San Román	156
8	Esófago de Barrett: ¿Observar, operar, resecar o quemar? Dr. Humberto Hurtado Andrade Dr. Alberto Manuel González Chávez	58	22	Cáncer de colon: avances terapéuticos Dr. Teófilo López Contreras	160
9	Avances terapéuticos en adenocarcinoma de esófago Dra. Ma. Eugenia Icaza Chávez	71	23	Actualidades en el tratamiento quirúrgico del cáncer de páncreas Dr. Rolando Rómulo García Matus	167
10	Manifestaciones paraneoplásicas del cáncer del aparato digestivo Dr. Eloy Medina Ruiz Dr. Nestor A. Urdiales	80	24	Carcinoides y linfomas de tubo digestivo Dr. Ricardo Humberto Raña Garibay	172
11	Cáncer gástrico: la magnitud del problema Dr. Federico Roesch Dietlen Dr. Fernando Díaz Roesch	88	25	Tumores del Estroma Gastrointestinal (GIST) Dr. Raúl Marín Pineda	181
12	Cáncer gástrico: factores genéticos Dr. Heriberto Medina Franco	93	26	Colangiocarcinoma Dr. Miguel Ángel Mercado Dr. Adrián Ransom Rodríguez Dr. Juan David Hernández Acevedo Dr. Jorge Eduardo Flores Vivanco	186
13	Cáncer gástrico: factores ambientales Dra. Alejandra Noble Lugo	105	27	El impacto de la obesidad en las enfermedades neoplásicas del aparato digestivo Dr. Raúl Bernal Reyes	193
14	¿Podemos hacer el diagnóstico precoz del cáncer gástrico? Dr. Antonio de la Torre Bravo	113	28	Microbiota y cáncer Dr. Ramón Carmona Sánchez	200

Riesgos y momios: su interpretación y cálculo

Dr. Francisco Javier Bosques Padilla ^{1,2}

Dr. German Alfonso Garza García ²

¹ Facultad de Medicina

Universidad Autónoma de Nuevo León

² División de Medicina Interna y Escuela de Medicina

Tecnológico de Monterrey

Monterrey, Nuevo León

El concepto de causalidad es parte de la vida común, pues el hombre desde siempre ha buscado el porqué de las cosas como una forma de entender y adaptarse al mundo. En medicina, uno de los objetivos centrales de estudio es la identificación de los factores o agentes que causan las enfermedades, con el propósito de establecer tratamientos y, sobre todo, para poder aplicar medidas preventivas. En epidemiología, la causalidad se define como el estudio de la relación etiológica entre una exposición, por ejemplo, la toma de un medicamento y la aparición de un efecto secundario. A lo largo de los años se han desarrollado estrategias para poder responder a preguntas que impactan al ser humano. Los estudios de casos y controles fueron empleados empíricamente por John Snow en el siglo XIX durante su investigación sobre la causa de la epidemia de cólera, cuando comparó casos y no casos en cuanto a su lugar de residencia y la fuente de agua potable (1). Este tipo de diseño también fue utilizado por Lane-Clayton, en 1926, en un reporte sobre factores reproductivos y el cáncer de mama (2). Sin embargo, es hasta los años cincuenta cuando se identifica a éste como un diseño epidemiológico específico, en los trabajos de Cornfield (3), y Mantel y Haenszel (4), dichos autores proporcionaron las bases metodológicas y estadísticas para su adecuada aplicación y análisis. Finalmente, en los años setenta, Miettinen (5) establece la concepción moderna de este tipo de estudios, presentando las bases teóricas que establecen la estrecha relación que existe entre este tipo de diseño y los estudios tradicionales de cohorte. Con estos antecedentes es posible decir que la información derivada de los estudios de casos y controles ha sido

notoriamente útil para modificar políticas de salud y avanzar en el conocimiento médico. A este respecto, los estudios de casos y controles se usaron exitosamente para evidenciar la asociación entre el consumo de cigarrillos y el riesgo de cáncer de pulmón (6), su interacción con la exposición al asbesto con la elevada frecuencia de mesoteliomas (6), así como el antecedente del consumo de estrógenos (dietilestilbestrol), durante el primer trimestre del embarazo, por parte de las madres de adolescentes en las que se identificó una forma peculiar de cáncer de vagina (7). Si bien se pudiera pensar que el diseño de cohorte conjunta los factores idóneos para la observación epidemiológica, su realización está seriamente limitada por la relativa ausencia de poblaciones especiales en las cuales construirlos y, a menudo, por la carencia de tiempo o recursos financieros necesarios para estudiar los grandes grupos poblacionales que se requieren para el estudio de enfermedades poco frecuentes; por esta razón, los estudios de casos y controles se constituyen en una alternativa costo-efectiva para identificar factores de riesgo y generar hipótesis para estudios subsecuentes.

Permitanos poner en contexto la relevancia del tema usando un par de ejemplos a propósito de padecimiento digestivos.

Esteroides y el riesgo de complicaciones gastrointestinales altas (8)

Para estimar el riesgo de complicaciones gastrointestinales altas asociadas con el uso de esteroides por sí solos y en combinación, se condujo un análisis de casos y controles anidado usando el General Practice Research Database del Reino Unido. Los autores iden-

tificaron 2,105 casos con complicación gastrointestinal alta y 11,500 controles entre los años 1993 y 1998. La razón de momios (RM) ajustada asociada con el uso actual de esteroides orales fue de 1.8 (intervalo de confianza 95% (IC): 1.3, 2.4) para las complicaciones gastrointestinales altas totales; 2.4 (IC: 1.7, 3.4) para daño gástrico, y de 1.2 (95% IC: 0.8, 1.9) para daño duodenal. Los esteroides fueron asociados de manera similar con sangrado (RM = 1.8; 95% IC: 1.3, 2.4) y perforaciones (RM = 1.6; 95% IC: 0.9, 3.1). El uso simultáneo de esteroides con AINES a dosis bajas-medias y altas produjeron una razón de momios de 4.0 (95% IC: 1.3, 12.0) y 12.7 (95% IC: 6.2, 26.1), respectivamente, comparado con usuarios de ningún fármaco. Ellos concluyen que los fármacos antiinflamatorios deben de prescribirse como monoterapia y a la menor dosis posible efectiva para tratar de reducir el riesgo de complicaciones gastrointestinales altas.

Exposición a isotretinoína y el riesgo de enfermedad inflamatoria intestinal (9)

En un estudio retrospectivo de un solo centro se revisaron los expedientes electrónicos de pacientes que buscaban tratamiento para acné buscando exposición a isotretinoína. Se utilizó el código de la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD-9) para buscar el diagnóstico de EII. Se incluyeron 1,078 pacientes de 1995 a 2011, con isotretinoína referenciada en sus expedientes y que tenían atención médica local continua definida como haber tenido una muestra sérica obtenida entre 2006 a 2011 por cualquier razón mientras estuviera residiendo en el condado de Olmsted, Minnesota.

Exposición. El grupo expuesto incluyó pacientes con exposición previa confirmada a isotretinoína ($n = 576$) y el grupo no expuesto se definió como pacientes que nunca hubieran recibido isotretinoína o que la recibieron después del diagnóstico de EII ($n = 502$).

Resultados y medidas principales. Riesgo de EII en pacientes expuestos a isotretinoína vs. no expuestas a isotretinoína.

Resultados. Ambos grupos fueron comparables por raza, uso previo de antibiótico y uso sistémico de tetraciclinas. El desarrollo de EII fue menos frecuente en el grupo expuesto a

isotretinoína vs. el grupo no expuesto (0.9% vs. 2.6%; $p = 0.03$; RM no ajustada, 0.33; 95% IC, 0.12-0.93; $p = 0.04$). La asociación negativa entre exposición a isotretinoína y EII permaneció aún después de ajustar por género (RM, 0.28; 95% IC, 0.10-0.80; $p = 0.02$) y género y no indicación para acné (RM, 0.28; 95% IC, 0.10-0.79; $p = 0.02$).

Conclusiones y relevancia. El estudio no mostró un riesgo incrementado de EII con el uso previo de isotretinoína. Incluso, el riesgo pareció estar disminuido.

En el presente capítulo discutiremos los elementos conceptuales básicos acerca del diseño e interpretación adecuada de los estudios de causalidad.

MEDIDAS DE ASOCIACIÓN O DE EFECTO

Las medidas de asociación son indicadores epidemiológicos que evalúan la fuerza con la que una determinada enfermedad o evento de salud (que se presume como efecto) se asocia con un determinado factor (que se presume como su causa).

Epidemiológicamente, las medidas de asociación son comparaciones de incidencias; la incidencia de la enfermedad en las personas que se expusieron al factor estudiado (o incidencia entre los expuestos) contra la incidencia de la enfermedad en las personas que no se expusieron al factor estudiado (o incidencia entre los no expuestos). Estadísticamente, lo que estos indicadores miden es la magnitud de la diferencia observada. Debido a que las medidas de asociación establecen la fuerza con la que la exposición se asocia a la enfermedad, bajo ciertas circunstancias estas medidas permiten realizar inferencias causales, especialmente cuando se pueden evaluar mediante una función estadística. Aquí se abordará el cálculo de medidas de asociación para variables dicotómicas.

Las medidas de asociación más sólidas se calculan utilizando la incidencia, ya que esta medida de frecuencia nos permite establecer, sin ninguna duda, que el efecto (el evento o enfermedad) es posterior a la causa (la exposición). En estos casos, se dice que existe una correcta relación temporal entre la causa y el efecto. Empero, en los estudios en los que

no existe suficiente información (como las encuestas transversales y la mayoría de los estudios de casos y controles), no es posible calcular la incidencia. En estos casos puede estimarse la asociación entre el evento y la exposición al comparar las prevalencias a partir de la razón o tasa de prevalencias (RP) o razón de productos cruzados (RPC).

En general, hay dos tipos de medidas de asociación: las de diferencia (o de efecto absoluto) y las de razón (o de efecto relativo).

MEDIDAS DE DIFERENCIA

Como indica su nombre, estas medidas expresan la diferencia existente en una misma medida de frecuencia (idealmente la incidencia) entre dos poblaciones. En general, las medidas de diferencia indican la contribución de un determinado factor en la producción de enfermedad entre los que están expuestos a él. Su uso se basa en la suposición de que tal factor es el responsable de la aparición de la enfermedad y en la presunción de que, de no existir, los riesgos en ambos grupos serían iguales. Por tal motivo, se dice que las medidas de diferencia indican el riesgo de enfermar que podría evitarse si se eliminara la exposición. Como sinónimo se emplea el término riesgo atribuible. Estas medidas se calculan de la siguiente manera:

$$\text{Diferencia} = E_i - E_o \times 100$$

donde

E_i es la frecuencia de enfermar o morir de un grupo expuesto, y
 E_o es la frecuencia de enfermar o morir en el grupo no expuesto.

El resultado se interpreta de la siguiente forma:
 Valor = 0 indica no-asociación (valor nulo).
 Valores <0 indican asociación negativa y puede tomar valores negativos hasta infinito.
 Valores >0 indican asociación positiva y puede tomar valores positivos hasta infinito.

Debe señalarse que el término riesgo atribuible carece de justificación cuando no existe una relación causa-efecto entre la exposición y la enfermedad. No obstante, como la diferencia de incidencias –ya sea diferencia de tasas de incidencia o diferencia de riesgos– puede llegar a indicar diferencias verdaderamente atribuibles a la exposición, estas medidas se siguen usando para estimar la magnitud de problemas de salud pública, aunque ya casi nunca se usan en investigación.

La diferencia de prevalencia usada en estudios transversales, en algunas condiciones puede ser un estimador aceptable de la diferencia de incidencia, pero sus resultados sólo indican asociación y no causalidad.

MEDIDAS DE RAZÓN

Estas medidas también cuantifican las discrepancias en la ocurrencia de enfermedad en grupos que difieren en la presencia o no de cierta característica. Como se señaló antes, una razón puede calcularse tanto para dos eventos en una misma población como para un solo evento en dos poblaciones. Las razones que con mayor frecuencia se calculan son del segundo tipo, y se obtienen con la siguiente fórmula:

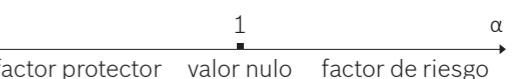
$$\text{Razón} = \frac{\text{medida de frecuencia en un grupo expuesto } (E_i)}{\text{medida de frecuencia de un grupo no expuesto } (E_o)}$$

La razón representa cuántas veces más (o menos) ocurrirá el evento en el grupo expuesto al factor, comparado con el grupo no expuesto. El resultado se interpreta de la siguiente forma:

Valor = 1 indica ausencia de asociación, no-asociación o valor nulo.

Valores <1 indican asociación negativa, factor protector.

Valores >1 indican asociación positiva, factor de riesgo.



La interpretación de estas medidas se basa en el hecho de que si se dividen dos cantidades entre sí y el resultado es 1, estas cantidades son necesariamente iguales, y tener o no la característica estudiada es lo mismo, pues ello no afecta la frecuencia de enfermedad. Cuando, en cambio, la razón es mayor que 1, el factor se encuentra asociado positivamente con el riesgo de enfermar y la probabilidad de contraer el padecimiento será

mayor entre los expuestos. Si el resultado es menor que 1, el factor protege a los sujetos expuestos contra esa enfermedad.

Conforme el resultado se aleja más de la unidad, la asociación entre el factor y la enfermedad es más fuerte. Un valor de 4 indica que el riesgo de enfermar entre los expuestos es cuatro veces mayor que entre los no expuestos. Asimismo, un valor de 0.25 indicaría que el riesgo de enfermar entre los expuestos es cuatro veces menor que entre los no expuestos.

La incidencia y la mortalidad son las medidas de frecuencia más empleadas en la construcción de las medidas de razón. Con la densidad de incidencia se obtiene la razón de densidad de incidencia (RDI) y con la incidencia acumulada se obtiene la razón de incidencia acumulada también llamada riesgo relativo (RR). Ambas medidas –que se obtienen en estudios de cohorte– permiten asumir inferencia etiológica, ya que siempre implican la posibilidad de establecer adecuadamente una relación de temporalidad causal.

RAZÓN DE DENSIDAD DE INCIDENCIA

Esta medida es útil para identificar la velocidad con la que se pasa del estado sano al de enfermo según se esté expuesto o no a determinado factor.

RAZÓN DE INCIDENCIA ACUMULADA O RIESGO RELATIVO

Compara el riesgo de enfermar del grupo de expuestos (IA_1) con el riesgo de enfermar del grupo de no expuestos (IA_0). Es útil si lo que se desea es conocer la probabilidad de padecer la enfermedad en función de la exposición, y es la medida que mejor refleja su asociación.

$$RR = \frac{IA_1}{IA_0} = \frac{a/n_1}{c/n_0}$$

donde

IA_1 es la incidencia acumulada o riesgo de enfermar entre los expuestos, y

IA_0 es la incidencia acumulada o riesgo de enfermar entre los no expuestos (para observar gráficamente la ubicación de las celdas a, c, n_1 y n_0 , véase la tabla de 2 X 2).

RAZÓN DE PREVALENCIAS

La razón de prevalencias (RP) se utiliza en los estudios transversales y se calcula de forma similar a la estimación del RR en los estudios de cohorte. Si la duración del evento que se estudia es igual para expuestos y no expuestos, la RP puede ser buen estimador de la velocidad con la que se pasa del estado sano al de enfermo, pero, en general, esta medida subestima la razón de densidad de incidencia (RDI).

RAZÓN DE PRODUCTOS CRUZADOS

La razón de productos cruzados (RPC u OR) se estima en los estudios de casos y controles –donde los sujetos son elegidos según la presencia o ausencia de enfermedad, desconociéndose el volumen de la población de donde provienen–, por lo que no es posible calcular la incidencia de la enfermedad. La RPC también se conoce con los términos en inglés *odds ratio* (OR) y *relative odds*, y en español como razón de momios (RM), razón de ventaja y razón de disparidad. La RM es un buen estimador de la RDI, sobre todo cuando los controles son representativos de la población de la que han sido seleccionados los casos. La RM también puede ser un buen estimador del RR. Esta medida se calcula obteniendo el cociente de los productos cruzados de una tabla de 2 X 2 o tetracórica:

$$RPC = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$$

donde

Exposición	Casos	Controles	
	a	b	Total de expuestos (n_1)
ausente	c	d	Total de expuestos (n_0)
	Total (m_1)	Total (m_0)	Total de sujetos (n)

Al igual que en las medidas anteriores, esta fórmula expresa el caso más sencillo, cuando la exposición y la enfermedad se reportan simplemente como presentes o ausentes.

El resultado se interpreta de la misma forma que en el resto de las medidas de razón. Cuando la OR tiene un valor de 1 (o nulo), el comportamiento del factor es indiferente; si

el valor es superior a 1, el factor puede considerarse como de riesgo, y si es inferior a 1 es valorado como factor protector. Proporcionamos al lector en el cuadro 1 un resumen de estos conceptos y fórmulas para mayor facilidad de uso.

CONCLUSIONES

En este artículo se han descrito los elementos conceptuales básicos acerca del diseño e interpretación adecuada de los estudios de causalidad.

Podemos decir, además, que los estudios de casos y controles, al igual que otros estudios observacionales, están sujetos a la acción de diferentes sesgos, por lo que no tienen como principal objetivo el de generalizar sus hallazgos, sino el de apoyar relaciones de causa-efecto, por lo que tendrán que ser verificadas mediante estudios analíticos con un mayor poder en la escala de causalidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Snow J. On the mode of communication of cholera. Churchill 1855. En: Snow on cholera, Commonwealth Fund 1936, reimpresión en Hafner Press, 1965.
2. Lane-Clayton JE. A further report on cancer of the breast. Reports on Public Health and Medical Subjects 32. Londres: Her Majesty's Stationery Office, 1926.
3. Cornfield J. A method of estimating comparative rates from clinical data. Application to cancer of the lung, breast and cervix. J Natl Cancer Inst 1951; 11:1269-1275.
4. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. J Natl Cancer Inst 1959; 22(4):719-748.
5. Miettinen OS. Estimability and estimation in case-referent studies. Am J Epidemiol 1976; 104:609-620.
6. Doll R, Hill AB. A study of the aetiology of carcinoma of the lung. BMJ 1952;2:1271-1286.
7. Herbst AI, Ulfelder H, Poskancer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. N Engl J Med 1971; 284:878-881.
8. Steroids and risk of upper gastrointestinal complications. Hernández-Díaz S, Rodríguez LA. Am J Epidemiol. 2001 Jun 1; 153(11):1089-93.
9. Isotretinoin exposure and risk of inflammatory bowel disease. Rashtak S, Khaleghi S, Pitelkow MR, Larson JJ, Lahr BD, Murray JA. JAMA Dermatol. 2014 Dec; 150(12):1322-6.

Cuadro 1. Fórmulas para riesgos y proporciones

Ahora pondremos todos los tipos de riesgos y proporciones juntos en formatos de fórmulas. En estas fórmulas, el grupo expuesto es aquel en donde está presente el factor que se está estudiando. Se utiliza el término enfermedad a la conveniencia, pero puede ser cualquier otro resultado de interés. Las medidas de riesgo pueden ser calculadas solamente si el estudio es prospectivo, y los momios si es retrospectivo.

Exposición		Enfermedad		
(Antecedente)		Presente	Ausente	Total
Sí		a	b	a+b
No		c	d	c+d
Total		a+c	b+d	n

Riesgo = Riesgo Absoluto = Tasa de Incidencia = $a / (a+b)$ en el grupo expuesto y $c / (c+d)$ en el grupo no expuesto

Riesgo relativo de la enfermedad para una exposición

$$= \frac{\text{Tasa de incidencia de la enfermedad en el grupo expuesto}}{\text{Tasa de incidencia de la enfermedad en el grupo no expuesto}}$$

$$= \frac{a / (a+b)}{c / (c+d)}$$

Riesgo atribuible = Diferencia de riesgos

$$= \text{Tasa de incidencia de la enfermedad en el grupo expuesto} - \text{Tasa de incidencia en el grupo no expuesto}$$

$$= a / (a+b) - c / (c+d)$$

$$\text{Fracción atribuible} = \frac{\text{Riesgo atribuible}}{\text{Tasa de incidencia de la enfermedad en el grupo expuesto}}$$

Riesgo atribuible en la población

$$= \text{Tasa de incidencia en el grupo expuesto} - \text{Tasa de incidencia en la población total}$$

$$= \text{Riesgo atribuible} \times \text{prevalencia de la exposición en la población}$$

Reducción en el riesgo absoluto

$$= \text{Tasa de incidencia de la enfermedad antes de la intervención} - \text{Tasa de incidencia de la enfermedad después de la intervención}$$

$$\text{Reducción en el Riesgo Relativo} = \frac{\text{Reducción en el Riesgo absoluto}}{\text{Tasa de incidencia de la enfermedad antes de la intervención}}$$

Momios = $x / (1-x)$ si el antecedente está presente en 100 x por ciento de los sujetos

$$\text{Razón de momios} = \frac{\text{Momios en los casos enfermos}}{\text{Momios en los sujetos sanos}} = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$$

Gastro\trilogía

2 0 1 6

La tabla de 2 X 2: su aplicación práctica

Dr. José Ramón Nogueira de Rojas

Gastroenterólogo

Torre Médica de Irapuato

Irapuato, Guanajuato

Hay un grupo de gastroenterólogos que, además de enseñarnos medicina, se empeña en que aprendamos método científico para que podamos juzgar las presentaciones y artículos que nos ofrecen una nueva prueba diagnóstica o un tratamiento novedoso, o que estudian métodos ya en uso. Pretenden que adquiramos espíritu crítico y no recibamos como verdades las explicaciones que no vengan fundamentadas sobre bases científicas sólidas. Los organizadores de este curso sostienen la teoría de que para desarrollar ese espíritu crítico, necesitamos conocer los fundamentos estadísticos.

Valor de predicción de una prueba positiva: lo que hacemos a diario frente al paciente cuando nos entrega el informe de resultados de sus análisis o estudios de imagen. ¿Qué significa que la prueba en este paciente sea positiva?: el porcentaje de pacientes con la prueba positiva que tienen la enfermedad.

Valor de predicción de una prueba negativa: ¿qué significa que la prueba en este paciente sea negativa?: el porcentaje de pacientes con la prueba negativa que no tienen la enfermedad.

Exactitud: aplicación general de la prueba considerando la suma de resultados verdaderos positivos y verdaderos negativos en relación con toda la muestra en la que se puso a prueba el método diagnóstico en cuestión. Incluirá a los que tienen y los que no tienen la enfermedad en cuestión.

Cociente de probabilidad (*likelihood ratio*): expresa los momios –de un nivel dado de resultado de una prueba diagnóstica– que se esperarían en un paciente con la enfermedad en cuestión en oposición a uno sin ella.

Otra serie de conocimiento que debemos tener para aconsejar a nuestros pacientes y que las autoridades sanitarias usan para tomar medidas que se aplican a grupos grandes de población, son las medidas de asociación: riesgo absoluto, riesgo relativo, razón de momios (*odds ratio*, razón de posibilidades, OR). Nos ponemos de acuerdo en las definiciones:

Sensibilidad: es el porcentaje de pruebas positivas aplicadas a un grupo que padece la enfermedad en cuestión. Contraparte: “Verdaderos negativos”.

Especificidad: es el porcentaje de pruebas negativas aplicadas a un grupo control, es decir, que no padece la enfermedad en cuestión. Contraparte: “Verdaderos positivos”.

Así definen riesgo los expertos: “el riesgo es un concepto dinámico y probabilístico individual de desarrollar una enfermedad. La dife-

rencia con la tasa, es que ésta se refiere al grupo estudiado y el riesgo al individuo. En el numerador se incluyen la frecuencia absoluta del número de casos del evento investigado y en el denominador en número total al inicio del periodo. El resultado es un número abstracto sin unidades, adimensional y su valor es siempre inferior a 1, salvo que se exprese en porcentaje, que tendría un valor entre 0 y 100%" (1).

Riesgo relativo: probabilidad de que ocurra un evento (desarrollar enfermedad) en personas expuestas comparada con la probabilidad de que ocurra el evento en personas no expuestas.

Razón de momios similar a riesgo relativo: se aplica en estudios retrospectivos de casos y controles cuando tanto los casos como los controles son representativos de la población y cuando la enfermedad es poco frecuente. Los expertos españoles antes citados lo llaman *odds ratio* y así lo definen: "En estudios de cohortes el riesgo relativo se estima de forma directa ya que se conoce la incidencia de la enfermedad en expuestos y en no expuestos. Por el contrario, en los estudios de casos y controles no se puede calcular la incidencia, porque la población de estudio se selecciona a partir de individuos que ya han desarrollado el efecto, la enfermedad. Así en los estudio de casos y controles se calcula la razón de ventajas o razón de posibilidades, razón de *odds* u *odds ratio*. Por *Odds* se entiende la razón entre la probabilidad de que un suceso ocurra y la probabilidad de que no ocurra. La OR no es más que la razón entre la *odds* de exposición observada en el grupo de casos y *odds* de exposición en el grupo control" (2).

Veamos, en la tabla 2, cómo con un solo estudio se pueden calcular todos los valores respecto del diagnóstico. En ese hipotético estudio se calculó primero una muestra representativa y de tamaño suficiente para el análisis estadístico de los datos. Es decir, para juzgar su significación estadística en relación con la probabilidad de que los números obtenidos sean producto del azar. Esa muestra debe estar formada por pacientes, que con otro método diagnóstico diferente al que estamos tratando de evaluar, sepamos que sufren la enfermedad en cuestión. También tendrá que haber estudiado una muestra representativa y de número suficiente de personas sin la enfermedad. En el ejemplo hipotético de mil estudios endoscópicos en pacientes con dispepsia no estudiada, se encontró que 950 tenían el estómago normal ("sanos" en la columna de la tabla) y 50 fueron diagnosticados con enfermedad orgánica. Apreciamos que la sensibilidad y la especificidad de un estudio endoscópico del tubo digestivo proximal en un enfermo con dispepsia son excelentes. Al analizar los valores de predicción confirmamos que la prueba negativa es casi perfecta para descartar organicidad; pero en cambio, la prueba positiva tiene un valor de predicción equivocado en 31%. Un problema con ese es-

pectivo, se seleccionan los sujetos de acuerdo con la exposición, de donde se definen las filas y cada columna representa un resultado diferente. En diseños retrospectivos (de casos y controles), cada columna representa un diferente grupo de sujetos que se identifican en función de la presencia o ausencia de enfermedad y cada fila representa diferente exposición en el pasado. En diseños experimentales cada fila representa diferente tratamiento de grupo y cada columna diferentes resultados. En diseños transversales la categoría de exposición se especifica en diferentes filas y la enfermedad en diferentes columnas. Por tanto, una tabla usada para contrastar una asociación o relación entre dos variables se denomina tabla de contingencia. Para lograrlo se despliegan los datos en una tabla que tiene dos columnas y dos filas (denominada por esta razón tabla 2 X 2) donde ambas variables se contrastan, de tal manera que se obtienen cuatro celdas (tabla cuadrangular o tetracórica) con diferentes valores, los totales por cada fila y columna y el gran total" (2).

Para calcular esos y otros conceptos que deben usarse para aplicar adecuadamente el método científico al análisis de la evidencia, se utiliza la tabla 2 X 2 (tabla 1). Así la definen otros expertos:

"La tabla 2 X 2 es una distribución en filas y columnas en la que los individuos de una población se clasifican en función de variables. Las tablas pueden ser de 2 X 2 o de n x n variables. Otro nombre que recibe es tabla de contingencia. Las filas y las columnas pueden ser definidas de diferentes formas, según el tipo de diseño estadístico. Si el diseño es pros-

tudio es la baja prevalencia de enfermedades orgánicas en esa población (5%) porque sabemos que con la misma especificidad y sensibilidad cambian los valores de predicción al cambiar la prevalencia. El valor de predicción de la prueba positiva subiría a 95% si en la población estudiada hubiera una prevalencia de 50% de enfermedad orgánica (3).

En la tabla 3 se ejemplifica el cálculo del cociente de probabilidad con los mismos números de la supuesta investigación de mil pacientes con dispepsia sujetos a estudio endoscópico. En el ejemplo se aprecia que una prueba positiva tiene altos momios a favor de identificar al paciente como sufriendo una enfermedad orgánica. El cociente de la prueba negativa es también excelente. Momios muy bajos para equivocarse llamando funcional a una enfermedad orgánica.

El manual EPI DAT.3 colabora explicando dos aplicaciones más de la tabla 2 X 2:

Estudios de cohortes

Los estudios de cohortes sustentan su estrategia de análisis en el seguimiento en el tiempo de dos o más grupos de individuos que han sido divididos según el grado de exposición a un determinado factor (corrientemente en 2 grupos: expuestos y no expuestos). Al inicio ninguno de los individuos incluidos en ambos grupos tiene la enfermedad o daño en estudio y el objetivo es comparar la incidencia de 'nuevos casos' entre ambos grupos. Estas incidencias pueden ser calculadas de dos formas: Como número de casos nuevos en relación a la población que inicia la cohorte (incidencia acumulada); o considerando el período que cada individuo permaneció en el grupo (tasa de incidencia o densidad de incidencia).

La incidencia acumulada es más sencilla de calcular porque como denominador solo se requiere el número de individuos que se incluyó en cada grupo. Sin embargo, la tasa de incidencia es una medida más precisa, ya que considera el momento en que se producen los casos y los períodos de seguimiento de los individuos que pueden no ser iguales para todos los sujetos. Por ejemplo, si el daño en un grupo aparece más tempranamente que en otro, aunque al final del período ambos grupos hayan acumulado igual número

de casos, la incidencia acumulada en ambos grupos será la misma, pero la tasa de incidencia en el grupo donde los casos fueron más prematuros será más elevada. De forma similar, si se decide seguir a un grupo por 4 años y algunos individuos abandonan el estudio al finalizar el año 2, el 'peso' de estos individuos en el denominador debería ser la mitad del de aquellos individuos que sí permanecieron bajo observación los 4 años, ya que los restantes pudieron adquirir la enfermedad en los años 3 y 4. La mayor ventaja de este tipo de estudios es su capacidad analítica para aceptar o rechazar hipótesis. Permiten estudiar incidencias y están poco expuestos a los sesgos de selección. Su mayor eficiencia se logra cuando se valoran exposiciones raras, que no podrían ser estudiadas con otro tipo de estudios, y para dolencias de cortos períodos entre el comienzo de la exposición y la aparición de la enfermedad. Su mayor limitación viene dada por sus costos, en general muy elevados, en especial para el estudio de daños poco frecuentes o de largos períodos de latencia.

El formato de la tabla para el análisis de los estudios de cohorte es similar a las otras tablas de contingencia, solo que para el cálculo de las tasas de incidencia se considerará el período (personas–tiempo) (4).

El cálculo de los riesgos es una aplicación más de la tabla 2 X 2. En la tabla 4 he ejemplificado un estudio retrospectivo de la presencia del *Helicobacter pylori* y la esofagitis por reflujo. El cálculo del riesgo relativo es sencillo: se suman todos los pacientes que tienen el factor de riesgo o de protección y se dividen entre los que teniendo el factor, tienen la enfermedad. Ese número se divide entre el que resulta de hacer la misma operación con los paciente que no tienen el factor. Siendo retrospectivo se debe calcular la razón de momios (*odds ratio*, OR). Este cálculo es también sencillo: se multiplican los que teniendo el factor tienen la enfermedad por los que no tienen el factor ni la enfermedad y el número resultante se divide entre el número que resulta de multiplicar los que no tienen el factor, pero tienen la enfermedad, por los que tienen el factor, pero no tienen la enfermedad. El ejemplo muestra que hay poca diferencia entre riesgo relativo y razón de momios y que permite cuantificar la magnitud del riesgo.

Otra aplicación que nos explica el manual Epidal.3 consiste en las tablas 2 X 2 estratificadas:

La relación entre un factor de riesgo (supuesto o real) y un daño es en ocasiones modificada por la presencia de un tercer factor. Esta situación, conocida como efecto de confusión, podría definirse como la que producen aquellos factores que, estando relacionados con el factor de riesgo en estudio, condicionan la aparición del daño. Así, por ejemplo, la relación directa del consumo diario de comprimidos de β-carotenos y la prevención de las enfermedades coronarias será usualmente distorsionada por la presencia de otros factores que se encuentran vinculados a la ‘actitud’ preventiva de quien toma suplementos. Seguramente, entre quienes toman esta medicación, habrá una menor proporción de fumadores y desarrollarán mayor actividad física que los que no la toman. Como estos factores tienen un efecto protector sobre la enfermedad coronaria, el efecto en la reducción del daño será resultado de la acción combinada de estos factores. Al no reparar en esto, se estaría atribuyendo sólo al consumo de β-carotenos una acción protectora mayor a la real. Existen diferentes estrategias para ‘controlar’ este efecto y una de ellas es la estratificación. Por ejemplo, un estudio de casos y controles mostró una asociación positiva entre el consumo de café y cáncer de páncreas con los siguientes datos:

Café	Casos	Controles
Sí	196	104
No	89	106

OR= 2.24

Sin embargo, al considerar un tercer factor como el tabaco y dividir los individuos del estudio en dos estratos (fumadores y no fumadores) no parece existir relación entre café y cáncer de páncreas en los no fumadores y tampoco en los fumadores (OR = 1 en ambos grupos).

No fumadores		Fumadores		
Café	Casos	Controles	Casos	Controles
Sí	32	64	164	40
No	48	96	41	10

OR= 1.0

OR= 1.0

El análisis por estratos hace evidente que el consumo de tabaco ha distorsionado la relación entre el consumo de café y el cáncer de páncreas. En esta relación es el tabaco el que estaría incrementando el riesgo de cáncer de páncreas, y como entre los fumadores el consumo de café es más frecuente, la tabla simple mostraba una asociación entre café y cáncer de páncreas.

El análisis individual de cada estrato debe ser complementado con un análisis que estime el efecto general considerando los valores de cada estrato. El método de Mantel-Haenszel es uno de los métodos disponibles más útiles para este análisis. La existencia de diferencias entre los resultados de un análisis no estratificado y uno estratificado estará mostrando que el factor por el que se estratificó ejerce un efecto de confusión en la relación que exhiben los factores estudiados.

Si bien es posible la estratificación conjunta de varios factores con el objetivo de controlarlos o ajustarlos simultáneamente (varones fumadores, varones no fumadores, mujeres fumadoras, mujeres no fumadoras), la generación de varios estratos disminuye notablemente el tamaño de cada estrato, lo que hace en extremo inestables las estimaciones realizadas al interior de cada estrato (4).

Otro uso de la tabla 2 X 2 es en la valoración de tratamientos. Tanto si se compara un tratamiento con otro, como si lo hace contra un placebo. Para saber si la diferencia en la respuesta a uno u otro tratamiento tiene significación estadística se practica la prueba de la *ji cuadrada*, la cual compara los valores observados con los valores esperados, donde “esperado” es el valor si no hubiese diferencia entre los dos grupos: $Ji^2 = \sum [(Observado - Esperado)^2 / Esperado]$ Para convertir Ji^2 en valores de *p* se debe usar la tabla de Ji^2 . Cuando más grande es el valor de Ji^2 , más pequeño es el valor de *p*. Para *p* ≤ 0.05 , el valor de Ji^2 debe ser ≥ 3.84 para la significación estadística de una asociación en una tabla de 2 X 2. Existen tablas que encuentran los valores de *p* según los valores de la Ji^2 , aunque en estos tiempos lo mejor es dejar que un programa de estadística para computadora haga los cálculos.

CONCLUSIÓN

¿Son útiles estos conocimientos? Varios de los interesados en la enseñanza de la medicina hemos pensado que no porque muy pocos van a realizar el esfuerzo para leer y profundizar en estos temas. Creemos que hay que exigir a las instituciones de enseñanza y a las asociaciones de especialistas, que aquellos que conozcan estos temas analicen la bibliografía y nos hagan llegar sus conclusiones. Por otro lado, una característica de la perso-

nalidad del médico es la curiosidad. Averiguar en qué consisten estos métodos matemáticos y su razón de ser, resulta atractivo para el intelecto e instructivo para facilitar la lectura de la información que nos inunda. Podremos entonces tener una idea más precisa de si las conclusiones de los autores se sostienen sobre una base científica sólida y formar nuestro propio criterio, manteniendo nuestra independencia de pensamiento. Ese logro bien vale el esfuerzo que se requiere para entender estos conceptos.

Tabla 1: Diseño general de una tabla 2 X 2 para valorar pruebas diagnósticas

LA HERRAMIENTA BASE: LA TABLA MÁGICA

		REALIDAD (QUE DESCONOCEMOS):	
		ENFERMO	NO ENFERMO
PRUEBA DX: ANORMAL	a	b	
	c	d	

Tabla 2

EJEMPLO: DISPEPSIA Y ENDOSCOPIA

		REALIDAD (QUE DESCONOCEMOS):	
		ORGÁNICA	SANOS
ENDOSCOPIA: ANORMAL	48 (96%) a	b 21	a+b=69
	2 c	d 929 (97%)	c+d=931

a+c= 50 b+d=950 a+b+c+d=1000

S= a / a+c= 96%
E= d / b+d= 97%
VPP= a / a+b= 69%
VPN= d / c+d= 99%
Prevalencia= a+c / a+b+c+d= 5%
Exactitud= 97%
a+d / a+b+c+d

S: sensibilidad
E: especificidad
VPP: valor de predicción de la prueba positiva
VPN: valor de predicción de la prueba negativa
Números inventados

Tabla 3: Cálculo del cociente de probabilidad con los números del ejemplo de la tabla 2

CÁLCULO DEL COCIENTE DE PROBABILIDAD
(likelihood ratio: LR)

ENFERMOS		COCIENTE DE PROBABILIDAD
SÍ	NO	
PRUEBA DX: ANORMAL	a/a+c=0.96 a	b b/b+d=0.022 A/B= 43.6
NORMAL	c/a+c=0.04 c	d d/b+d=0.97 C/D= 0.041

Tabla 4: Cálculo de riesgo relativo y razón de momios (OR)

¿PROTEGE EL HP CONTRA LA ESOFAGITIS?
(NOGUEIRA RGEM 2002;67:22)

$$\frac{\text{incidencia en Hp + (le)} \ a/(a+b)=0.19}{\text{incidencia en Hp - (lo)} \ c/(c+d)=0.36} \quad RR=0.52$$

ENFERMOS	
ESOFAGITIS	NO ESOFAGITIS
Hp +	19 a
Hp -	35 c

$$RM (OR) = \frac{axd=1140}{bcx=2800} = 0.40$$

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mirón-Canelo JA, Alonso-Sardón M. Medidas de frecuencia, asociación e impacto en investigación aplicada. Med Segur Trab 2008; 65(211): 93-102.
- Álvarez-Martínez HE, Pérez-Campos E. Utilidad clínica de la tabla 2x2. Rev Eviden Invest Clin 2009; 2 (1): 22-27.
- Osio-Uribe O, Zulueta-Tobón JJ. Actualización crítica. Ronda clínica y epidemiológica. Iatreia 2006; 19(3): 62-66.
- ocw.usal.es./MC03%20Manual%20Epidat%203.1%20Ayuda%20. Consultado el 10-06-16.

El análisis univariado y multivariado

Dr. Víctor Manuel Páez Zayas

Dr. Alejandro González Garay

Dr. Ignacio García Juárez

Departamento de Gastroenterología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Ciudad de México, México

Con los datos obtenidos de un estudio de investigación, las variables se pueden analizar de diferentes formas, primero por su número, conformando un análisis univariado, bivariado o multivariado. También se pueden analizar por la naturaleza de la variable, por ejemplo, la prueba χ^2 de Pearson se usa para comparar frecuencias de variables nominales cualitativas. En la prueba χ^2 se emplea la corrección de Yates cuando la frecuencia de una calificación de alguna variable nominal en un grupo determinado (casillero de la tabla de 2 X 2) es <5, y la prueba exacta de Fisher cuando dicha frecuencia es <5 en el cuadro de los valores esperados.

En caso de que las variables analizadas sean continuas (ejemplo: edad y tiempo) y se deseé ver la correlación lineal que existe entre las dos, se utiliza una regresión lineal.

Para analizar la influencia de dos factores se puede llevar a cabo un análisis de correlación o regresión de la siguiente manera:

Si se puede demostrar que el cambio de una variable está de algún modo asociado con otra, entonces se puede decir que las dos variables están relacionadas. Esta relación puede ser calculada estadísticamente obteniendo correlaciones positivas, negativas o ninguna.

La correlación se expresa mediante un coeficiente (r) que puede tomar valores desde -1 hasta +1. Un coeficiente de 1, sea de signo positivo o negativo, indica una correlación perfecta entre dos variables. En cambio, un coeficiente de 0 sugiere una falta completa de correlación. Saber qué tan buena es dependerá del objetivo del investigador.

En la correlación, ninguna de las variables está bajo control del experimentador, si esto ocurre, el análisis que se deberá emplear es análisis de regresión, el cual nos permitirá saber cuánto cambio se espera en una variable (dependiente) como resultado de una unidad de cambio en la otra (independiente). La naturaleza cuantitativa de la variable de desenlace a menudo determina la elección del modelo de regresión (1).

El análisis multivariado es un método estadístico para determinar la contribución de varios factores en un simple evento o resultado.

REGRESIÓN LINEAL SIMPLE

Se trata de una técnica estadística que analiza la relación entre dos variables, cuya naturaleza del desenlace es de tipo cuantitativo, tratando de verificar si dicha relación es lineal. Es decir, busca definir la línea que mejor se ajusta a los puntos (x, y) para así conseguir la mejor predicción de "y" a partir de "x". (1) En otras palabras, mide el "grado de dependencia" de una variable dependiente (Y) sobre una variable independiente (X) (2).

Por ejemplo, al ver crecer a un niño, surge la pregunta de si tendrá una estatura adecuada para la edad (figura 1).

El modelo corresponde a la sencilla ecuación de una recta ($y = a + bx$), donde la talla sería igual a la suma de una constante "a" más la edad multiplicada por otra constante "b". Se interpreta como el incremento de "y" por cada unidad de incremento de "x", es decir, cuántos centímetros crece un niño al año. Este modelo de fácil comprensión podría considerarse un modelo determinista, donde no hay errores ni variabilidad aleatoria, pero no es así en la realidad, nunca es posible hacer predicciones perfectas, ya que siempre existirá un cierto grado de variabilidad aleatoria (ruido o "error"). La relación se representa de la siguiente manera:

Efecto de la edad sobre la talla

Error aleatorio

La figura 2 recoge los puntos correspondientes a los valores de talla (y) y edad (x) para un grupo de niños. Se aprecia que no trazan una línea perfecta, sino que existe cierto grado de dispersión en torno de la imaginaria línea recta que atravesaría por el centro. Ahora la ecuación incluye un nuevo término (e), que representa el error aleatorio o residual. Con este modelo podemos predecir la talla a partir de la edad, pero sabiendo que hay un error (e , residual) para la predicción de cada punto.

ANOVA DE LA REGRESIÓN

El análisis de la varianza que se hace en una regresión trata de contestar a esta pregunta: ¿es mejor usar "x" para predecir la variabilidad que existe en "y"?; o ¿se puede conseguir la misma explicación de "y" sin considerar

para nada los valores de "x", simplemente usando la media, " \bar{y} "? Se comparan dos predicciones:

- Predecir cada valor de "y" teniendo en cuenta el valor de "x" en ese individuo (H_1).
- Predecir cada valor de "y" aplicándole simplemente " \bar{y} " (H_0).

Se comparan las dos predicciones, preguntándose si H_1 es significativamente mejor que H_0 .

Para contestar esta pregunta debe calcularse la suma de cuadrados total (SCT), que es la propia de la variable dependiente "y".

$$SC \text{ Total} = SC_y = \sum (y_i - \bar{y})^2$$

Esta cantidad es simplemente el numerador de la varianza de "y". Se puede calcular multiplicando la varianza de "y" por sus grados de libertad ($n-1$).

En el ANOVA de la regresión, la SC total (SC_y) se descompone en dos porciones:

$$SC \text{ Total} = SC_{\text{hasta la recta}} + SC_{\text{desde la recta}}$$

En la figura 3 se ha enmarcado uno de los puntos, distinguiendo dos distancias: la distancia desde el punto a la recta, por una parte, y por otra, la distancia desde la recta hasta "y". La parte superior (distancia entre el punto observado y lo predicho por la recta) equivale al error o residual. La parte inferior es lo que sí es explicado por la regresión.

En las sumas de cuadrados parciales ($SC_{\text{hasta la recta}} + SC_{\text{desde la recta}}$), estas distancias se elevan al cuadrado. La suma de ambas será la suma de cuadrados total (SC Total).

$$SC \text{ Total} = SC \text{ Regresión} + SC \text{ Residual}$$

A esto se le llama suma de cuadrados de la regresión y suma de cuadrados residual (figura 4).

Cuando se rechaza H_0 , se dice que hay regresión de "y" sobre "x", ya que se puede explicar un porcentaje de los valores de "y" a partir de los valores de "x". Es decir, conocido cuál es el valor de "x" para un individuo, se predice mejor con la ecuación ($y_{PRED} = a + bx$) que sola-

mente con " \bar{y} ". Una vez que se tiene en cuenta la variable "x", 95% de los residuales de "y" se encontrará aproximadamente en el intervalo de +/- 2 desviaciones estándar, y esa desviación estándar es la desviación estándar residual (o error típico de la estimación). Se dice que hay regresión de una variable sobre otra cuando la segunda sirve para explicar la primera.

Como cualquier análisis de la varianza, el ANOVA de regresión concluye en una prueba "F" que expresa cuántas veces es mayor la varianza explicada que la no explicada.

Coeficiente de determinación R²

Es el que compara lo explicado por la regresión con la variabilidad total de "y".

$$R^2 = \frac{SC \text{ Regresión}}{SC \text{ Total}}$$

Se interpreta como el porcentaje de la variabilidad total de la variable dependiente que es expresada por la variable independiente. Los posibles valores van desde 1, que es el máximo (la recta daría una explicación perfecta) a 0 que es el mínimo (la recta no explicaría nada) (3).

REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE

Es una extensión a múltiples variables de un modelo de regresión simple. La ecuación de regresión lineal simple, donde "y" es la variable dependiente y "x" es la variable independiente, se puede generalizar para el caso en que haya más de una variable independiente (4). Supongamos que hay tres variables independientes, podemos construir la ecuación:

$$Y = a + b_1 x_1 + b_2 x_2 + b_3 x_3$$

Cada variable independiente "x" tiene un coeficiente de regresión o pendiente propia "b". Este coeficiente se interpretará como el cambio en la variable dependiente ("y"), por unidad de cambio en cada variable independiente (x_1, x_2 o x_3) a igualdad de nivel de las otras variables independientes.

Supongamos que la tensión arterial sistólica (TAS, mmHg) de una muestra de adultos con alto riesgo cardiovascular se utiliza como variable dependiente "y" intentando predecirla

a partir de tres variables independientes x_1, x_2 o x_3 , que corresponden respectivamente a la edad en años, índice de masa corporal en kg/m² y género.

Resulta la siguiente ecuación:

$$y = 85 + 0.7 x_1 + 0.6 x_2 - 4.9 x_3$$

Y sustituyendo x por sus nombres tendremos:

$$TAS = 85 + (0.7 \times EDAD) + (0.6 \times IMC) + (-4.9 \times SEXO)$$

La interpretación será que por cada año de edad, la TAS aumentará 0.7 mmHg por término medio, independientemente de cuál sea el género y el IMC. Por cada kg/m² más de IMC, subirá la TAS en + 0.6 mmHg por término medio (en ambos géneros y sea cual sea la edad). La diferencia entre hombres y mujeres será de 4.9 mmHg menos en las mujeres, a igualdad de edad e índice de masa corporal.

En la figura 5 se ha asumido un IMC constante (IMC = 25 kg/m²) para poder representar la TAS sólo en función de la edad y el género. Se observará que, según el modelo de regresión múltiple, las dos ecuaciones (una para hombres y otra para mujeres) son paralelas, ya que únicamente difieren en una constante (-4.9).

Un examen atento de esta figura conduce a concluir que sea cual sea la edad, la diferencia entre TAS de hombres y mujeres es constante y vale 4.9 mm Hg. Se dice que esta diferencia está ajustada por edad. "Ajustar por" significa equiparar a los grupos que se comparan en cuanto a la variable por la que se ajusta, en este caso, es crear una comparación entre hombres y mujeres, igualándolos en cuanto a su edad.

En el ejemplo anterior se asume que hay una diferencia en la TAS constante (4.9 mmHg) entre hombres y mujeres, sea cual sea su edad. Pero hay veces en que la diferencia entre hombres y mujeres no es constante para todas las edades. Por ejemplo, pudiera pasar que a medida que sea mayor la edad, sean menores las diferencias entre hombres y mujeres. A esto se le llama "modificación del efecto" o "interacción", pues significa que la edad modifica las diferencias entre sexos.

Cuando se desea introducir como independiente una variable cuantitativa que tenga tres o más categorías, se debe elegir primero cuál será la categoría de referencia y crear una nueva variable para cada una de las demás categorías. A estas variables se les llama *dummy*.

REGRESIÓN LOGÍSTICA

Cuando se desea conocer cómo una serie de factores influyen en una variable cualitativa o categórica dicotómica, se utilizará la regresión logística. Esta situación es muy frecuente, ya que muchas veces en la investigación biomédica o epidemiológica se desea identificar los predictores de la ocurrencia de un determinado fenómeno (5). Todas las variables que son candidatas a predecir la ocurrencia de ese fenómeno se utilizarán como variables independientes en un modelo de regresión logística, como se muestra en la figura 6. La ecuación de la regresión logística es:

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = a + b_1 x_1 + b_2 x_2 + \dots + b_p x_p$$

A diferencia de la regresión múltiple, hemos sustituido la variable dependiente ("y") por otra expresión. Ahora la variable dependiente no tiene sentido numérico en sí misma, sino que es el logaritmo natural (ln) de la probabilidad (p) de que ocurra un suceso, dividido por la probabilidad de que no ocurra (1-p). Al cociente p/1-p en inglés se le llama *odds*, que se ha querido traducir por "ventaja".

$$odds = \frac{p}{1-p}$$

Se calcula una *odds* dividiendo el número de quienes tienen una característica por el número de quienes no la tienen.

El *odds ratio* o razón de ventajas, también conocido como: razón de oportunidades, razón de posibilidades, oportunidad relativa, razón de probabilidades o razón de productos extraños, incluso razón de momios. Se recomienda usar el término en inglés o abreviadamente OR.

Consiste en la división de una *odds* por otra *odds* que es una razón de *odds* u *odds ratio* (figura 7).

Se obtiene una OR = 3 para el éxito terapéutico del tratamiento quirúrgico respecto del tratamiento con el fármaco. Una OR, por tanto, es el cociente o razón entre dos *odds* y carece de unidades de medida. Se interpreta que el tratamiento quirúrgico ofrece una ventaja terapéutica dos veces superior al tratamiento con el fármaco.

El valor nulo para la OR es el 1. Una OR = 1 implica que las dos categorías comparadas son iguales. El valor posible es 0 y el máximo teóricamente es infinito. Una OR inferior a la unidad se interpreta como que el desenlace es menos frecuente en la categoría o grupo que se ha elegido como de interés con respecto del otro grupo o categoría de referencia (6).

En epidemiología, el cociente que surge de dividir proporciones (P_A/P_B) se conoce como "riesgo relativo" o "razón de riesgos" (RR).

$$RR = \frac{P_A}{P_B}$$

La *odds ratio* (OR) sólo se aproxima al riesgo relativo (RR) cuando el suceso es raro y ocurre en menos de 10% de los sujetos ($p < 0.1$), por lo que su interpretación debe matizarse en función de lo frecuente que sea el suceso que se usa como respuesta o variable dependiente.

La regresión logística se emplea en los diseños epidemiológicos más utilizados: los estudios de cohorte y casos-controles. En los estudios de casos y controles se utiliza la regresión logística para calcular *odds ratios* ajustadas por factores de confusión. Estas *odds ratios* representan una aproximación razonable al riesgo relativo, ya que los análisis de casos y controles suelen elegirse como el diseño más apto para estudiar enfermedades raras. Al ser rara la enfermedad bajo estudio, la *odds ratio* es muy parecida al riesgo relativo.

REGRESIÓN DE COX

La regresión de Cox, también llamada modelo de riesgos proporcionales (*proportional hazards model*) es una técnica muy difundida (Cox en 1972) (7). Está indicado su uso cuando la variable dependiente esté relacionada con la supervivencia de un grupo de sujetos o, en general, con el tiem-

po que transcurre hasta que se produce en ellos un suceso o evento. El evento de interés no tiene por qué ser la muerte, puede ser otro tipo de suceso, por ejemplo, el fallo de una prótesis, la incidencia de una enfermedad o la ocurrencia de una complicación en quien ya tiene una patología de base (8). Se usa para valorar simultáneamente el efecto independiente de una serie de variables explicativas o factores pronósticos sobre esta supervivencia (es decir, sobre la tasa de mortalidad) o sobre la tasa de ocurrencia de otro fenómeno que vaya ocurriendo tras un periodo de tiempo variable en cada sujeto (figura 8).

La regresión de Cox es la extensión multivariante del análisis de supervivencia para evaluar de manera general variables dependientes del tipo "tiempo hasta un suceso o evento", y usa modelos de regresión, próximos al modelo de regresión logística. Es una técnica que permite identificar y evaluar la relación entre un conjunto de variables explicativas y la tasa de ocurrencia del suceso de interés. El modelo de regresión de Cox también permite predecir las probabilidades de supervivencia (o, en general de permanencia libre del evento) para un determinado sujeto a partir del patrón de valores que presenten sus variables pronósticas (9).

Debe tenerse en cuenta que la regresión de Cox asume algunos de los mismos supuestos que el método de Kaplan-Meier: el suceso debe ser irreversible, debe poder ocurrir una sola vez y la censura no debe ser informativa.

Conceptos de hazard y hazard ratio en una regresión de Cox

La interpretación de una regresión de Cox es muy parecida a la de la regresión logística. El parámetro de asociación que se obtiene con la regresión logística es *odds ratio*, en cambio el que se obtiene en la regresión de Cox es una *hazard ratio*.

Para entender una *hazard ratio* es preciso comprender antes qué es una *hazard*. El término *hazard* (lambda) corresponde a una tasa instantánea de riesgo, que conceptualmente sólo requiere una duración de tiempo (instantánea) para que ocurra el suceso (9).

Se entenderá esto al estudiar atentamente la figura 9. En ella se representan dos grupos de

pacientes (a y b). En cada grupo hay 6 pacientes, seguidos hasta un máximo de 5 años, pero el tiempo de seguimiento varía de uno a otro paciente y su duración se representa por una línea horizontal. Una D significa el momento en que ocurre la muerte de un paciente y una A significa el final del seguimiento para un paciente que se encontraba vivo al final del estudio. Se usa el signo de interrogación para aquellos pacientes que se perdieron, pero que la última noticia que se tiene de ellos es que seguían vivos.

En el grupo a se ha producido una muerte a los dos años y había 5 pacientes a riesgo de morir en ese momento (el primero sólo había permanecido un año y medio en el estudio y por eso a los dos años ya no estaba "a riesgo"). La *hazard* se calcula simplemente dividiendo los sucesos ocurridos en ese instante (tiempo = 2 años) entre el total de sujetos a riesgo.

$$\text{hazard}_t = \lambda_t = \frac{\text{sucesos ocurridos en el instante } t}{\text{sujetos a riesgo en el instante } t} = \frac{d_t}{n_t}$$

$$\text{Grupo a} \rightarrow \text{hazard}_{2 \text{ años}} = \lambda_2 = \frac{d_2}{n_2} = \frac{1}{5} = 0,2$$

$$\text{Grupo b} \rightarrow \text{hazard}_{2 \text{ años}} = \lambda_2 = \frac{d_2}{n_2} = \frac{2}{6} = 0,33$$

El *hazard* a los dos años será 0,2 en el grupo a y 0,33 en el grupo b.

Es conocido que una *odds ratio* es una razón de *odds*. Una *hazard ratio* es simplemente una razón de *hazard*. Para comparar ambos grupos (a y b), se dividirá una *hazard* entre otra. Si se toma como referencia el grupo a, la *hazard ratio* para el grupo b (respecto del a) será:

$$\text{hazard ratio} = \text{HR} = \frac{\text{hazard}_b}{\text{hazard}_a} = \frac{0,33}{0,2} = 1,67$$

El grupo b tiene una mortalidad que es 1.67 veces mayor que la del a (67% superior). Pero esto es lo que ocurre cuando se les compara a los dos años.

Si se les comparase a los 3.5 años, su *hazard ratio* será 1. Si se les compara a los 5 años, también será 1. No se pueden hacer más comparaciones, pues en esta base de datos

sólo hay muertes a los 2 años, a los 3.5 y a los 5 años. Obviamente, si no se observan muertes no se pueden comparar sus riesgos de mortalidad.

Lo que hace el modelo de Cox es promediar de manera ponderada las *hazard ratios* de los diversos momentos en los que se produce alguna muerte. Viene a ser como hacer muchas regresiones logísticas, una para cada momento en que se observa alguna muerte.

Figura 1. Relación teórica entre la edad y la talla

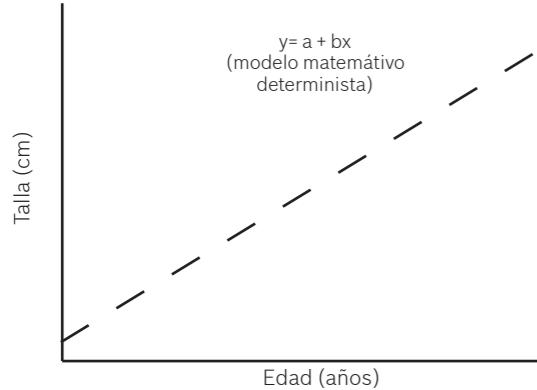


Figura 2. Relación entre edad y talla (incluyendo la variabilidad aleatoria)

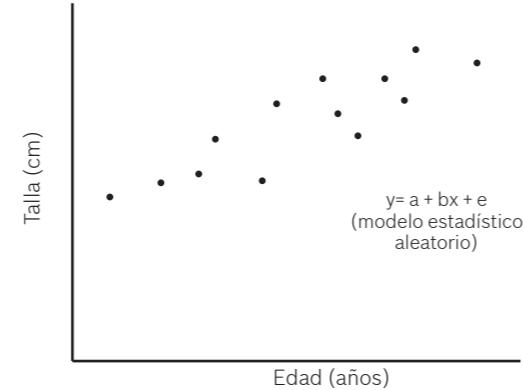


Figura 3. Descomposición de la distancia desde la media de la variable dependiente (y) hasta cada punto

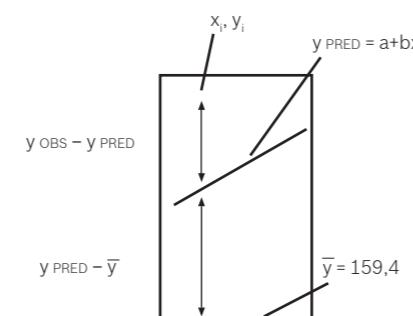
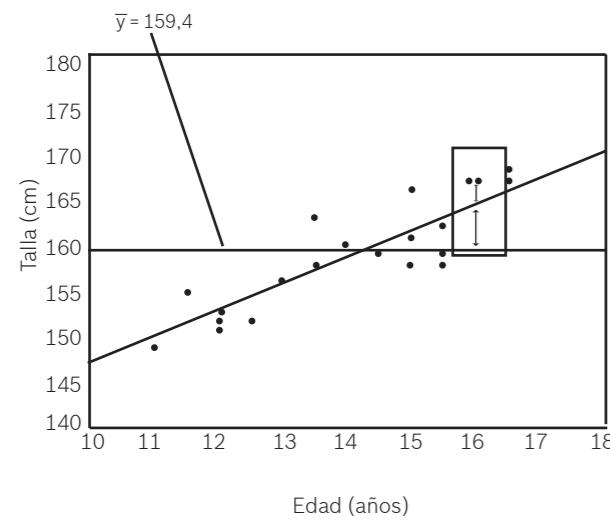


Figura 4. Descomposición de la suma de cuadrados en una regresión

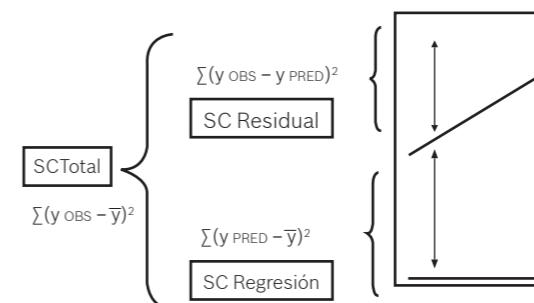


Figura 5. La ecuación $y = a + b_1x_1 + b_2x_2$ da lugar a dos rectas paralelas, si x_2 es una variable dicotómica

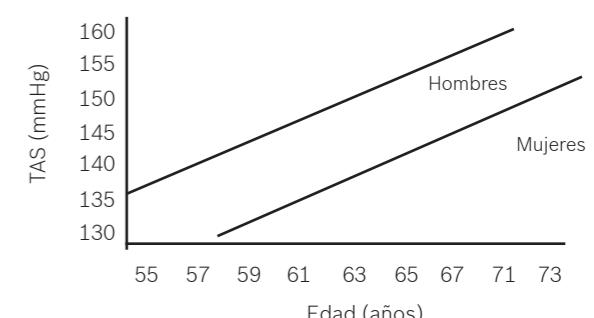


Figura 6. Aplicación de la regresión logística

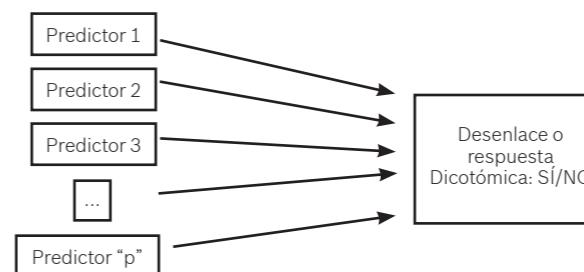


Figura 7. Ejemplo de cálculo de una OR

$$\text{odds} = \frac{p}{1-p} = \frac{81/90}{9/90} = \frac{81}{9} = 9$$

La odds ratio (OR) se obtiene al dividir la odds de un tratamiento por la odds de otro:

$$OR = \frac{\text{Odds}_{T,\text{QUIRÚRGICO}}}{\text{Odds}_{FÁRMACO}} = \frac{9}{3} = 3$$

Figura 8. Aplicación de la regresión de Cox

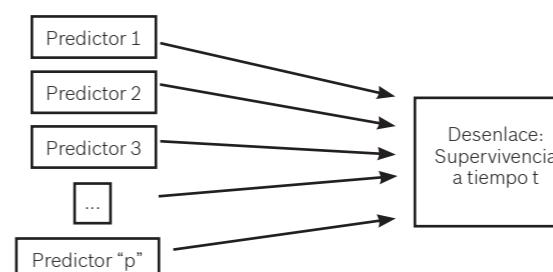


Figura 9. Cálculo de hazard a dos años (λ_2) en dos grupos (a y b) de 6 pacientes



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Scheffler W. Bioestadística. EUA: Fondo Educativo Interamericano; 1981.
2. Martínez-González M. Bioestadística amigable. Tercera edición. España: Elsevier; 2014.
3. Bailar J, Hoaglin D. Medical Uses of Statistics. 3r edition. USA: Wiley; 2009.
4. Hazard B, Batten E. Statistics Methods for Health Care Research. Second edition. USA: Lippincott Company; 1986.
5. Norman G, Streiner D. Biostatistics The Bare Essentials. Third edition. Canada: People's Medical Publishing House; 2008.
6. García J. Introducción a la Estadística en las Ciencias Biomédicas. Primera edición. México: Editorial Alahambra Mexicana; 1988.
7. Cox, D.R. Regression models and life-tables. Journal of the Royal Statistical Society, Series B, 1972; 34: 187–220.
8. Matthews D, Farewell V. Using and Understanding Medical Statistics. Switzerland: Karger; 1996.
9. Kramer M. Clinical Epidemiology and Biostatistics. Berlin: Springer; 1988.

Gastro\trilogía

2 0 1 6

Aplicación clínica de las curvas de supervivencia

Dr. Carlos Alberto Hernández Hernández

Oncólogo médico

Hospital Regional “Presidente Juárez”

ISSSTE

Oaxaca, Oaxaca

En 1980, la FDA (Food and Drug Administration) determinó que la aprobación de drogas para el cáncer debe estar basada en una evidencia clínica directa como mejoría en supervivencia, mejoría en la calidad de vida, mejoría en la función física o mejoría en los síntomas relacionados con el tumor, estos beneficios no deben estar precedidos o relacionados con el porcentaje de respuesta objetiva (1).

Cuando un fármaco nuevo posee la autorización gubernamental para su investigación en humanos, se inicia el estudio clínico a través de las fases de investigación, Fase I, II, III (en población voluntaria) y Fase IV (población abierta). Los estudios de la fase I y II proveen información razonable para descontinuar o continuar con el desarrollo del nuevo fármaco. Si esto último fuera el caso, el patrocinador se reúne con personal de las agencias regulatorias y discuten los planes para la fase III. En esta fase, los ensayos clínicos controlados son conducidos por investigadores calificados que controlan una gran población de pacientes, con el propósito de obtener datos que sustenten o no la eficacia y la seguridad del nuevo fármaco con respecto de un fármaco de referencia. En consecuencia, se diseñan estudios doble ciego y aleatorizados. Estos estudios son difíciles de organizar, costosos, y a menudo duran de 2 a 10 años con un promedio de cinco, particularmente si el tratamiento es diseñado para retardar la progresión de una enfermedad crónica. El proceso completo de los ensayos clínicos se realiza apegado a guías internacionales publicadas por la Conferencia Internacional de Armonización; ICH por sus siglas en inglés (International Conference on Harmonization), en las cuales se logra un acuerdo sobre una buena práctica clínica. Estas guías contienen una mezcla de políticas, principios y procedimientos con calidad ética y científica internacional, para diseñar, dirigir, registrar e informar acerca de estudios clínicos. Su cumplimiento en los estudios de investigación clínica asegura que los derechos, seguridad, métodos de colección de datos, registro de información, la documentación y el análisis estadístico están bien soportados, pero sobre todo, que son creíbles. Por esta razón, las agencias regulatorias las toman como guías para normar y regular los estudios clínicos. Las guías de las buenas prácticas clínicas mantienen las normas unificadas entre la Unión Europea, Japón y Estados Unidos para facilitar la aceptación mutua de los datos clínicos por las autoridades reguladoras en esas jurisdicciones. Con este código ético, científico y regulatorio se anticipa la protección del ser humano (2).

Los estudios clínicos aleatorizados Fase III son el *gold standard* para la investigación clínica. Los elementos ideales en estos estudios son: aleatorización, que sean cegados, estratificación, objetivo primario, objetivos secundarios, tamaño de la muestra, poder estadístico, criterios de inclusión y exclusión (3).

Los objetivos representan el resultado clínico de interés que se busca en el estudio, los ejemplos de los objetivos son: supervivencia global, supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de enfermedad, entre otros (1).

Análisis y curvas de supervivencia

La supervivencia es la capacidad de sobrevivir que tiene cualquier ser vivo. Las curvas de supervivencia son una representación gráfica

de la supervivencia de cualquier ser vivo. La supervivencia es una variable compuesta de dos elementos: el tiempo y el desenlace de interés o respuesta. En el análisis de supervivencia sólo se necesitan dos valores, el tiempo de seguimiento del sujeto y una variable binaria que indica si el tiempo de estudio es completo y censurado (4) (5).

Tiempo: fecha de inicio y fecha de término (cuando se presenta el desenlace de interés). Desenlace de interés o respuesta: es el evento que se busca y no es una cantidad numérica ni es una cualidad dicotómica. Ejemplos de desenlaces de interés son: muerte, enfermedad, recurrencia, complicaciones, curación, entre otros (5). No siempre la muerte va a ser considerada como el evento de desenlace que se busca, y aun así se sigue denominando análisis de supervivencia. Por tanto, la supervivencia es el “tiempo transcurrido hasta un suceso” (*time to event*) (6) (7) (8).

El análisis de supervivencia tiene una característica que lo diferencia claramente de otros análisis estadísticos, y es que algunos individuos experimentan el evento terminal y otros no, lo que hace que el tiempo de supervivencia de los que no lo han experimentado sea un tiempo desconocido⁵. El análisis de supervivencia es una técnica adecuada para estudios longitudinales caracterizados por una duración variable del seguimiento para los sujetos que se incorporan en momentos distintos (4) (5). En este tipo de estudios de cohorte puede ocurrir que algún individuo lo abandone antes de que le ocurra el evento de interés, registrándose sólo información parcial (censura) sobre la variable de interés. El objetivo principal del análisis de supervivencia es incorporar esta información parcial que proporcionan los individuos censurados mediante métodos desarrollados para ese fin. Los tipos de censura más comunes son:

a) tipo I, donde los individuos terminan el periodo de observación sin que se presente el evento de interés; b) tipo II, en este caso, el investigador decide prolongar el periodo de observación hasta que ocurran los eventos de interés, y c) la censura aleatoria, en este tipo el investigador no tiene control, el individuo puede abandonar el estudio, muere por una causa diferente a la de interés o está vivo al final del estudio. Los métodos que se utilizan para el análisis de supervivencia son paramétricos y no paramétricos (9).

Las curvas de supervivencia se originan usando el método estadístico de Kaplan-Meier, y estiman la probabilidad de que ocurra el evento para cada tiempo junto con el correspondiente error estándar (10). También se representa el número de casos expuestos al riesgo en cada momento. Los programas estadísticos que permiten construir las curvas de supervivencia muestran datos numéricos y una representación gráfica de las curvas. Incluyen los siguientes datos numéricos: 1) tiempo, es el tiempo transcurrido en presentarse el evento de interés; 2) número de sujetos que continúan expuestos o en el que no se ha presentado el evento de interés al finalizar el tiempo; 3) sucesos o eventos en quienes se presente el evento de interés; 4) pérdidas, el número de individuos que han salido del estudio; 5) función de supervivencia, se muestra la función de la probabilidad de supervivencia acumulada para ese tiempo; 6) función de riesgo, estima en cada tiempo la probabilidad de que suceda el evento en ese instante (11).

Si se desea comparar dos o más curvas de supervivencia, la prueba estadística más utilizada es el test de Log-Rank, donde su hipótesis nula es que las supervivencias de los grupos que se comparan son las mismas y evalúa todos los puntos en el tiempo para comparar las supervivencias de ambos grupos (4) (8) (12).

El test de Log-Rank se basa en la diferencia entre los casos observados y los casos esperados si no existiera diferencia entre los casos de estudio. Es importante considerar que esta prueba compara de forma global una curva de supervivencia con otra, es decir, se aplica en todo el rango de observación. La representación gráfica incluye las dos gráficas de supervivencia de los grupos a comparar (11).

Para comparar el efecto de una intervención en los estudios de supervivencia, como la administración de un medicamento, y conocer si existen diferencias y si éstas son mayores a las que se pudieran presentar por el efecto del azar, se utiliza el método de la prueba de Log-Rank. Esta prueba se basa en el modelo de χ^2 , en la cual se comparan los eventos en cada grupo. El resultado de esta prueba es un valor de P (probabilidad de que las diferen-

cias se deban al azar). Este análisis también es susceptible de ser graficado y las diferencias entre grupos se muestran al contrastar el efecto en 50% de la población, es decir, medianas de supervivencia (13) (14). Si las curvas de supervivencia no se cruzan, el método más utilizado es el Test de Log-Rank; cuando las curvas de supervivencia se cruzan, el método más utilizado es el Test de Wilcoxon (o también de Breslow) (4).

Factores que influyen en las curvas de supervivencia

1. Tiempo de seguimiento de los individuos. Hay que considerar que la variable dependiente a estudiar es el tiempo hasta que ocurre un suceso y está definida por el intervalo que transcurre entre el momento en el que empieza la observación y el tiempo real en el que ocurre el evento. En la mayoría de los estudios la observación no comienza en el mismo tiempo para todos los sujetos, y si el estudio se ha diseñado para que acabe en un tiempo determinado, los casos que entraron más tarde tienen un menor tiempo de observación.

2. Pérdidas de casos durante el seguimiento. Cuando se realiza un seguimiento de los pacientes existen casos donde se pierde la evolución de algunos de ellos. El método de Kaplan-Meier tiene la ventaja de que permite utilizar la información de las pérdidas, siendo el periodo de seguimiento el tiempo que transcurre desde que el sujeto entra al estudio hasta que se pierde su evolución.

3. Selección de los pacientes en estudio y homogeneidad de las muestras. El método de Kaplan-Meier permite calcular la probabilidad de supervivencia de una población estratificando en función de que cumpla o no ciertas condiciones. El método de Kaplan-Meier asume que el muestreo aleatorio hace que los grupos a comparar sean homogéneos con respecto de todas las demás variables, a excepción de la variable a estudiar. Sin embargo, esta asunción no siempre es así, pues el muestreo aleatorio sólo garantiza que las muestras homogéneas son las más probables.

4. Variables no medibles como el “efecto centro” y “efecto aprendizaje”. Existen factores relacionados con el centro hospitalario y los profesionales sanitarios que pueden condi-

cionar de manera más decisiva la supervivencia de los enfermos que las propias variables del enfermo (por ejemplo, la selección individualizada del tipo de enfermos que llega a un centro, el excelente cuidado de los pacientes, la mayor experiencia con ciertas pautas terapéuticas, entre otros). Qué método utilizar para evitar el “efecto centro”: básicamente existen dos formas, la primera es realizar un diseño de estudios multicéntricos, prospectivos, y la segunda una validación externa del modelo. En lo que respecta al aprendizaje, las innovaciones en tratamientos médicos y el inicio de nuevas técnicas quirúrgicas suelen acompañarse del abandono de protocolos estándar, y por un periodo los resultados inmediatos pueden no ser tan favorables como los que se alcanzan al adquirir mayor experiencia. Este exceso de riesgo transitorio, que aparece asociado con el inicio de un nuevo tratamiento, puede dar información falsa y mostrar como deletéreo un efecto que sería beneficioso al ganar experiencia. Obviamente, los datos del periodo de aprendizaje y consolidación de la experiencia deben ser recogidos como control de calidad interno del equipo; sin embargo, si lo que se pretende es comparar supervivencia entre el tratamiento antiguo y el nuevo, deberán compararse éstos cuando ambos estén consolidados, excluyendo del estudio los casos tratados durante el periodo de aprendizaje.

5. Análisis retrospectivos y prospectivos. Los estudios prospectivos garantizan una recolección más adecuada de los datos; en los estudios retrospectivos, la recolección de la información es incompleta, dando lugar a bases de datos inconsistentes. En general, cuando se diseña un estudio que pretende demostrar causalidad (por ejemplo, efecto benéfico de un determinado fármaco en la evolución de una enfermedad), se deben diseñar estudios prospectivos. Cuando se realizan estudios de supervivencia de enfermedades crónicas que cursan en años, como el tratamiento sustitutivo de la insuficiencia renal, puede estar justificado el uso de análisis retrospectivos, ya que sería difícil seguir de forma prospectiva una evolución de 10 o 15 años.

6. Categorizar variables biológicas. Cuando se generan curvas de supervivencia, las variables a analizar deben ser categóricas. Por ejemplo, si se pretende analizar cómo influye

la edad en la supervivencia, se puede categorizar la variable edad en décadas, en mayores y menores de 65 años. Si se analiza hipertensión arterial, se puede categorizar como ausencia o presencia de hipertensión. Como es evidente que la mayor parte de las variables biológicas son continuas, categorizar estas variables de forma arbitraria puede no ajustarse a la realidad y, por tanto, la estratificación debe realizarse con sensatez y guiados siempre por un criterio clínico. Se debe buscar, con criterios clínicos, el punto de corte que haga más evidente las diferencias entre los grupos. Las diferencias entre los grupos quedarán contrastadas por el grado de significación estadística. A pesar de ello, es posible que al hacer categórica una variable continua se esté perdiendo información, conduciendo a resultados poco significativos.

7. Se elegirá el tipo de análisis en función del objetivo del estudio, esta norma básica, aunque evidente, no siempre es llevada a cabo (11).

Otros valores a considerar para la interpretación de las curvas de supervivencia

Hazard Ratio (HR) o tasa de riesgos instantáneos

La HR es un promedio de las razones de tasas instantáneas en cada momento durante la duración del estudio y representa la relación de probabilidades de producción del suceso entre los tratados frente a los no tratados en un momento dado (15). El método estadístico para determinar el HR es el modelo de regresión de Cox (*proportional hazards model*). Está indicado cuando la variable dependiente (el efecto o desenlace) sea de tipo dicotómico (sí o no) y esté relacionada con la supervivencia de un grupo de sujetos o, en general, con el tiempo que transcurre hasta que se produce en ellos el suceso o evento. Como ocurre con otras técnicas de análisis de supervivencia (p. ej., Kaplan-Meier), el evento de interés no necesariamente es la muerte, también puede ser otro tipo de suceso, como la incidencia de una enfermedad o la aparición de una complicación en quien ya tiene una enfermedad de base (16). La interpretación del HR es similar al RR, es decir, que un HR por arriba de 1 significa que existe un riesgo incrementado de eventos con la intervención o exposición, mientras que un valor por debajo del 1 implica un efecto protector.

Un valor de 1 se interpreta como ausencia de efecto entre las intervenciones o ausencia de efecto de una exposición (17).

Valor de P

Los valores de *P* (probabilidad) han sido utilizados para evaluar si los resultados son explicados al azar. Una vez planteada la hipótesis de nulidad, es preciso que el investigador determine el margen de equivocación que está dispuesto a tolerar y fije el llamado valor de significación o valor alfa, para luego calcular el valor *P*. En términos sencillos, este último valor no es otra cosa que la probabilidad de observar la diferencia encontrada entre los grupos o una más extrema si es correcta la hipótesis de nulidad. Si el valor *P* es menor del valor *a* fijado por el investigador (0.05 la mayor parte de las veces, o en ocasiones 0.01 o 0.10), se descarta que los resultados observados puedan atribuirse al mero azar si en realidad no hay una diferencia, o, dicho de otro modo, la incompatibilidad entre los datos observados y la hipótesis de nulidad se considera lo suficientemente grande como para poder descartar esta hipótesis. En cambio, si el valor *P* es mayor, se considera que no hay suficientes indicios para descartar la hipótesis de nulidad.

Varios errores fundamentales se asocian con el uso de pruebas de hipótesis cuando no se entiende qué es lo que permiten calcular. Uno de ellos consiste en pensar que un valor *P* de algún modo cuantifica la magnitud de la diferencia encontrada entre dos grupos sometidos a comparación. En parte ello se debe a una confusión semántica, ya que en el lenguaje común y corriente, "significativo" equivale a "notable", "destacado" o "importante". Pero un valor *P*, como hemos visto, no refleja en absoluto la magnitud de la diferencia que el investigador encuentra, sino la probabilidad de haber observado esa diferencia si en realidad no hay ninguna. Sobre la base de un resultado estadísticamente significativo, se puede concluir que un medicamento supera a otro en eficacia, pero no si es tanta su superioridad que se justifique exponer al paciente a sus efectos secundarios. Para fines prácticos, lo que interesa es conocer la magnitud de la diferencia, para lo cual el valor *P* carece por completo de utilidad. Por consenso, hemos fijado un valor umbral de probabilidad de 5% que es conocido como nivel de signifi-

cancia para decidir cuál hipótesis es la cierta. Si la probabilidad es baja (<5%) significaría que lo observado es muy infrecuente, por lo que se opta por rechazar la hipótesis nula y asumir que las variables están asociadas. Esto es lo que se conoce como algo estadísticamente significativo, que nada tiene que ver con que los hallazgos sean clínicamente relevantes (18).

Intervalos de confianza

Los intervalos de confianza ofrecen una manera de estimar, con alta probabilidad, un rango de valores en el que se encuentra el valor poblacional (o parámetro) de una determinada variable. Esta probabilidad ha sido fijada por consenso en 95% con base en supuestos de normalidad, pero rangos entre 90% y 99% son comúnmente utilizados en la literatura científica. En términos simples, un intervalo de confianza de 95% indica que el valor poblacional se encuentra en un determinado rango de valores con 95% de certeza. Como regla general, mientras mayor es el tamaño de la muestra, menor es la variabilidad para hacer la estimación del intervalo, lo que lleva a estimadores más precisos. Por lo contrario, mientras más certeza se desee respecto de la extrapolación poblacional (por ejemplo, 99%), más amplio será el intervalo (19).

Recomendaciones para interpretar las curvas de supervivencia en oncología

- A. Escoger un estudio clínico fase III, ya que nos ofrecen la mayor evidencia científica para el análisis de supervivencia
- B. Que el estudio cumpla con el tamaño de muestra.
- C. Evaluar que los grupos de tratamiento estén balanceados (evaluar el cuadro donde se encuentran las características basales de los pacientes, factores de estratificación y terapias previas).
- D. Determinar el objetivo primario del estudio.
- E. Evaluar la supervivencia (supervivencia global, supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de enfermedad) si era el objetivo primario determinado del estudio.
- F. HR menor a 1.0.
- G. Tener una *P* (probabilidad) menor a 0.05.
- H. Intervalo de confianza que no cruce la unidad.

Ejemplo 1

Si queremos evaluar la supervivencia global del Nivolumab vs. quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamoso en segunda línea de manejo (20).

- A. Estudio Fase III
- B. Tamaño de muestra adecuado.
- C. Balanceado en ambos grupos de tratamiento.
- D. Objetivo primario del estudio: supervivencia global.
- E. Supervivencia global para Nivolumab 12.2 meses vs. 9.4 meses para Docetaxel.
- F. HR 0.73.
- G. *P* = 0.002.
- H. Intervalo de confianza 96% 0.59-0.89.

Conclusión: el medicamento Nivolumab presenta una mayor supervivencia global (12.2 meses vs. 9.4 meses Docetaxel) en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamoso en segunda línea de manejo.

Ejemplo 2

Si queremos evaluar la supervivencia libre de progresión del Nivolumab vs. quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamoso en segunda línea de manejo (20).

- A. Estudio Fase III.
- B. Tamaño de muestra adecuado.
- C. Balanceado en ambos grupos de tratamiento.
- D. Objetivo primario del estudio: supervivencia global.
- E. Supervivencia libre de progresión para Nivolumab 2.3 meses vs. 4.2 meses para Docetaxel.
- F. HR 0.92.
- G. *P* = 0.39.
- H. Intervalo de confianza 95% 0.77-1.11.

Conclusión: en el artículo, el objetivo primario del estudio es la supervivencia global; la supervivencia libre de progresión es un objetivo secundario donde el Nivolumab obtuvo 2.3 meses vs. Docetaxel 4.2 meses con un HR menor de 1, pero una *P* > 0.05 y el Intervalo de confianza cruza la unidad, por tanto, la evaluación de la supervivencia libre de pro-

gresión en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamoso en segunda línea de manejo en este artículo no se considera útil.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007.
2. Gil Alfonso Magos Guerrero, Marte Lorenzana-Jiménez. Las fases en el desarrollo de nuevos medicamentos. Rev Fac Med UNAM 2009; 52(6):260-264.
3. Viviana Noriega, Ph.D. Juan C. Prieto, M.D. Conceptos esenciales en el Diseño de Estudios Clínicos. Rev. Farmacol. Chile 2011; 4(1): 23-27.
4. Dr. Eduardo B. Arribalzaga. Interpretation of survival curves. Rev Chilena de Cirugía 2007; 59(1):75-83.
5. Pere Rebasa. Conceptos básicos del análisis de supervivencia. Cir Esp. 2005; 78(4):222-30.
6. Josep M. Domknech. Una aplicación del análisis de la supervivencia en ciencias de la salud. Anuario de psicología 1992 ; 55:109-141.
7. Pita Fernández, S. Análisis de supervivencia. Cad Aten Primaria 1995; 2:130-135.
8. Martínez González, M. A., A. Sánchez-Villegas y F. J. Faulín Fajardo (2006). Introducción al análisis de supervivencia. Bioestadística Amigable. 2ª Edición. Díaz de Santos. Pp. 643-683.
9. Lourdes Flores-Luna, M. en C., Salvador Zamora Muñoz, M. en C., Eduardo Salazar-Martínez, Dr. en C., Eduardo Lazcano-Ponce, Dr. en C. Análisis de supervivencia. Aplicación en una muestra de mujeres con cáncer cervical en México. Salud Pública de Mex 2000; 42(3): 242-251.
10. Jason T. Rich, MD, J. Gail Neely, MD, Randal C. Paniello, MD, Courtney C. J. Voelker, MD, DPhil, Brian Nussenbaum, MD, and Eric W. Wang, MD. A practical guide to understanding Kaplan-Meier curves. Otolaryngology–Head and Neck Surgery 2010; 143:331-336.
11. M. Fernández, V. Abraira, C. Quereda y J. Ortúñoz. Curvas de supervivencia y modelos de regresión: errores y aciertos en la metodología de aplicación. Nefrología 1996; 16(5):383-390.
12. A Indrayan and AK Bansal. The Methods of Survival Analysis for Clinicians. Indian Pediatrics 210; 47:743-748.
13. Rodolfo Rivas-Ruiz, Marcela Pérez-Rodríguez, Lino Palacios, Juan O. Talavera. Del juicio clínico al análisis de supervivencia. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014; 52(3):308-15.
14. TG Clark, MJ Bradburn, SB Love and DG Altman. Survival Analysis Part I: Basic concepts and first analyses. British Journal of Cancer (2003) 89: 232-238.
15. Molina Arias M. Hazard ratio: cuando el riesgo varía a lo largo del tiempo. Rev Pediatr Aten Primaria. 2015; 17:185-8.
16. Miguel Ángel Martínez-González, Álvaro Alonso y Jesús López Fidalgo. ¿Qué es una hazard ratio? Noción de análisis de supervivencia. Med Clin (Barc). 2008; 131(2):65-72.
17. Bottaro FJ. Claves para la interpretación de conceptos estadísticos en estudios de investigación. Hematología 2013; 17(3): 299-305.
18. María Luisa Clark. Los valores P y los intervalos de confianza: ¿en qué confiar?. Rev Panam Salud Pública/Pan Am J Public Health 2004; 15(5):293-296.
19. Eva Madrid Aris, Felipe Martínez Lomakin. Estadística para aterrorizados: interpretando intervalos de confianza y valores p. Medwave 2014; 14(1):5892 doi: 10.5867/medwave.2014.01.5892.
20. H. Borghaei, L. Paz-Ares, L. Horn, D.R. Spigel, M. Steins, N.E. Ready, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Non-squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Eng J Med 2015; 373(17):1627-1639.

¿Cómo evaluar la calidad de vida?

Dra. Valia T. Calderón Sosa¹

Dr. Aurelio López Colombo²

¹Departamento de Gastroenterología

²Dirección de Educación e Investigación en Salud

Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “Manuel Ávila Camacho”

Instituto Mexicano del Seguro Social

Puebla, Puebla

Con el aumento en el número de ensayos clínicos diseñados para evaluar agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de cáncer, se hizo evidente que se necesitaba algún método para cuantificar el estado de los pacientes en relación con su grado de independencia en la realización de actividades cotidianas y el autocuidado. En 1948, Karnofsky y Burchner describieron una escala numérica para tal propósito, conocida como Escala de Valoración Funcional de Karnofsky (KPS), demostrándose su fiabilidad, validez y utilidad como herramienta clínica (1).

La medición de la calidad de vida (CV) en la práctica clínica está recibiendo un interés creciente. Es esencial que la comprensión e interpretación de estas evaluaciones se basen en la percepción del enfermo y que esta información se comparta con el personal de atención en salud y los propios pacientes. Las mediciones de resultados reportados por el enfermo o *patient reported outcomes* (PRO), se refieren a cualquier reporte del estado de salud que proviene directamente de él, sin la interpretación de un clínico o de terceros (2) (3).

La medición de calidad de vida se utiliza comúnmente en la investigación médica, principalmente en los ensayos clínicos aleatorizados. Sin embargo, son menos empleadas en el seguimiento en la práctica clínica. A pesar de que se ha incrementado el uso de evaluaciones de calidad de vida durante las últimas décadas, aún hay problemas relacionados con la elección de los instrumentos de evaluación más adecuados. Existen varias mediciones de los resultados reportados por el paciente (PROM, por sus siglas en inglés)

que evalúan la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) o síntomas de la enfermedad en diferentes poblaciones (2).

Se conceptualiza la CVRS como el efecto funcional que una enfermedad o evento de interés y su tratamiento producen sobre una persona, tal como es percibido por ésta. Los dominios que determinan y definen este concepto incluyen: funcionalidad física y ocupacional, estado emocional, interacción social y percepción somática. Los estándares para medir y comparar efectividad en investigación en CVRS, a través de ensayos clínicos, fueron establecidos en 2012 por la Sociedad Internacional de Investigación en Calidad de Vida (3).

La CVRS es un concepto multidimensional, que abarca todos los aspectos de la salud y se utiliza como una medida del resultado de los ensayos clínicos. Para evaluar la CVRS existen diversos instrumentos, tales como cuestionarios específicos para cáncer, entre ellos el índice de calidad de vida de Spitzer, el Check List de síntomas de Rotterdam, la evaluación funcional para tratamiento de cáncer general (FACT-G) y el cuestionario de calidad de vida de la Organización Europea para Investigación y Tratamiento de Cáncer (EORTC), los cuales proporcionan información sobre las preocupaciones particulares del paciente con cáncer y son más sensibles en la detección de cambios en el tiempo. Los cuestionarios de dominio específico, entre ellos el Inventario Multidimensional de Fatiga, el cuestionario del dolor McGill, escala de ansiedad y depresión hospitalaria, y el cuestionario del tratamiento del esfínter anorrectal-conservado, están diseñados para eva-

luar un dominio específico de la calidad de vida. Los cuestionarios del módulo principal de cáncer combinan un cuestionario básico para su uso en cualquier tipo de cáncer con uno que evalúa aspectos específicos en los subgrupos de pacientes. Tales instrumentos han sido evaluados para cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer hepatobiliar, esofágico y gástrico. Los instrumentos más válidos y estandarizados para la evaluar la CVRS en pacientes con cáncer son los cuestionarios de EORTC y FACT-G, que se utilizan en Europa y en todo el mundo. Los datos proporcionados por estos instrumentos específicos complementan los resultados clínicos y pueden ayudar a evaluar el costo-beneficio de diferentes opciones de tratamiento, por lo que se consideran esenciales para mejorar el cuidado de pacientes con cáncer. Los instrumentos se pueden agrupar en tres categorías: instrumentos genéricos, cuestionarios específicos de la enfermedad y cuestionarios de síntomas (4).

Los cuestionarios específicos de cáncer están diseñados para evaluar los problemas específicos de una población. La especificidad y sensibilidad de estas medidas permiten la comparación de los resultados entre las diferentes poblaciones. Calidad de vida es un concepto subjetivo, calificado por el paciente y es difícil de cuantificar. Para evaluarla, el uso de cuestionarios informados por los pacientes se ha convertido en una práctica estándar. Sin embargo, la falta de un "estándar de oro" se refleja en la amplia gama de instrumentos disponibles, genéricos o específicos de la enfermedad (5).

A continuación se describen algunos cuestionarios específicos de cáncer. El índice de calidad de vida Spitzer (QLI) es un instrumento de evaluación de 5 preguntas que son completadas por el médico. El paciente es evaluado en las áreas de la salud, actividad, vida diaria y apoyo con 0, 1 o 2 puntos para cada aspecto evaluado, lo que resulta en una calificación total que va de 0 a 10 puntos (4) (6).

El *check list* de síntomas Rotterdam (RSCL) consiste en 38 ítems y preguntas sobre calidad de vida relacionadas con la salud. Este instrumento mide el estado psicológico del paciente con cáncer. El sujeto debe indicar en una escala de Likert de 4 grados la presencia

de problemas específicos desde una semana previa (4) (7).

El índice de vida funcional en cáncer (FLIC) es un instrumento de 22 ítems diseñado para una fácil autoadministración. Es un instrumento validado y proporciona información sobre el estado funcional adicional para analizar los resultados de ensayos clínicos (8).

La evaluación funcional para tratamiento de cáncer general (FACT-G) consta de 28 ítems, está dividido en 4 subescalas para evaluación física, funcional, social y emocional. Este instrumento se puede aplicar en cualquier tipo de cáncer. Un cambio longitudinal de 5% en FACT-G es considerado clínicamente significativo (4) (9).

El cuestionario de calidad de vida de la Organización Europea para Investigación y Tratamiento de Cáncer (EORTC QLQ-C30) es un cuestionario específico de 30 ítems para uso en ensayos clínicos. El QLQ-C30 incorpora 9 escalas multi ítem: de ellas, 5 escalas funcionales (aspecto físico, rol, cognitivo, emocional y social); otras 3 escalas que evalúan síntomas (fatiga, dolor, náusea/vómito); así como escala de calidad de vida relacionada con salud global. Los rangos de calificación total van de 0 a 100 puntos (10).

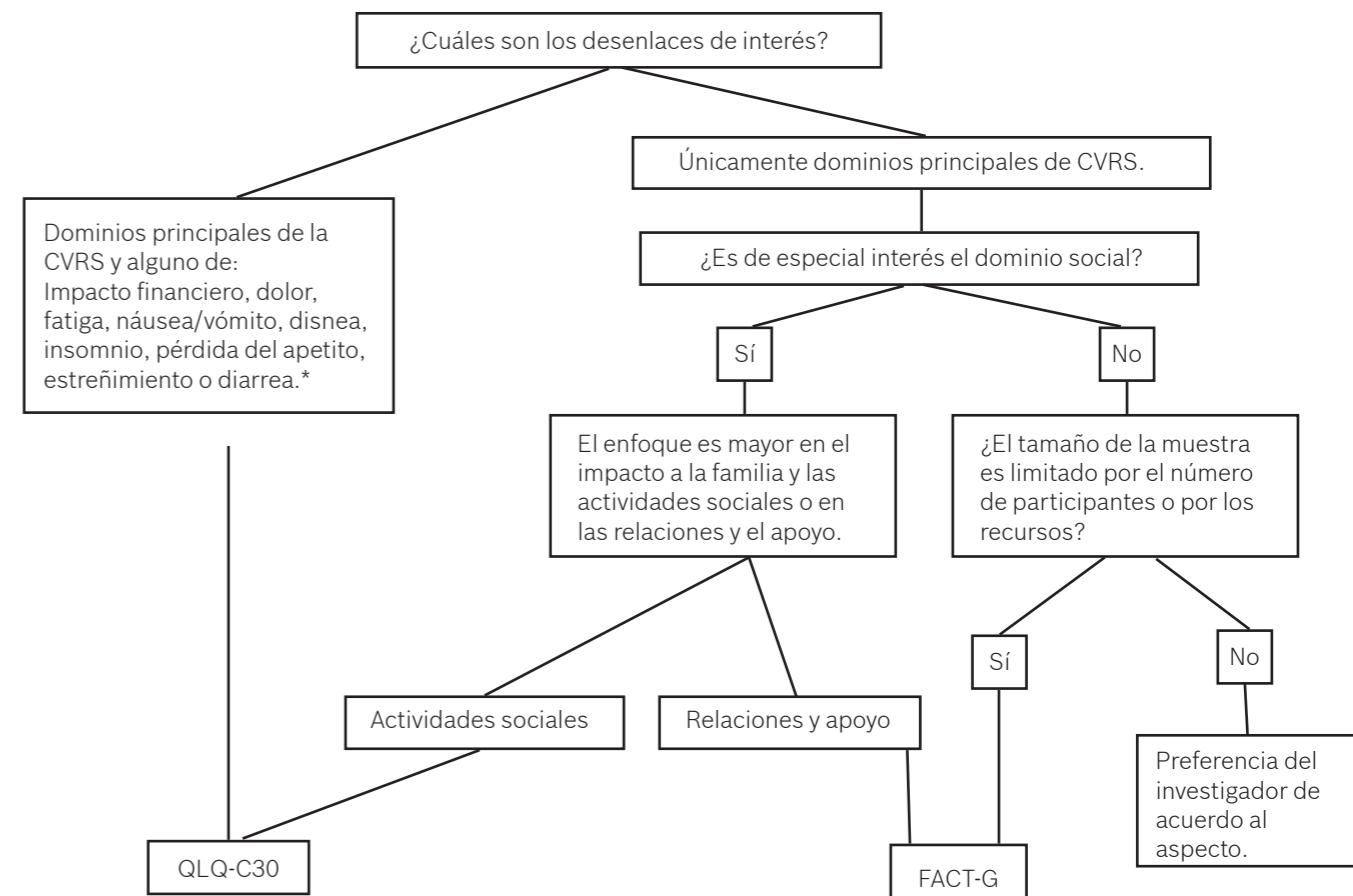
Los pacientes con un cambio en la puntuación QLQ-C30 de 5 a 10 puntos presentan un modesto cambio en su calidad de vida y síntomas relacionados con la enfermedad. Los cambios significativos en calidad de vida relacionada con salud son evidentes con puntuación mayores a 20 puntos (en una escala de puntuación de 0 a 100) (11).

FLIC, FACT-G y EORTC QLQ-C30 se compararon según un estudio, reportando mejor aceptación para EORTC QLQ-C30 Y FLIC con respecto de FACT-G debido a una menor tasa de confusión y elementos faltantes (4).

En un artículo publicado en el año 2011 por Luckett y colaboradores, se concluye que existe evidencia suficiente para avalar la confiabilidad y validez tanto de la EORTC QLQ-C30 y FACT-G en una variedad de escenarios de cáncer, y ambos instrumentos de evaluación están disponibles en una gran cantidad de idiomas. Cuando existe problema para

los investigadores clínicos para discernir qué tipo de instrumento de evaluación utilizar entre EORTC QLQ-C30 y FACT-G, que son las dos mediciones específicas de cáncer más utilizadas para calidad de vida relacionada con salud, los autores recomiendan seguir el algoritmo que aparece en la figura 1.12.

Figura 1. Árbol de decisiones para escoger entre el QLQ-C30 y el FACT-G
(Modificado de Luckett T et al. Ann Oncol 2011)



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yates JW, Chalmer B, Patrick F et al. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status. *Cancer* 1980; 45:2220-2224.
2. Wettergren L, Lindberg MH, Kettis A et al. Comparison of two instruments for measurement of quality of life in clinical practice a qualitative study. *BMC Med Res Methodol* 2014; 14:115.
3. Manterola C, Urrutia S, Otzen T. Calidad de vida relacionada con salud. Instrumentos de medición para valoración de resultados en cirugía digestiva alta. *Rev Chil Cir* 2014; 66: 274-282.
4. Pallis AG and Mouzas IA. Instruments for quality of life assessment in patients with gastrointestinal cancer. *Anticancer Res* 2004; 24: 2117-2122.
5. Marventano S, Joao M, Grosso G et al. Health related quality of life in colorectal cancer patients: state of the art. *BMC Surgery* 2013; 13:S15.
6. Spitzer WO, Dobson AJ, Hall J et al. Measuring the quality of life of cancer patients: A concise QL-index for use by physicians. *J Chronic Dis* 1981; 34:585-597.
7. De Haes JC, Van Knippenberg FC and Neijt JP. Measuring psychological and physical distress in cancer patients: structure and application of the Rotterdam symptom checklist. *Br J Cancer* 1990; 62:1034-1038.
8. Schipper H, Clinch J, McMurray A et al. Measuring the quality of life of cancer patients: The functional living index cancer: development and validation. *J Clin Oncol* 1984; 2:472-483.
9. Celli D, Hahn EA and Dineen. Meaningful change in cancer specific quality of life scores: differences between improvement and worsening. *Qual Life Res* 2002; 11:207-221.
10. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:365-376.
11. Michael M and Tannock IF. Measuring health-related quality of life in clinical trials that evaluate the role of chemotherapy in cancer treatment. *CMAJ* 1998; 158:1727-34.
12. Luckett T, King MT, Butow PN et al. Choosing between the EORTC QLQ-C30 and FACT-G for measuring health-related quality of life in cancer clinical research: issues, evidence and recommendations. *Ann Oncol* 2011; 22:2179-2190.

Cáncer de esófago: notas epidemiológicas

Dra. María Victoria Bielsa Fernández

Departamento de Gastroenterología

Facultad de Medicina

Universidad Autónoma de Guadalajara

Guadalajara, Jalisco

Según el Informe Mundial sobre el Cáncer, se especula que a nivel mundial las tasas de cáncer podrían aumentar hasta en 50%, calculando que podría haber 15 millones de casos nuevos de cáncer de cualquier tipo en el año 2020 (1) (figura 1); sin embargo, el informe también ofrece una clara evidencia de que los estilos de vida saludables y medidas de salud pública implementadas por los diferentes gobiernos, así como por los profesionales de la salud, podrían frenar esta tendencia y evitar o prevenir casi la tercera parte de los cánceres en todo el mundo.

Las naciones industrializadas con las mayores tasas de cáncer son: Estados Unidos, Italia, Australia, Alemania, Países Bajos, Canadá y Francia. Los países en desarrollo con el más bajo índice de cáncer se sitúan en el norte de África, Asia meridional y oriental.

En los países en desarrollo, como en África, Asia o América Latina, con una alimentación dominada básicamente por los cereales, se ostentan elevadas tasas de cáncer de boca, esófago, laringe, estómago, hígado y cérvix uterino; sin embargo, en las zonas de los países desarrollados como en Europa, Norteamérica y Australia, con dietas más ricas en grasas y alimentos procesados, los tumores más frecuentes suelen ser de colon, próstata o mama (1).

En cuanto al cáncer de esófago, éste se cuenta entre las malignidades más letales del aparato gastrointestinal.² Son dos los tipos histológicos más comunes: el adenocarcinoma de esófago y carcinoma de células escamosas.

En las últimas décadas no sólo se ha visto un incremento en la prevalencia del cáncer esofágico, sino también una inversión en la distribución de los dos tipos más frecuentes de neoplasias malignas del esófago.

El epitelio se refiere a las capas de células que recubren los órganos huecos y las glándulas. Las células epiteliales están organizadas en capas únicas o múltiples, según el órgano y la localización.

En el caso particular del esófago, el epitelio (o mucosa esofágica) está constituido por: epitelio plano estratificado, lámina propia y la muscularis mucosae, en la porción más distal del tercio inferior del esófago, lo que constituye la unión gastroesofágica; el epitelio esofágico contiene glándulas mucosas.

1. Cáncer epidermoide: incluye a los carcinomas de células escamosas, células basales y células de transición. Ya que el esófago está normalmente cubierto con células escamosas, este tipo histológico puede ocurrir en cualquier localización de todo el trayecto del esófago. En el pasado, el carcinoma de células escamosas era el tipo más común de cáncer de esófago en casi todos los países del mundo occidental. Esto ha cambiado en las últimas décadas y, en la actualidad, el cáncer de esta estirpe constituye menos de la mitad de los cánceres esofágicos en diferentes reportes.

2. El esófago de Barret: es una alteración del esófago considerada como premaligna, en la cual el epitelio escamoso de la porción distal del esófago es reemplazado por epitelio columnar, aunque hay desacuerdo entre los

expertos respecto del tipo histológico del epitelio requerido para confirmar que existe metaplasia en el esófago, la mayoría está de acuerdo con que el hallazgo de un epitelio de tipo intestinal con células caliciformes (llamada metaplasia intestinal especializada); la mayoría de los estudios publicados sobre esófago de Barrett ha utilizado la metaplasia intestinal como criterio de diagnóstico necesario. Sin embargo, algunas autoridades en el tema aún argumentan que una metaplasia con epitelio gástrico de tipo cardias (formado casi exclusivamente por células secretoras de moco) también tiene potencial de malignización y puede ser considerado diagnóstico de esófago de Barrett.

Factores específicos como la obesidad, la raza blanca, la edad mayor a 50 años, inicio de la ERGE a edad temprana, tabaquismo y hernia hiatal han sido identificados como factores que incrementan el riesgo de esófago de Barrett y, por tanto, del adenocarcinoma del esófago.

3. Adenocarcinoma: los cánceres que se originan de células glandulares se llaman adenocarcinomas. Este tipo de célula no es normalmente parte del revestimiento interno del esófago. Antes de que se pueda desarrollar un adenocarcinoma, las células glandulares tienen que reemplazar un área de las células escamosas, como en el caso del esófago de Barrett. Esto ocurre principalmente en la parte inferior del esófago, donde se origina la mayoría de los adenocarcinomas.

Los adenocarcinomas que se originan la unión gastro-esofágica (UGE), lo que incluye un área de aproximadamente 5-6 centímetros, se manifiestan, se diagnostican y también se tratan como cánceres de esófago. De tal manera que tanto el cáncer de células escamosa como el adenocarcinoma son agrupados como cánceres esofágicos.

Aproximadamente 80% del total de los casos de cáncer de esófago ocurre en regiones poco desarrolladas, siendo más prevalente en hombres que en mujeres, con una tasa de 2.4:1. Un trabajo de 2002 reporta que la incidencia para el adenocarcinoma del esófago es de 6-10:1 y de 2-3:1 para el carcinoma de células escamosas (3).

Reportes recientes indican que en el mundo occidental la incidencia del adenocarcinoma de esófago ha aumentado con mayor rapidez que cualquier otro tipo de neoplasia sólida en los hombres de raza blanca (4).

Según las cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS), actualizadas en 2012, el cáncer de esófago ocupa el octavo lugar en frecuencia a nivel global, siendo el sexto lugar de mortalidad por cáncer (5). En ese año se detectaron más de 450,000 nuevas personas afectadas en el mundo, lo que representa aproximadamente 3% de la población con cáncer, y su incidencia aumenta rápidamente (5) (6).

Aunque existen diversos tipos de cáncer de esófago (ej. sarcomas, carcinoma de células pequeñas, leiomiosarcomas, melanoma, linfoma) (6), por su mayor prevalencia, los dos subtipos que llaman la atención son: adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas, siendo el último el más prevalente a nivel mundial (87%). Sin embargo, existen regiones desarrolladas como Norteamérica, Australia y Europa donde la prevalencia del adenocarcinoma, en ciertas poblaciones, ha igualado e incluso rebasado al cáncer de células escamosas (figura 2), probablemente relacionada con el estilo de vida occidental (7).

Los factores responsables de la disparidad en la incidencia de adenocarcinoma del esófago por sexo y edad no han sido definidos y no parecen asociarse exclusivamente con cambios en factores de riesgo conocidos. Los últimos informes sugieren que los factores hormonales pueden desempeñar un papel en la disparidad de sexo observada en la incidencia de adenocarcinoma del esófago (8).

La trascendencia de este tipo de cáncer radica en el pobre pronóstico para la supervivencia.

La epidemiología y evolución de cada subtipo varía considerablemente. La incidencia del carcinoma de células escamosas aumenta con la edad, presentándose en mayores de 60 años, y es más frecuente en personas de raza negra. Puede surgir de cualquier sitio esofágico, con distribución uniforme en tercio medio y distal, generalmente respetando el esófago cervical; entre los principales factores de riesgo asociados se encuentran

la sinergia entre tabaquismo y consumo pesado de alcohol, además de condiciones de inflamación crónica de la mucosa esofágica, consecuentemente originando displasia y cambios de malignidad *in situ*, tales como deficiencias nutricionales, esofagitis y enfermedades virales, en particular el virus de papiloma humano (6) (10). Por su parte, el adenocarcinoma esofágico es más frecuente en hombres de raza blanca, generalmente surge del tercio distal esofágico (hasta 75%), a partir de cambio metaplásico epitelial, de escamoso hacia columnar (Barrett). La inversión en la frecuencia de los dos subtipos principales de cáncer de esófago se debe principalmente a los factores de riesgo crecientes en los países desarrollados; la enfermedad por reflujo gastro-esofágico (ERGE), obesidad y el tabaquismo que están presentes en más de 70% de los casos de adenocarcinoma esofágico en poblaciones occidentales. El esófago de Barrett representa la lesión pre-cancerosa más importante para adenocarcinoma esofágico, con elevación del riesgo de cáncer que va de 50 a 100 veces más que la población general⁶. Esta condición se presenta en 15% de los individuos con síntomas frecuentes de ERGE y hasta en 1-2% de la población general (8). A pesar de la identificación de la ERGE como factor de riesgo para el desarrollo de esófago de Barrett, existen series discordantes acerca de la prevalencia de esófago de Barrett en ERGE y esofagitis, probando que puede no ser obligatoria su presencia para el desarrollo de la metaplasia (11). Con base en ello, se debate mucho acerca de los métodos de escrutinio para la detección oportuna de este tipo de lesión esofágica, sin hasta el momento establecer un plan poblacional costo-efectivo para este fin. Actualmente, se considera que la incidencia de adenocarcinoma esofágico en personas con esófago de Barrett es más baja de lo que se creía (12), con un riesgo anual de 0.12% a 0.3% (6) (8).

Los tumores de órganos digestivos en 2004 sumaron 12,101 casos contando 10.49% del total del registro nacional de ese año (1).

En 2005 fueron 11,994 casos o 10.65% del nacional, y en 2006 los casos fueron 10,998, integrando 10.35%. En el periodo de 2004 a 2006, el RHNM (Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas) observó una declina-

ción en el número de registros, habiendo sido 2004 el año de mayor notificación. Para el año 2006, la tasa media nacional disminuyó discretamente, sin embargo, en Nuevo León disminuyó de forma importante, lo que hace que se pregunte si es falta de registro o disminución por intervenciones preventivas (1).

En México, la OMS reporta incidencia de cáncer de esófago menor de 1.6% en hombres, con mortalidad igualmente baja de menos de 1.4%. Para las mujeres, en 2012 se reportó incidencia de menos de 0.5% con mortalidad para este género de 0.4 a 0.7% (5).

En 2014, 4 grandes instituciones de la capital mexicana participaron en un estudio en el cual se observaron las frecuencias y tendencias del cáncer de tubo digestivo, logrando analizar 14,325 casos de neoplasias de esta localización. En dicho estudio se reportó que el carcinoma de esófago se situó principalmente entre el quinto y sexto lugar de frecuencia, llamando la atención la inversión que ocurrió en la relación entre carcinoma de células escamosas y el adenocarcinoma esofágico, que pasó de 7:1 en 1971 a 0.8:1 en la serie de casos reportados de 1989 a 2006 (13). De igual forma, un estudio llevado a cabo en el Instituto Nacional de Cancerología, que involucró 142 pacientes con cáncer de esófago de 2005 a 2008, identificó mayor frecuencia en hombres que en mujeres (relación 3.7:1), para adenocarcinoma 13:1 y carcinoma epidermoide 1.8:1 (14).

El pronóstico de supervivencia en pacientes con cáncer de esófago en general es malo, a pesar de que ha mejorado con los años, esto es debido a que la mayoría de los pacientes se presenta en estadios tardíos de la enfermedad. La supervivencia a 5 años se reporta menor a 20% (2) (3).

Asimismo, las opciones de tratamiento son limitadas y, a pesar de su implementación, la mortalidad por cáncer de esófago permanece elevada, por lo que se está trabajando en el desarrollo de mejores métodos de escrutinio y detección oportuna, así como en la eliminación de los factores de riesgo modificables en poblaciones de mayor riesgo (12).

Por lo mencionado con anterioridad, la mayoría de las sociedades médicas de gastroente-

rología recomiendan tamizar con endoscopia a todas las personas con ERGE, así como aquellos con otros factores de riesgo para cáncer de esófago, haciendo especial énfasis en la detección oportuna del esófago de Barrett, mediante la identificación endoscópica del epitelio sospechoso con toma de biopsia para su vigilancia y/o seguimiento, para identificar las lesiones precancerosas en una etapa temprana e intervenir con una intención curativa, para lo que los expertos recomiendan seguir el protocolo de biopsias de Seattle (muestreo aleatorizado de 4 cuadrantes), con el fin de identificar de manera oportuna las lesiones con displasia.

Las técnicas endoscópicas de erradicación, resección y ablación han mostrado buenos resultados en el tratamiento de lesiones displásicas confinadas a la mucosa. Los procedimientos combinados, resección de lesiones visibles seguida por la ablación de la mucosa displásica han mostrado los mejores resultados, con tasas de erradicación más altas y menores tasas de recurrencia.

El manejo quirúrgico está entonces reservado para lesiones con invasión de la submucosa y propagación a ganglios linfáticos, ya que tienen un riesgo incrementado de metástasis (15).

Figura 1. Estimación de OMS casos de cáncer en el panorama internacional

Tomado de: SINAIS/SINAVE/DGE/SALUD/Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México. Junio, 2011 p. 43 (1).

CASOS DE CÁNCER PANORAMACIONAL 2000-2020*

TIPOS DE CÁNCER	2000		2020	
	Núm.	%	Núm.	%
Pulmón	1,000,200	12.34	2,000,000	13.33
Mama	1,000,100	12.34	2,000,000	13.33
Colon	940,000	11.60	1,700,000	11.34
Estómago	870,000	10.74	1,400,000	9.33
Hígado	560,000	6.91	1,000,000	6.67
Cuello uterino	470,000	5.80	800,000	5.33
Esófago	410,000	5.06	800,000	5.33
Cabeza y cuello	390,000	4.81	700,000	4.67
Vejiga	330,000	4.07	600,000	4.00
Hodgkin	290,000	3.58	550,000	3.67
Leucemia	250,000	3.09	500,000	3.33
Próstata y de testículos	250,000	3.09	500,000	3.33
Páncreas	216,000	2.67	400,000	2.67
Ovario	190,000	2.35	380,000	2.53
Riñón	190,000	2.35	390,000	2.60
Endometrio	188,000	2.32	300,000	2.00
Sistema nervioso	175,000	2.16	250,000	1.67
Melanoma	133,000	1.64	250,000	1.67
Tiroides	123,000	1.52	230,000	1.53
Faringe	65,000	0.80	100,000	0.67
Enfermedad de Hodgkin	62,000	0.77	150,000	1.00
Total mundial	8,102,300	100.0	15,000,000	100.00

Fuente: Informe de cáncer Organización Mundial de Salud

*Estimación, Organización Mundial de Salud

Figura 2. Incidencia de los tipos histológicos de cáncer de esófago
Tomado de: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010, National Cancer Institute (7)

Histología	CÁNCER DE ESÓFAGO											
	Porcentaje de distribución por histología por raza en ambos sexos (casos confirmados histológicamente) 2006-2010		Todas las razas		Raza blanca		Raza negra		Hispanos		Nat. Alaska	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Carcinoma	18,073	99.1	15,067	99.1	2,013	99.2	1,240	99	84	100		
Epidermoide	6,230	34.22	3,973	26.11	1,632	80.4	508	40.6	33	39.3		
Adenocarcinoma	10,927	59.9	10,323	67.9	298	14.7	662	52.9	45	53.6		
Otros tipos	294	1.6	246	1.6	31	1.5	19	1.5	-	-		
No especificado	608	3.3	514	3.4	49	2.4	50	4.0	-	-		

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SINAIS/SINAVE/DGE/SALUD/Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México. Junio, 2011.
2. El-Serag H B. The epidemic of esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 421-40.
3. Vizcaino A P, Moreno V, Lambert R et al. Time trends incidence of both major histologic types of esophageal carcinomas in selected countries, 1973-1995. *Int J Cancer* 2002; 99: 860-8.
4. Brown L M, Devesa S S. Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. *Surg Oncol Clin N Am* 2002; 11: 235-56.
5. GLOBOCAN 2012. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Fact sheets by cancer. World Health Organization. Web 07 Junio 2016.
6. Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol* 2013; 19(34): 5598-5606.
7. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/, based on November 2012 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2013.
8. Thrift AP. The epidemic of esophageal carcinoma: Where are we now? *Cancer epidemiol* 2016; 41:88-95.
9. L. N. Mathieu, N.F. Kanarek, L. Tsai, et al. Age and sex differences in the incidence of esophageal adenocarcinoma: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Registry (1973–2008) *Diseases of the Esophagus* (2014) 27, 757-763. DOI: 10.1111/dote.12147.
10. Absi Ahmed, Adelstein DJ y Rice T. Esophageal cancer. Cleveland Clinic Center for Continuing Education. 2010. Web 07 Junio 2016.
11. Ronkainen J et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: An endoscopic study. *Gastroenterology* 2005; 129(6):1825-1831.
12. Di Pietro M, et al. Screening for Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2015; 148:912-923.
13. Villalobos-Pérez JJ et al. Variaciones en la frecuencia de cáncer del aparato digestivo en el transcurso de 35 años en cuatro instituciones de la ciudad de México de distinto nivel socioeconómico. *Gaceta Médica de México* 2014; 150:49-57.
14. Cruz-Zárate A, et al. Supervivencia y factores pronósticos en cáncer esofágico. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2010; 73(1):23-29.
15. V. Thoguluva Chandrasekar, P. Venalaganti y P. Sharma, Manejo del esófago de Barrett: del tamizaje a los nuevos tratamientos. *Rev Gastroenterol Méx.* 2016; 81(2):91-102.

Cáncer de esófago: “Buscando las lesiones premalignas”

Dr. José Luis Tamayo de la Cuesta

Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud (CIDOCs)

Universidad Autónoma de Sinaloa

Hospital Civil de Culiacán

Culiacán, Sinaloa

Las neoplasias del tracto gastrointestinal superior, como es el caso del cáncer del esófago, pueden desarrollarse en asociación con varias enfermedades o patologías subyacentes, conocidas como lesiones premalignas.

El cáncer de esófago (CE) es el octavo cáncer más frecuente en el mundo. En 2016, el número estimado por la Sociedad Americana contra el Cáncer, de nuevos casos de cáncer de esófago en Estados Unidos es de aproximadamente 16,910 (13,460 hombres y 3,450 mujeres); y alrededor de 15,690 personas morirán a causa de cáncer de esófago (12,720 hombres y 2,970 mujeres). Esta enfermedad es de tres a cuatro veces más común entre los hombres que entre las mujeres. En Estados Unidos, el riesgo de padecer cáncer de esófago en el transcurso de la vida es de aproximadamente 1 en 125 de los hombres y alrededor de 1 en 435 de las mujeres. Se trata de un cáncer endémico en muchos países desarrollados y su incidencia es de las más variables, siendo sesenta veces superior en las regiones con reportes de incidencia más elevada.

El cáncer de esófago, en general, augura un mal pronóstico. Aproximadamente 50-60% de los pacientes se presentan con enfermedad avanzada no susceptible de tratamiento con intención curativa. La minoría se presentará con enfermedad en estadio temprano y los resultados de la resección quirúrgica en estos casos pueden ser buenos. Sin embargo, cuando los pacientes se presentan con disfagia, por lo general el tumor ya ha penetrado la pared del esófago y la probabilidad de existir metástasis en los ganglios linfáticos es muy alta. En este último caso, los pacien-

tes son evaluados con el propósito de poder recibir terapia multimodal incluyendo quimioterapia, radioterapia y cirugía.

La información recientemente publicada en México estima que durante el periodo 1976-2012, en 4 instituciones de salud de la Ciudad de México, el cáncer del esófago ocupó el 5to lugar en neoplasias del tubo digestivo (1) (tabla 1).

Los tumores primarios del esófago se clasifican como tumores epiteliales o no epiteliales, dependiendo de la célula de origen, y pueden ser benignos o malignos. Los tumores no epiteliales pueden surgir del tejido mesenquimatoso o del estromal. Desde el punto de vista histopatológico, más de 90% de los tumores malignos del esófago corresponde a carcinoma de células escamosas (CEE) y adenocarcinoma (AcE). En raras ocasiones, otros carcinomas, melanomas, leiomiosarcomas, carcinoides y linfomas pueden asentarse en la pared esofágica. Aproximadamente 75% de los AcE se localizan en el esófago distal, mientras que el CEE suele afectar preferentemente al tercio medio o distal.

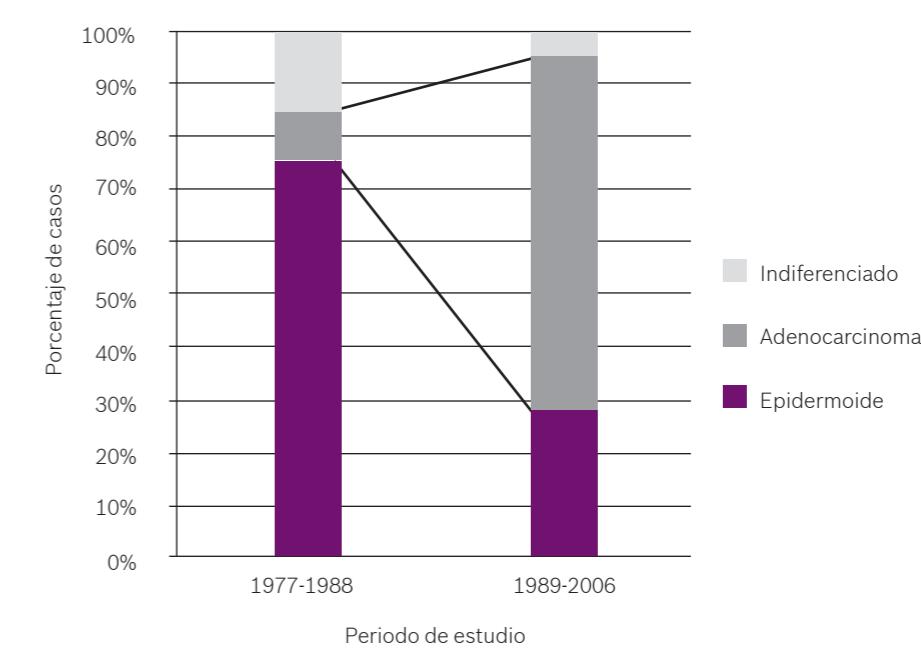
La incidencia global del CE en los países occidentales ha experimentado un incremento de 15-20% durante las últimas tres décadas. Durante este periodo se ha producido, además, un cambio en el patrón histológico. En 1975, 75% de los tumores malignos del esófago correspondía a CEE y el restante 25% a AcE. A partir de entonces, se ha observado un descenso de la incidencia del CEE, paralelo con un aumento de la del AcE superior a 45%. En la actualidad, en Estados Unidos de Norteamérica se diagnostica un mayor

número de casos de AcE que de CEE (2) (3). En el trabajo del Dr. Villalobos anteriormente citado (1), el aumento de la frecuencia de adenocarcinoma esofágico en relación con el carcinoma epidermoide, que era el predominante, se hizo patente en el reporte de los casos del INCMNSZ. Dicha institución demostró que la proporción entre ambos subtipos histológicos se invirtió (figura 1), hecho que también ha sido observado en los otros hospitales del país.

Tabla 1. Frecuencia relativa de cáncer del aparato digestivo en cuatro instituciones de la Ciudad de México (Adaptado de Villalobos Pérez JJ y cols. [1]).

	HGM(%)	INCMNSZ(%)	HE(%)	CMN 20 NOV (%)
Estómago	59	32	29	21
Colon y recto	15	26	37	42
Vesícula y vías biliares	9	12	8	7
Páncreas	4	19	21	19
Hígado	4	2	5	7
Esófago	9	4	0	4
Intestino delgado	0	3	0	0
Ano	0	2	0	0

Figura 1. Subtipo histológico de los casos de cáncer de esófago en los dos períodos de tiempo estudiados en el INCMNSZ (Tomado de Villalobos Pérez JJ y cols. Gaceta Médica de México 2014; 150: 49-57).



FACTORES DE RIESGO

Un factor de riesgo es aquel que aumenta las probabilidades de padecer una enfermedad como el cáncer. Los distintos tipos de cáncer tienen diferentes factores de riesgo. Algunos como fumar, la ingesta de bebidas alcohólicas e incluso la obesidad pueden cambiarse (factores modificables). Otros, como la edad de la persona o sus antecedentes familiares, no se pueden cambiar (no modificables).

Los reportes de estudios científicos han ayudado a determinar varios factores que afectan el riesgo de padecer cáncer de esófago (tabla 2). Algunos factores tienen más probabilidad de aumentar el riesgo de AcE, como es el caso del esófago de Barrett, y otros el riesgo de CEE, como la ingesta de alcohol, la tilosis o el síndrome de Plummer-Vinson.

La ingesta importante de alcohol, especialmente en combinación con el tabaco, aumenta el riesgo de padecer CEE, así como de neoplasias de cabeza y cuello. El humo de los cigarrillos contiene un elevado número de nitrosaminas, hidrocarburos aromáticos policíclicos, aminas aromáticas, aldehídos y fenoles que pueden contribuir a la carcinogénesis esofágica. El consumo de tabaco es un factor de riesgo de carcinoma de células escamosas de esófago, pero también lo es para AcE. Un análisis de datos de un consorcio de investigadores encontró que el consumo de tabaco aumenta el riesgo de AcE por 2.18 veces (IC

95%, 1.84-2.58) (4). El consumo de alcohol, como ya se mencionó, es un factor de riesgo importante para el carcinoma esofágico de células escamosas, pero no ha demostrado ser un factor de riesgo consistente para AcE. De hecho, parece que hay una asociación inversa moderada entre el consumo de alcohol y el riesgo de presentar AcE (5).

La obesidad es un factor de riesgo establecido para AcE. Un índice de masa corporal (IMC) de 30 a 34.9 kg/m² se asocia con un aumento de 2.39 veces en el riesgo de AcE en comparación con un índice de masa corporal inferior a 25 kg/m², con efectos más fuertes para los que tienen aún mayor IMC (6). La obesidad abdominal (adiposidad central) en particular, se asocia con el esófago de Barrett y también se asocia con AcE (OR, 2.51; IC del 95%, 1.54 a 4.06). Además de su efecto mecánico, que condiciona un incremento en el número de relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (RTEEI), principal mecanismo fisiopatológico de la ERGE, la obesidad abdominal se asocia con alteraciones en los niveles de algunos péptidos circulantes, como adipocina, leptina, adiponectina, interleucina-6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y otros productos químicos liberados por el tejido adiposo que se relacionan con el esófago de Barrett y su carcinogénesis (7). Todos estos péptidos son mediadores activos de la inflamación celular y de la apoptosis.

La ingesta importante de alcohol, especialmente en combinación con el tabaco, aumenta el riesgo de padecer CEE, así como de neoplasias de cabeza y cuello. El humo de los cigarrillos contiene un elevado número de nitrosaminas, hidrocarburos aromáticos policíclicos, aminas aromáticas, aldehídos y fenoles que pueden contribuir a la carcinogénesis esofágica. El consumo de tabaco es un factor de riesgo de carcinoma de células escamosas de esófago, pero también lo es para AcE. Un análisis de datos de un consorcio de investigadores encontró que el consumo de tabaco aumenta el riesgo de AcE por 2.18 veces (IC

95%, 1.84-2.58) (4). El consumo de alcohol, como ya se mencionó, es un factor de riesgo importante para el carcinoma esofágico de células escamosas, pero no ha demostrado ser un factor de riesgo consistente para AcE. De hecho, parece que hay una asociación inversa moderada entre el consumo de alcohol y el riesgo de presentar AcE (5).

La radioterapia a nivel del mediastino empleada en el tratamiento del cáncer de mama o linfoma, predispone al CE. Éste puede aparecer al cabo de diez años o incluso más posterior a la exposición a la radiación.

En el caso de los divertículos esofágicos, la comida queda retenida y sometida a fenómenos de fermentación bacteriana, desencadenando varios mecanismos de irritación química.

Acalasia: consiste en la aperistalsis del cuerpo esofágico combinada con la falla para la relajación del esfínter esofágico inferior, cuya prevalencia es de 10 en 100,000 personas y su incidencia pico ocurre en la séptima década de la vida. El cáncer esofágico más frecuentemente asociado con esta enfermedad es el carcinoma escamoso, cuyo riesgo se incrementa 16 a 33 veces respecto de la población general y la incidencia en esta población es de 1 en 300 casos/paciente/año de seguimiento. Aunque el mecanismo fisiopatológico

no es del todo claro, se cree que la estasis alimentaria secundaria a esta enfermedad produce inflamación crónica de la mucosa esofágica, lo cual incrementa el riesgo de desarrollar la secuencia: hiperplasia, displasia y carcinoma de células escamosas. Sin embargo, la incidencia de adenocarcinoma esofágico también se encuentra aumentada en pacientes con acalasia, y parece que esto es secundario a la disminución en la presión del esfínter esofágico inferior consecuencia del tratamiento quirúrgico, lo cual aumentaría el reflujo gastroesofágico y podría causar esófago de Barrett (EB) y adenocarcinoma.

Se ha reportado que se requiere realizar al menos 400 panendoscopías en pacientes con acalasia para detectar un caso de cáncer (10) y muchas veces los síntomas se confunden con los de la acalasia. Por ello las guías recientes del Colegio Americano de Gastroenterología (ACG, por sus siglas en inglés) para el diagnóstico y tratamiento de la acalasia (10), así como las guías de la Asociación Americana de Endoscopia Gastrointestinal (ASGE) (11), ya no recomiendan realizar de manera rutinaria el escrutinio y la vigilancia endoscópica de cáncer en pacientes con acalasia. Según la opinión de expertos podría sugerirse, según el caso, realizar panendoscopia 10 a 15 años después del inicio de los síntomas con intervalos cada 3 años (tabla 3) (12).

Tabla 3. Escrutinio de lesiones premalignas del cáncer de esófago

Lesión premaligna	Tipo de cáncer	Inicio de escrutinio	Periodicidad de la vigilancia	Utilidad de la cromoendoscopia
Acalasia	Escamocolumnar > que adenocarcinoma	15 años después del diagnóstico	No establecida	Probable utilidad
Cáusticos	Escamocolumnar	15-20 años después de la ingestra	No establecida	No estudiada
Esófago de Barrett	Adenocarcinoma	En base a factores de riesgo	Cada 3-5 años (en ausencia de displasia)	Disminuye el número de biopsias
Tilosis	Escamocolumnar	Incidencia > a partir de 50 años	Anuales	No estudiada

Modificado de: Grajales-Figueroa G, Téllez-Ávila FI y Barreto-Zúñiga R. Escrutinio y seguimiento de lesiones premalignas del tubo digestivo superior. *Endoscopia* 2013; 3: 123-132

Tilosis: la tilosis (*queratoderma palmoplantar no epidermolítica*) se caracteriza por el engrosamiento focal de la piel de las manos y de los pies, y se asocia con un riesgo muy alto de desarrollar carcinoma de células escamosas del esófago. Este riesgo ha sido calculado en 95% a la edad de 65 años en una gran familia de Liverpool en el Reino Unido (13), sin embargo, la frecuencia de la enfermedad en la población general no se conoce y es probable que sea menos de uno de cada 1'000,000. Las lesiones esofágicas aparecen como pequeños puntos blanquecinos (2-5 mm), de aspecto poliploide que se distribuyen en todo el esófago y que se puede asociar a leucoqueratosis oral. Aunque los síntomas típicos de cáncer de esófago como disfagia, odinofagia, anorexia y pérdida de peso pueden estar presentes, en la enfermedad temprana los pacientes por lo general cursan asintomáticos, recalando la importancia de la vigilancia endoscópica en estos casos. El cáncer de esófago asociado con tilosis, por lo general se presenta después de los cincuenta años de edad. La tilosis con cáncer de esófago se hereda como un rasgo autosómico dominante con penetrancia completa de las características cutáneas, generalmente presentes desde los 7 a 8 años de edad, pero pueden aparecer más tarde, durante la pubertad. En fechas recientes se han descrito mutaciones en RHBD2 situados en 17q25.1, que codifica una proteína romboide inactiva iRhom2, la cual desempeña un importante papel en la regulación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (14). Es probable que la señalización aberrante del EGFR altere la propensión para el carcinoma de esófago en pacientes con tilosis.

El diagnóstico de tilosis asociada con cáncer de esófago se hace con base en una historia familiar positiva, las características clínicas, incluyendo las lesiones cutáneas y esofágicas, y en el análisis genético de mutaciones en RHBD2. El objetivo principal del manejo de estos pacientes es realizar vigilancia endoscópica para la detección y tratamiento temprano de la displasia esofágica. La vigilancia incluye el realizar endoscopias periódicas (anuales) con toma de biopsias de cualquier lesión sospechosa, junto con biopsias de los cuatro cuadrantes cada 2 cm, del esófago superior, medio e inferior (tabla 3). A esto se suma el asesoramiento de los pacientes para

realizar modificaciones dietéticas, en el estilo de vida y en la educación de los síntomas.

Lesión inducida por cáusticos: el antecedente de ingesta de cáusticos incrementa de 1,000 a 3,000 veces la probabilidad de desarrollar cáncer de esófago con respecto de la población general, con un ligero predominio del carcinoma epidermoide sobre el adenocarcinoma. La incidencia de cáncer secundaria a la ingesta de cáusticos oscila entre 2 y 30%, estando presente la historia de ingestión de cáusticos en el 1-4% de los pacientes con cáncer esofágico. El periodo para desarrollar carcinoma esofágico se ha descrito tan amplio como de 10 hasta 71 años posterior a la ingesta del agente corrosivo. Dentro de las características clínicas de estos pacientes, suelen tener un promedio de edad entre los 35 y 51 años, un intervalo promedio de 40 años entre la ingesta y la aparición de cáncer y la localización más frecuente de este cáncer es en el tercio medio del esófago y en zonas de estenosis previa. Las recomendaciones actuales de la ASGE sugieren iniciar la vigilancia endoscópica 10-20 años después de la ingestión del cáustico y continuar el seguimiento a intervalos de 2-3 años (11).

Síndrome de Plummer-Vinson: el síndrome de Plummer-Vinson (SPV) o de Paterson-Kelly o también llamado disfagia sideropénica, se presenta con la clásica tríada de disfagia, anemia por deficiencia de hierro y membranas esofágicas (15). No se dispone de datos exactos sobre la epidemiología del síndrome, siendo extremadamente infrecuente. La mayoría de los pacientes son mujeres de media edad, entre la cuarta y la séptima década de vida, aunque el síndrome se ha descrito también en niños y adolescentes. La disfagia suele ser indolora e intermitente o progresiva a lo largo de los años, limitada a los sólidos y asociada algunas veces con pérdida de peso. Los síntomas consecuencia de la anemia pueden ser predominantes (debilidad, palidez, fatiga, taquicardia). Otros síntomas adicionales serían la glositis, queilitis angular y coiloniquia. Uno de los aspectos clínicos más importantes del SPV es la asociación con el cáncer de células escamosas del esófago. Aunque los informes son inconsistentes, los pacientes con SPV parecen tener un mayor riesgo de cáncer de la hipofaringe y del esófago. Una alta prevalencia de cáncer de la hipo-

faringe en mujeres suecas en los años 30 y 40 se atribuyó a SPV (16). La frecuencia informada del carcinoma poscricoideo asociado con SPV es variable (4-16 % en estudios viejos) y sigue siendo un tema de debate (17).

La etiopatogenia del síndrome es desconocida. El factor potencial más importante es la deficiencia de hierro. Otros posibles factores incluyen la malnutrición, la predisposición genética o procesos autoinmunes. El SPV puede ser tratado de forma efectiva con suplementos de hierro y dilataciones mecánicas del esófago. En caso de que haya una obstrucción significativa de la luz del esófago por la presencia de membranas, y disfagia persistente a pesar de suplementar con hierro, resulta necesario proceder a la dilatación y a la ruptura de estas membranas (16). Ya que este síndrome se asocia con un aumento del riesgo de carcinoma de las células escamosas de la faringe y del esófago, se debe hacer un seguimiento cercano de los pacientes. El SPV es excepcional en el momento actual en nuestro medio debido a las mejoras nutricionales.

Otros posibles factores: la incidencia del CEE es inversamente proporcional al nivel socioeconómico, siendo mucho más frecuente en áreas geográficas desfavorecidas. Las dietas pobres en verdura fresca y frutas (a través de un déficit de riboflavina y vitamina A) y la presencia de aflatoxinas o nitrosaminas en determinados alimentos son también factores de riesgo.

Esófago de Barrett: el esófago de Barrett (EB) se define como el reemplazo del epitelio escamoso de la porción distal del esófago por epitelio columnar, de cualquier longitud, sospechado por visión endoscópica y corroborado por el estudio histopatológico con el reporte de metaplasia intestinal (18). La importancia de esta lesión radica en ser una condición premaligna, con potencial para desarrollar adenocarcinoma del esófago (AcE). El esófago de Barrett es el único precursor del adenocarcinoma del esófago (AcE) reconocido en la actualidad. El EB es una metaplasia precancerosa del esófago que es más común en pacientes con síntomas de reflujo crónico, aunque también ocurre en pacientes sin reflujo gastroesofágico sintomático. Otros factores de riesgo incluyen el tabaquismo, el

sexo masculino, la obesidad, la raza blanca, hernia hiatal, y una mayor edad (> 50 años). Aunque el EB es un factor de riesgo para el AcE, su manejo y la necesidad de escrutinio o vigilancia endoscópica son aún temas de debate. La mayor prevalencia de EB se alcanza a los 40 años de edad, por lo que ésta puede ser la media de edad para desarrollarlo, y ya que la media de edad para diagnóstico son los 60 años, es altamente posible que en la mayoría de los casos, la entidad curse irreconocible muchos años antes de hacer el diagnóstico. La prevalencia del EB en la población general se desconoce con exactitud, esto se debe principalmente a que un porcentaje importante de los sujetos portadores permanece asintomático y por ello no son sometidos a un procedimiento endoscópico diagnóstico. Un estudio en Suecia reporta una prevalencia de 1.6% en una muestra de 3,000 individuos de la población general seleccionados al azar (19). En el caso de sujetos que presentan síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), la prevalencia reportada varía de 3 a 15% (20) (21). El marcador actual de malignidad incipiente en el EB es la displasia, definida como la proliferación neoplásica dentro de glándulas epiteliales sin afectar a la membrana basal. Esta progresión neoplásica se desarrolla a través de una secuencia de varios pasos que van de la metaplasia intestinal a la displasia de bajo grado (DBG), a displasia de alto grado (DAG) hasta llegar finalmente al adenocarcinoma (22) (23).

La incidencia anual de progresión a cáncer de esófago es de 0.12% a 0.33% y es más común en pacientes con displasia de alto grado y con EB de segmento largo. La endoscopia de escrutinio se debe considerar para los pacientes con múltiples factores de riesgo, y los que presentan lesiones visibles y/o displasia de alto grado deben someterse a una resección endoscópica de la mucosa (REM) u otros procedimientos endoscópicos de ablación, para eliminar las lesiones como la radiofrecuencia (ARF). Aunque la relación costo-eficacia es cuestionable, los pacientes con EB sin displasia deben continuar bajo un protocolo de vigilancia endoscópica. Los que tienen displasia de bajo grado se deben vigilar y en algunos con otros factores de riesgo para AcE se recomienda erradicar con terapia endoscópica de ablación. Aunque no hay evidencia científica de que los tratamientos médicos o quirúrgi-

cos para reducir RGE tengan alguna utilidad para evitar la progresión neoplásica, los inhibidores de la bomba de protones (IBP) deben emplearse para controlar los síntomas de reflujo gastroesofágico.

La mayoría, si no es que todos los AcE, surgen de un EB, que confiere 30-50 veces mayor riesgo de AcE que el de la población general. La incidencia de AcE en EB va de 01:52 a 1:441 pacientes/años de seguimiento y al utilizar la información compilada, el riesgo de cáncer en el EB es de 1% por año. Hubo discusión acerca de si el riesgo de cáncer en EB

se había sobreestimado, sin embargo, está claro ahora que muchos supuestos casos de EB de los estudios iniciales eran en realidad hernias hiatales o casos de metaplasia gástrica sin riesgo incrementado de AcE. La realidad actual es que existen pocas dudas acerca del incremento en la incidencia de AcE, así como de EB en las últimas dos décadas en la población occidental.

El autor declara no tener conflicto de intereses y no haber recibido financiamiento alguno para la elaboración del presente trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Villalobos Pérez JJ, Bourlon MT, Loaeza del Castillo A. Variaciones en la frecuencia de cáncer del aparato digestivo en el transcurso de 35 años en cuatro instituciones de la Ciudad de México de distinto nivel socioeconómico. *Gaceta médica de México* 2014; 150: 49-57.
2. Daly JM, Fry WA, Little AG, Winchester DP, McKee RF, Stewart AK et al. Esophageal cancer: results of a American College of Surgeons Patient Care Evaluation Study. *J Am Coll Surg* 2000; 190: 562-72.
3. Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 2241-52.
4. Cook MB, Kamangar F, Whiteman DC, y cols. Cigarette smoking and adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction: a pooled analysis from the International BEACON Consortium. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 1344-1353.
5. Freedman ND, Murray LJ, Kamangar F y cols. Alcohol intake and risk of oesophageal adenocarcinoma: a pooled analysis from the BEACON Consortium. *Gut* 2011; 60: 1029-1037.
6. Hoyo C, Cook MB, Kamangar F et al. Body mass index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: a pooled analysis from the International BEACON Consortium. *Int J Epidemiol* 2012; 41: 1706-1718.
7. Garcia JM, Splenser AE, Kramer J y cols. Circulating inflammatory cytokines and adipokines are associated with Barrett's esophagus: a case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 229-238.
8. Drahos J, Ricker W, Parsons R y cols. Metabolic syndrome increases risk of Barrett esophagus in the absence of gastroesophageal reflux: an analysis of SEER-Medicare data. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 282-288.
9. Lindkvist B, Johansen D, Stocks T y cols. Metabolic risk factors for esophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma: a prospective study of 580,000 subjects within the Me-Can project. *BMC Cancer* 2014; 14: 103.
10. Vaezi MF, Pandolfino JE, Vela MF. ACG clinical guideline: Diagnosis and management of achalasia. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108: 1238-1249.
11. Evans JA, Early DS, Fukami N y cols. ASGE Guideline: The role of endoscopy in Barrett's esophagus and other premalignant conditions of the esophagus. *Gastrointest Endosc*. 2012; 76: 1087-94.
12. Grajales-Figueroa G, Téllez-Ávila FI y Barreto-Zúñiga R. Escrutinio y seguimiento de lesiones premalignas del tubo digestivo superior. *Endoscopia* 2013; 3: 123-132.
13. Ellis A, Field JK, Field AE y cols. Tylosis associated with carcinoma of the oesophagus and oral leukoplakia in a large Liverpool family: a review of six generations. *Eur J Cancer B Oral Oncol*. 1994; 30B: 102-12.
14. Brooke MA, Etheridge SL, Kaplan N y cols. iRHOM2-dependent regulation of ADAM17 in cutaneous disease and epidermal barrier function. *Hum Mol Genet*. 2014; 23: 4064-76.
15. Novacek G. Plummer-Vinson syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2006, 1:36 doi:10.1186/1750-1172-1-36.
16. Larsson LG, Sandstrom A, Westling P. Relationship of Plummer-Vinson disease to cancer of the upper alimentary tract in Sweden. *Cancer Res*. 1975; 35(11 pt 2): 3308-16.
17. Rashid Z, Kumar A, Komar M. Plummer-Vinson syndrome and postcricoid carcinoma: late complications of unrecognized celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94(7): 1991.
18. Uscanga-Domínguez LF, Tamayo-de la-Cuesta JL, Esquivel-Ayanegui F y cols. Guía de diagnóstico y tratamiento del esófago de Barrett. *Rev Gastroenterol Mex* 2010; 75: 112-114.
19. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T y cols. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology* 2005; 129:1825-31.
20. Cameron AJ. Epidemiology of columnar-lined esophagus and adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin of North Am*. 1997; 26:487-94.
21. Hirota WK, Loughney TM, Lazas DJ y cols. Specialized intestinal metaplasia, dysplasia, and cancer of the esophagus and esophagogastric junction: prevalence and clinical data. *Gastroenterology* 1999; 116:277-85.
22. Haggitt RC. Barrett's esophagus, dysplasia, and adenocarcinoma. *Hum Pathol*. 1994 Oct; 25(10):982-93.
23. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y y cols. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut*. 2000 Aug; 47(2):251-5.

Esófago de Barrett: ¿Observar, operar, resecar o quemar?

Dr. Humberto Hurtado Andrade
Dr. Alberto Manuel González Chávez
Hospital Español de México
Ciudad de México, México

Desde que la enfermedad conocida como esófago de Barrett (EB) fue descrita por primera vez en 1950 (1), su definición se ha modificado en varias ocasiones y su incidencia real en la población general y el riesgo de progresión a cáncer siguen siendo temas de polémica. Actualmente, se le define como cualquier extensión de epitelio columnar metaplásico que predispone al desarrollo de cáncer y reemplaza al epitelio escamoso estratificado que cubre normalmente el esófago distal. Asimismo, la sospecha endoscópica debe tener la confirmación histológica y debido a que la presencia de metaplasia intestinal (con células caliciformes) predispone al desarrollo de cáncer, se requiere su presencia para el diagnóstico (figura 1).

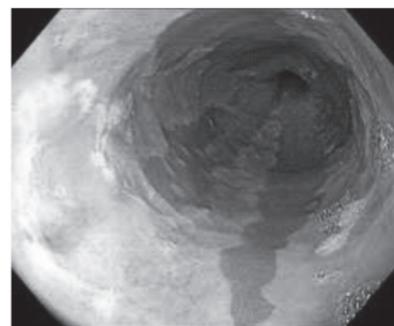
Al parecer, en los primeros estudios sobre EB había la tendencia a sobreestimar el riesgo de cáncer de esófago, pero en estudios más recientes y metanálisis grandes se ha estimado un riesgo de 0.5% por año. En las últimas tres décadas, la incidencia de adenocarcinoma del esófago ha aumentado con mayor rapidez que cualquier otro cáncer en Estados Unidos y en Europa Occidental (2, 3) de modo que se considera que en EB el riesgo aumenta más de 40 veces en comparación con la población general (4). A pesar de los avances en las diversas modalidades de tratamiento, la supervivencia a cinco años es menor de 15% (5).

En esta revisión nos referiremos a las principales estrategias de seguimiento y tratamiento del EB bajo los subtítulos de observación, cirugía y tratamientos endoscópicos (resección mucosa y ablación sin resección mucosa).

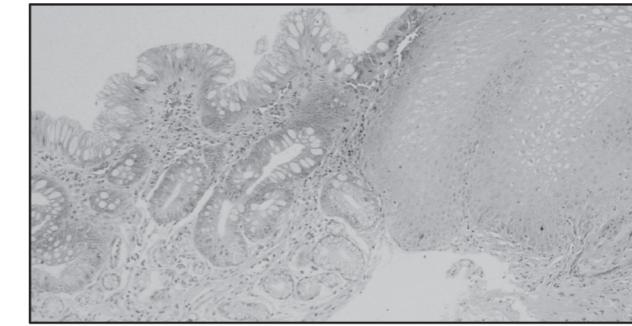
OBSERVACIÓN

En los pacientes con EB con síntomas de ERGE, pero que no tienen cambios displásicos o neoplasia temprana o invasora, el tratamiento está dirigido al control del reflujo, más a menudo con inhibidores de bomba de protones (IBP), pero tomando en cuenta que los pacientes con EB tienen un riesgo mayor de cáncer, pueden requerir de otras medidas terapéuticas (6) y observarse con las siguientes consideraciones: 1) someterse a exámenes endoscópicos cuidadosos y biopsias de acuerdo con protocolos para descartar displasia o neoplasia temprana; 2) recibir tratamiento agresivo para prevenir el daño de la mucosa por el reflujo; y 3) ser incluidos en un programa de vigilancia endoscópica e histológica para detección oportuna de progresión de la enfermedad.

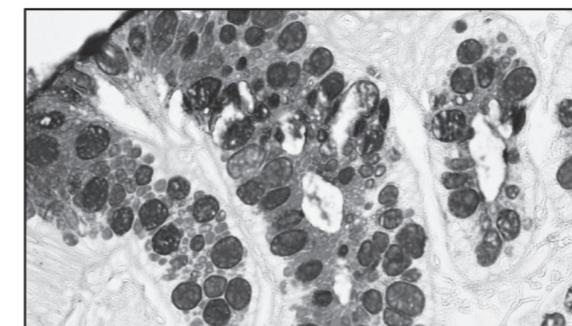
De este modo, el método de observación con un tratamiento ideal del EB sería controlar los síntomas del reflujo, lograr la curación de la lesión mucosa, inducir la regresión del epitelio de Barrett a una mucosa escamosa normal y evitar la progresión del EB a carcinoma temprano, todo esto con pocos efectos colaterales. Sin embargo, el tratamiento médico en pacientes con EB tiene limitaciones. Se ha demostrado que los pacientes con ERGE y EB comparados con los que tienen ERGE sin EB, tienen mayores cantidades de reflujo biliar y ácido y una mayor prevalencia de esfínter esofágico inferior incompetente, hernias hiatales, y alteraciones de la motilidad esofágica (7). Por otra parte, el control de los síntomas de reflujo en pacientes sin EB no es equivalente al control del pH intragástrico o de la exposición del esófago al ácido (8). Mikes (9)



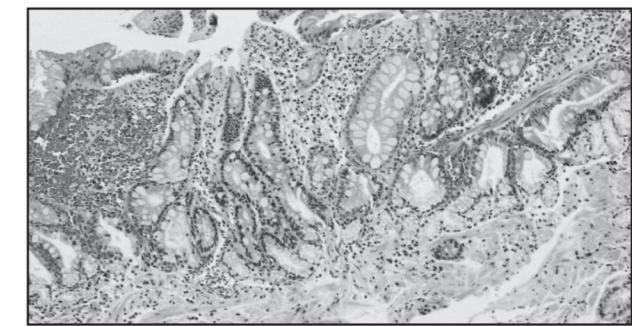
A



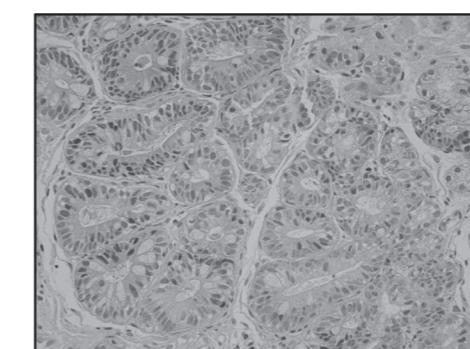
B



C



D



E

Figura 1.

A: Imagen endoscópica de esófago de Barrett largo (Cortesía del Dr. Xavier Díaz González Briones. Centro Médico Coyoacán).

B: Epitelio esofágico plano estratificado a la derecha, en transición con epitelio columnar, con abundantes células caliciformes a la izquierda correspondiente a esófago de Barrett.

C: Tinción de PAS/Azul/Alciano. Esófago de Barrett con múltiples células con secreción de mucina azul alciano positiva.

D: Glándulas con células caliciformes abundantes, sin cambios de displasia y leve infiltrado inflamatorio en la lámina propia.

E: Esófago de Barrett con displasia de bajo grado, las glándulas presentan células caliciformes, los núcleos son alargados (en puro) y conservan la polaridad del epitelio, se observan escasas mitosis y核仁 evidentes. (Cortesía de los Dres. Alejandra Zárate Osorno y Diego Villaverde Rodríguez. Departamento de Patología, Hospital Español de México)

encontró que 50% de sus 50 pacientes con ERGE sin EB asintomáticos después de tratamiento con IBP tuvo niveles patológicos de exposición al ácido, a pesar de la mejoría de los síntomas. Además, con frecuencia no se cumple con el apego al tratamiento, además de que los medicamentos antisecretores no son efectivos para controlar el reflujo de productos biliopancreáticos y otras substancias no ácidas como la pepsina, que pueden contribuir a la progresión de las lesiones mucosas del esófago (10).

Las biopsias tomadas por endoscopia pueden clasificarse en negativas para displasia, indefinidas para displasia, displasia de bajo grado, displasia de alto grado, carcinoma intramuoso y carcinoma invasor (11, 12, 13). En los pacientes que no tienen displasia y que quedan en observación debe tenerse en cuenta que puede ocurrir la evolución de no displasia a displasia de bajo grado, displasia de alto grado y adenocarcinoma, por lo cual la observación debe incluir la vigilancia endoscópica e histológica. La American Gastroenterological Association (AGA) recomienda que los pacientes que no tienen displasia tengan vigilancia endoscópica cada 3 a 5 años, si hay displasia de bajo grado cada 6 a 12 meses y, si la displasia es de alto grado, cada tres meses si no se ha dado un tratamiento de erradicación (14). Se recomienda también el apego a protocolos de vigilancia endoscópica de la siguiente manera: tomar biopsias de los cuatro cuadrantes cada 2 cm, tomar muestras de biopsias específicas de cualquier irregularidad de la mucosa y tomar biopsias de los cuatro cuadrantes cada centímetro en pacientes con displasia sospechosa o conocida. Cuando no se identifica displasia después de dos endoscopias consecutivas en 6 a 12 meses, repetir los estudios a los 3 a 5 años, pero si se llega a identificar displasia de grado indeterminado, aumentar el tratamiento antisecretor para curar la inflamación esofágica y repetir entonces las biopsias. Si se llega a encontrar displasia de bajo grado, se recomienda hacer un control endoscópico después de 6 a 12 meses y posteriormente una endoscopia anual hasta que se confirme la ausencia de displasia en dos controles anuales consecutivos, aunque puede también considerarse la erradicación endoscópica, ya que aunque la ablación es costosa, puede ser tomada en cuenta si evita la necesidad de vigilancia en-

doscópica e histológica en la estrategia de sólo observación. En los casos de EB con displasia de bajo grado, el riesgo de adenocarcinoma de esófago es algo mayor que cuando no hay displasia. De Jonge (15) ha encontrado una tasa de progresión de displasia de bajo grado a adenocarcinoma de 0.77% por año y, en un metanálisis reciente, Thomas encontró cifras similares de progresión en estudios de pacientes en programas de seguimiento: 0.7% por año en el Reino Unido, 0.7% por año en Estados Unidos de Norteamérica y 0.8% por año en Europa (16).

CIRUGÍA

El tratamiento del EB se enfoca principalmente al control del reflujo, más comúnmente con medicamentos antisecretores para suprimir la producción de ácido gástrico. Sin embargo, en los pacientes con EB con displasia o neoplasia esofágica temprana, los tratamientos endoscópicos con resección o ablación de la mucosa patológica ya mencionados han sido las mejores opciones. En estos casos se requieren medidas adyuvantes médicas o tratamiento quirúrgico antirreflujo.

La cirugía antirreflujo es una alternativa segura y efectiva y es una opción que debe tenerse en cuenta en todos los pacientes en los que se quiere controlar la ERGE y sólo en casos muy seleccionados tales como los que tienen trastornos de la motilidad muy avanzados, estenosis de difícil manejo, EB largo con displasia de alto grado o adenocarcinoma intramuoso, debe considerarse la esofagectomía.

En cuanto a las indicaciones de cirugía por ERGE, Huerta-Iga y cols. (17) las describieron en la publicación del Consejo Mexicano de Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico. Parte II, señalando que ellas son el diagnóstico objetivo de ERGE y alguna de las siguientes: 1) pacientes que decidan tratamiento quirúrgico, aunque tengan buena respuesta a tratamiento con medicamentos; 2) pacientes jóvenes o con expectativa de vida mayor de 10 años; 3) pacientes con regurgitación no controlada con la supresión de ácido; 4) pacientes con síntomas asociados a reflujo no ácido; 5) pacientes con hernia hiatal grande ($>5\text{cm}$), y 6) pacientes con neumonía por aspiración. Pero si bien es cierto que estas indicaciones son aceptadas para la ERGE, en el

caso del EB las indicaciones han sido más polémicas. La coexistencia de EB con síntomas de RGE es considerada por muchos autores como una indicación clara de cirugía antirreflujo (18), sin embargo, la presencia de EB asintomático es de mayor controversia.

Los pacientes con EB en tratamiento médico pueden estar asintomáticos por tener un umbral esofágico al dolor más alto (19), por tanto, el tratamiento debe buscar también garantizar la eliminación de cualquier tipo de reflujo al esófago. Por consiguiente, la cirugía antirreflujo debe considerarse si es que hay una presión baja del EEI (20), esofagitis grave o hernia hiatal (21). La funduplicatura controla de manera más efectiva que el tratamiento médico, el reflujo ácido y el no ácido, aun con omperazol a dosis de 20 mg dos veces al día (22). El reflujo duodenogástrico es mayor en pacientes con EB y este tipo de reflujo se asocia con un riesgo mayor de adenocarcinoma (23). Por otra parte, los pacientes con EB largo (24) y los pacientes con hernia hiatal (25, 26) progresan más a menudo a displasia y a adenocarcinoma. Finalmente, debe considerarse la cirugía en pacientes jóvenes con EB debido a que la probabilidad de desarrollo de carcinoma de Barrett aumenta con la edad.

Cirugía antirreflujo en esófago de Barrett

A partir de que Rudolph Nissen realizó la primera gastroplicatura abierta descrita en 1956 (27), se describió una gran cantidad de operaciones para tratar la ERGE y el EB. Una de las más sobresalientes fue la funduplicatura laparoscópica, hecha por primera vez por Dallemane en 1991 (28, 29). La funduplicatura laparoscópica ha venido a ser el estándar de oro para el manejo quirúrgico de la ERGE y el EB debido a su baja morbilidad, recuperación rápida, mejor cosmética y mejor satisfacción del paciente en comparación con la cirugía abierta, aunque esta última sigue teniendo algunas indicaciones.

La técnica para realizar la funduplicatura ha evolucionado a lo largo del tiempo. La operación que describió originalmente Nissen era una funduplicatura larga, de 6 cm de longitud, la cual se asoció a una frecuencia elevada de disfagia. La técnica moderna de la funduplicatura de Nissen consiste en la sección de los vasos cortos de la parte alta de la curvatura mayor del estómago (lo cual no se hace en

la operación de Nissen-Rossetti con la cual la eficiencia es igual, pero con menor riesgo de lesiones esplénicas y de síndrome de atrapamiento de gas) (30), confección de un manguito corto, de 1.5 a 2 cm, no apretado, hecho sobre una sonda endoesofágica (aunque algunos autores no lo consideran necesario), lo cual da excelentes resultados en el control del reflujo y una frecuencia baja de disfagia, la cual, si se presenta, cede en unas semanas (31, 32).

Cuando el paciente tiene una disminución importante de la motilidad esofágica, se recomienda hacer una funduplicatura parcial tipo Toupet para evitar la disfagia postoperatoria persistente; sin embargo, la eficacia de una funduplicatura parcial en un paciente con EB puede no ser adecuada (33, 34). Otras técnicas usadas con menos frecuencia son la gastrectomía subtotal o casi total con gastroyeyunoanastomosis en Y de Roux, o la operación de switch duodenal con desviación biliopancreática distal, las cuales tienen morbimortalidad más elevada.

Cabe mencionar que la cirugía antirreflujo es segura y tiene baja morbilidad y mortalidad. En un estudio reciente del American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program, al examinar más de 7,500 operaciones antirreflujo laparoscópicas en Estados Unidos de Norteamérica, se encontró que la mortalidad a 30 días fue de sólo 0.3% y la morbilidad de 3.8% y, como era de esperarse, la mortalidad aumentó con la edad, pero fue de sólo 0.8% en pacientes mayores de 70 años (35).

El éxito de la cirugía antirreflujo debe evaluarse por el control de los síntomas, el control de la acidez esofágica, la prevención de displasia o neoplasia, la regresión de la metaplasia o de la displasia y la evolución después de cirugía por neoplasia temprana.

Control de los síntomas

El control sintomático de los pacientes operados con funduplicatura por EB es similar al obtenido en ERGE, especialmente la pirosis y las regurgitaciones ácidas. En una cohorte de 85 pacientes operados de funduplicatura y seguidos en promedio 5 años, 77% se consideraba a sí mismo curado y, 22% más tuvo mejoría significativa de los síntomas (36). En

otro estudio, Morrow y cols. (37) observaron que de 215 pacientes con seguimiento promedio de 8 años después de cirugía antirreflujo, 86% tuvo control de la pirosis y las regurgitaciones. Por los resultados de estos estudios se puede concluir que la cirugía antirreflujo laparoscópica da excelentes resultados en el control de los síntomas por RGE en los pacientes con esófago de Barrett.

Control de la acidez esofágica (pHmetría postoperatoria)

Como consecuencia de que los pacientes con EB tienen una ERGE de larga evolución y grave, el control de la acidez esofágica puede de no ser tan eficiente como en los pacientes con ERGE sin EB. Oelschlager y cols. (38) encontraron en un estudio de 53 pacientes con pHmetría pre y postoperatoria y con un seguimiento promedio de 40 meses después de cirugía antirreflujo, una reducción significativa en la acidez del esófago distal, medida por el tiempo de pH menor de 4 (27.9% vs. 4.0%; p<0.001); sin embargo, se encontró una exposición al ácido anormal en el esófago distal en 14 de los 53 pacientes (26%), de tal modo que aunque se observa excelente control de la acidez esofágica en la mayoría de los pacientes con EB, es conveniente monitorearlos después de cirugía.

Control de los cambios histológicos mucosos

La evolución del tejido metaplásico después de cirugía en los pacientes con EB puede ser el dato más importante por evaluar, debido a que 20% a 25% de ellos pueden sufrir reflujo recurrente, con riesgo de progresión de la metaplasia. En un estudio de 77 pacientes consecutivos con EB intervenidos quirúrgicamente, se observó regresión histológica en 28 de ellos (36%) y en 8 hubo progresión en un seguimiento promedio de 50 meses (39). La cohorte incluyó 17 de 25 pacientes con displasia de bajo grado que tuvieron regresión a EB sin displasia y 11 pacientes con EB sin displasia que no tuvieron metaplasia intestinal en el seguimiento. De los 8 pacientes que tuvieron progresión, 3 viraron de EB sin displasia a displasia de bajo grado, 5 de displasia de bajo grado a displasia de alto grado y ninguno desarrolló cáncer. Los autores observaron también que fue más frecuente la regresión histológica en EB corto que en EB largo (58% vs. 28%; p<0.0016), con un tiem-

po promedio para la regresión de 18.5 meses y la progresión histológica ocurrió sólo en pacientes con EB largo.

En otro estudio (38), de 109 pacientes que fueron sometidos a cirugía antirreflujo, se estudiaron 90 que tuvieron seguimiento endoscópico. Treinta (33%) tuvieron regresión completa del EB en un promedio de 30 meses y sólo 3 (3.3%) tuvieron progresión. La regresión ocurrió sólo en pacientes con EB corto (30 de 54, 55%) y en ninguno con EB largo. La progresión se observó sólo en un paciente con displasia indefinida en el preoperatorio, que desarrolló displasia de bajo grado, y en dos pacientes con EB con displasia de bajo grado, que desarrollaron displasia de alto grado (a los cuatro años) y adenocarcinoma esofágico (a los 10 meses).

En cuanto a los efectos histológicos del tratamiento quirúrgico en comparación con el médico, Atwood y cols. (40), en el análisis de un subgrupo de pacientes del estudio LOTUS –un estudio europeo multicéntrico y aleatorizado controlado–, compararon la cirugía laparoscópica con dosis escaladas de esomeprazol. De los 554 pacientes incluidos en el estudio, 60 tenían EB sin displasia. Todos tuvieron pHmetría basal y a los 6 meses. Los pacientes con EB tratados con cirugía tuvieron una disminución significativa en la exposición esofágica al ácido, en comparación con los tratados médicamente (mediana de porcentaje de tiempo de exposición, 13.2% a 0.4% vs. 7.4% a 4.9%; p=0.002). A pesar de las diferencias en las pruebas de pH, la evolución sintomática a 3 años fue similar y las fallas fueron poco frecuentes en ambas formas de tratamiento. En el estudio de Parrilla y cols. (41), 101 pacientes fueron aleatorizados a funduplicatura de Nissen abierta (n= 58) o tratamiento con IBP dos veces al día (n= 43) y seguidos anualmente. El seguimiento fue de cinco años y 91% de los pacientes de cada grupo tuvo control sintomático bueno a excelente. La cirugía fue más efectiva que el tratamiento médico en el control de la exposición a ácido y a bilis y no hubo diferencia significativa en la evolución histológica entre ambos grupos. No hubo casos de desaparición del EB en ninguno de los dos grupos y, en el brazo médico, dos pacientes tuvieron regresión de displasia de bajo grado a no displasia, pero 8 (20%) desarrollaron displasia,

incluyendo uno con displasia de alto grado y uno con adenocarcinoma esofágico. En el brazo quirúrgico, cinco pacientes tuvieron regresión de displasia de bajo grado, pero tres (6%) tuvieron progresión durante el seguimiento, incluyendo uno a displasia de alto grado y uno a adenocarcinoma.

Dos metanálisis han analizado el impacto del tratamiento médico y el quirúrgico sobre el desarrollo de adenocarcinoma en pacientes con EB. Chang y cols. (42) revisaron 25 artículos que tenían por lo menos un año de seguimiento endoscópico. El estudio incluyó 996 pacientes tratados con cirugías antirreflujo y 700 con tratamiento médico y seguidos por 3,711 y 2,939 pacientes-año. La incidencia de adenocarcinoma fue significativamente menor en los pacientes tratados con cirugía (2.8 vs. 6.3 casos por 1000 pacientes-año; p= 0.034). Sin embargo, los autores encontraron que estos resultados fueron influenciados por las series de casos no controlados, lo cual sugiere un sesgo. Cuando se consideraron sólo los estudios controlados ya no hubo diferencia significativa entre el tratamiento quirúrgico y el médico (4.8 vs. 6.5 casos por 1,000 pacientes-año; p= 0.32). Los autores investigaron también el riesgo de regresión y de progresión del EB; la probabilidad de regresión fue mayor en el grupo quirúrgico (15.4% vs. 1.9%; p= 0.004) y cuando el análisis se limitó a los estudios controlados, la probabilidad de regresión fue significativamente mayor en los pacientes quirúrgicos (6.4% vs. 0.5%; p= 0.024). La probabilidad de progresión de la enfermedad fue similar en ambos grupos (2.9% vs. 6.8%; p= 0.054). Así, los autores concluyeron que mientras que los datos sugieren que la cirugía antirreflujo promueve la regresión del EB mejor que el tratamiento médico, la cirugía antirreflujo no es mejor para prevenir el desarrollo de adenocarcinoma esofágico.

El otro metanálisis, realizado por Corey y cols. (43), dio resultados similares en relación con el riesgo de cáncer de esófago. En este estudio se revisaron 34 publicaciones, con un acúmulo de 4,678 pacientes-año en pacientes quirúrgicos y 4,906 pacientes-año de seguimiento en pacientes tratados médica mente. La incidencia de adenocarcinoma fue similar en ambos grupos (3.8 vs. 5.3 cánceres por 1,000 pacientes-año; p= 0.029, respec-

tivamente). Los autores concluyeron que la incidencia de adenocarcinoma de esófago en pacientes con EB fue bajo y que la cirugía no previene el desarrollo de cáncer mejor que el tratamiento médico.

Ambos metanálisis concluyeron que la cirugía antirreflujo no debe recomendarse como tratamiento antineoplásico.

Evolución del esófago de Barrett con neoplasia temprana después de tratamiento

El cáncer de esófago es un padecimiento altamente letal. La American Cancer Society informó una sobrevida a cinco años de solamente 17% en pacientes con carcinoma de esófago en 2014 (44). Esta neoplasia usualmente es asintomática en las etapas tempranas y, como consecuencia, la mayoría de los pacientes sintomáticos se presentan en etapas avanzadas de la enfermedad, a menudo incurables. Por fortuna, la vigilancia endoscópica ha hecho que en muchos pacientes la neoplasia se detecte en fases tempranas, con expectativas de tratamiento curativo. La introducción de nuevas tecnologías endoscópicas que han mejorado el tratamiento de estas neoplasias ha dado lugar a cambios importantes en el tratamiento de las neoplasias tempranas en EB, y aunque hace sólo algunos años el tratamiento recomendado para los casos de EB con displasia de alto grado o carcinoma intramucoso era la esofagectomía, el tratamiento ha cambiado ahora, de tal manera que la mayoría de los pacientes se tratan con técnicas endoscópicas y, así, muchos pacientes que anteriormente hubieran sido referidos para cirugía no tienen que someterse a una resección esofágica.

Esofagectomía por neoplasia esofágica temprana

Si bien es cierto que la esofagectomía ha sido desplazada en años recientes por los métodos endoscópicos de resección mucosa o de ablación, con alguna frecuencia es difícil para el médico tratante decidir qué tipo de tratamiento seguir en una neoplasia temprana. Los fundamentos de la esofagectomía en casos de EB con displasia de alto grado se han basado en dos observaciones: 1) que el carcinoma invasor se ha encontrado en una proporción significativa de piezas de esofagectomía en pacientes en los que se ha hecho resección por displasia de alto grado, siendo

de aproximadamente 36% en grandes series quirúrgicas (45), y 2) que el cáncer invasor se puede desarrollar en el EB con displasia a corto o largo plazos si se deja el esófago *in situ*. Sin embargo, si bien es cierto que la esofagectomía puede ser curativa, deben valorarse su morbilidad, mortalidad, tiempo de recuperación y afección de la calidad de vida (46).

La esofagectomía es una operación con morbilidad y mortalidad considerables. Bailey y cols. (47), en una revisión de esofagectomías realizadas en los hospitales Veterans Administration de Estados Unidos de 1991 a 2000, encontraron que la mortalidad postoperatoria a 30 días fue de 9.8% en 1,777 esofagectomías en 109 hospitales. De manera similar, Connors y cols. (48) estudiaron 17,395 pacientes de 1999 a 2003 de la Nationwide Inpatient Sample, encontrando una mortalidad de la esofagectomía de 8.7%. Sin embargo, en centros de Europa y de Estados Unidos la mortalidad actual es de 2% a 5% (49, 50).

De importancia también es el papel de la esofagectomía en neoplasias tempranas. En una revisión de 22 estudios sobre esofagectomía por displasia de alto grado en 530 pacientes operados de 1987 a 2007, se encontró una mortalidad perioperatoria de 0.94% (51). Afortunadamente, la morbilidad y mortalidad asociadas con la esofagectomía han disminuido en los últimos años, pero en las neoplasias esofágicas tempranas, incluyendo EB con displasia de alto grado y el cáncer intramucoso, el tratamiento endoscópico parece ser el más adecuado en la mayoría de los casos.

Sin embargo, la esofagectomía sigue ocupando un lugar importante en casos especiales (52): 1) características del tumor con riesgo de metástasis ganglionares (tumores grandes o poco diferenciados, invasión linfovascular, márgenes positivos de la biopsia tomada por resección endoscópica o invasión más allá de la muscularis mucosa); 2) preferencia de cirugía por el paciente o falta de apego a tratamientos endoscópicos repetitivos y prolongados o a vigilancia subsecuente; 3) erradicación por ablación difícil, tales como segmentos ultralargos de EB, esófago difusamente nodular con displasia de alto grado, cáncer intramucoso multinodular o tumores

intramucosos grandes; 4) falla de tratamiento por ablación; 5) esófago con daño avanzado (estenosis de manejo difícil o trastornos de motilidad muy avanzados).

TRATAMIENTOS ENDOSCÓPICOS

Antes de considerar cuál es la mejor opción de tratamiento endoscópico, sin resección o ablación sin obtención de tejido, debe tenerse en cuenta que deben aplicarse las mejores técnicas endoscópicas, de toma de biopsias y de estudio histológico para tener un diagnóstico lo más seguro posible. Tradicionalmente, la detección de displasia se basa en un protocolo de toma de biopsias de los cuatro cuadrantes, tomadas cada 1 a 2 cm en el segmento de EB (protocolo Seattle) (53) con lo cual aumenta la detección de lesiones neoplásicas tempranas en comparación con biopsias tomadas al azar (54, 55), pero este protocolo tiene los inconvenientes de que consume tiempo, es costoso e implica error de muestreo, ya que sólo toma una pequeña fracción de la mucosa de Barrett.

Es así que para mejorar la seguridad del diagnóstico, recientemente se han desarrollado y probado nuevas técnicas de imagen endoscópica. Éstas son la endoscopia de luz blanca de alta resolución, la cromoendoscopia e imagen de banda estrecha, la endomicroscopía láser confocal, la autofluorescencia, la espectroscopía y la tomografía de coherencia óptica y, cuando en las biopsias se encuentra displasia, deben ser revisadas por otro patólogo experto en esófago.

Resección mucosa endoscópica

Este método permite una evaluación segura de la profundidad y de los márgenes de resección lateral y también da información sobre la presencia de lesión submucosa. Las muestras tomadas con esta técnica permiten al patólogo establecer diagnósticos seguros y etapificar los tumores. La etapificación del tumor con dicha técnica puede modificar los diagnósticos por biopsia previos hasta en 48% de los casos (56, 57), lo cual puede cambiar el manejo de estos pacientes, ya que algunos no deberán seguir con tratamiento endoscópico por haber invasión submucosa.

La frecuencia de complicaciones con la resección mucosa endoscópica focal es baja,

la hemorragia se ha informado en 0.6% a 11% de los casos, generalmente es leve y es mayor cuando se resecan segmentos largos de mucosa (58, 60). La resección focal se ha asociado también con una alta tasa de lesiones sincrónicas, metacrónicas y recurrentes en la mucosa de Barrett residual, que puede ser de más de 30% después de tres años (61, 62).

Erradicación completa de Barrett por resección mucosa endoscópica (ECB-RME)

La ECB-RME, también conocida como resección mucosa endoscópica circunferencial, implica resear el segmento de EB completo después de la ablación de las lesiones visibles con displasia de alto grado o de cáncer intramucoso. Esto minimiza el riesgo de desarrollo potencial de lesiones sincrónicas o metacrónicas (63). Su principal limitante es la alta incidencia de estenosis sintomáticas, que llegan a ser de 50% y que están en relación con la longitud del segmento resecado y con el número de procedimientos realizados (64, 65). Idealmente el procedimiento debe aplicarse en menos de dos tercios de la circunferencia del esófago para evitar una estenosis, pero si ésta ocurre, generalmente puede tratarse con dilataciones (1).

La ECB-RME permite la eliminación completa de toda la mucosa en riesgo de progresión a malignidad y puede también reducir el riesgo de glándulas profundas de la mucosa de Barrett por debajo del epitelio neoescamoso, en comparación con las técnicas ablativas.

Algunos estudios han demostrado que la displasia de alto grado y los tumores T1m pueden erradicarse hasta en 80% a 100% de los casos y la metaplasia puede eliminarse en más de 75% de los pacientes (67). La supervivencia después de resección endoscópica es similar a la observada con tratamiento quirúrgico, pero con menos morbilidad (68, 69). Sin embargo, los procedimientos endoscópicos tienen una mayor recurrencia de displasia de alto grado, aunque si esto ocurre, puede tratarse endoscópicamente. Cabe señalar que en los pacientes con EB sin displasia no es recomendable la erradicación endoscópica, debido al bajo riesgo de progresión a adenocarcinoma esofágico y por los efectos colaterales.

Métodos ablativos sin obtención de tejido

El fundamento de los métodos de ablación para el tratamiento del EB es la presencia de alteraciones moleculares en el epitelio de Barrett después de la resección focal de lesiones neoplásicas y el riesgo del desarrollo de lesiones metacrónicas o sincrónicas, por lo cual es necesaria la eliminación de todo el segmento de Barrett. Cuando no se detectan lesiones macroscópicas con endoscopia de luz blanca de alta resolución, los métodos ablativos pueden ser la primera elección de tratamiento para la displasia de alto grado.

Después de la ablación endoscópica pueden aparecer glándulas profundas, por debajo del epitelio escamoso. El significado de estas glándulas ocultas no se conoce del todo, pero se ha observado el desarrollo de adenocarcinoma debajo del epitelio escamoso.

Ablación por radiofrecuencia (ARF)

En esta técnica se emplea un electrodo para liberar energía de alta frecuencia a la capa superficial del esófago en un periodo de tiempo corto, en un campo circunferencial o en áreas focales del epitelio residual de Barrett (70). En el estudio AIM II que incluyó pacientes con EB sin displasia, la erradicación completa de la metaplasia intestinal se logró en 98.4% y 92% de los casos a 2.5 y 5 años de seguimiento, respectivamente (71), y en un metanálisis reciente de 20 estudios, con más de 4,000 pacientes, la erradicación completa de la displasia se logró en 91% y la erradicación de la metaplasia intestinal en 78% de los enfermos, con 5% de estenosis (72). Sin embargo, los resultados no son tan buenos si la cicatriz de la resección endoscópica se regenera con epitelio de Barrett, si hay persistencia de esofagitis por refluo, o existe una neoplasia de larga evolución o un esófago estrecho (73, 74), de ahí la importancia de un seguimiento endoscópico cuidadoso después de una ablación satisfactoria con radiofrecuencia.

Finalmente, aunque se han informado tasas de recurrencia de metaplasia intestinal después de ablación con radiofrecuencia en pacientes sin displasia, sociedades como la AGA no recomiendan terapia de erradicación endoscópica en pacientes sin displasia.

Terapia fotodinámica (TFD)

Se basa en la formación de radicales de oxígeno y la subsiguiente muerte celular cuando una luz de una longitud de onda apropiada se proyecta a un tejido previamente expuesto a un agente fotosensibilizante, como el ácido 5 aminolevulínico, el cual puede administrarse por vía oral. La luz se libera al tejido a través de un endoscopio.

En un estudio multicéntrico aleatorizado, Overholt y cols. (75) observaron que la TFD más omeprazol, fue más efectiva que el omeprazol solo en la eliminación de la displasia de alto grado (77% vs. 39%) a cinco años de seguimiento y la progresión a cáncer fue también menor en el grupo de TFD (15% vs. 29%).

Su principal inconveniente son los eventos adversos, los cuales se han reportado hasta en 36% de los pacientes (76), así como la aparición de glándulas subescamosas que pueden tener potencial maligno, como ocurrió en 14% de los casos en una revisión sistemática (77). Debido a estas limitantes, la TFD ha caído en desuso en años recientes y diversos centros de referencia prefieren la resección mucosa endoscópica.

Crioterapia

Este método se basa en la aplicación de ciclos de nitrógeno líquido o de bióxido de carbono de expansión rápida, lo cual causa una congelación rápida y un deshielo lento que destruye los tejidos (78). Algunos estudios a corto plazo han encontrado seguridad y eficacia de la crioterapia (79, 80), sin embargo, ha sido poco empleada y se requieren estudios multicéntricos aleatorizados para determinar los resultados a largo plazo, así como estudios que la comparan con la ARF para definir su utilidad real.

Otras técnicas ablativas

La coagulación con argón plasma es una técnica que se ha empleado en EB sin displasia (81, 82), pero debido a altas tasas de recurrencia, la presencia de glándulas ocultas y un bajo beneficio del riesgo, la coagulación con argón plasma no se recomienda actualmente y se reserva como tratamiento local para áreas de metaplasia que han quedado después de otras técnicas ablativas. Otros tratamientos

como la electrocoagulación multipolar y las terapias con láser han sido remplazados por otras modalidades de ablación.

Terapéuticas endoscópicas combinadas

En los pacientes con displasia se ha recomendado un abordaje híbrido consistente en RME para las lesiones visibles y el remanente del epitelio tratarlo mediante ARF, con lo cual se obtienen buenas muestras para estudio histológico, pero con menos complicaciones.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Los pacientes en que se controlan los síntomas con tratamiento médico y no tienen displasia pueden quedar en observación, con exámenes endoscópicos periódicos y biopsias para descartar displasia o neoplasia temprana.

Actualmente, en los pacientes con displasia o carcinoma intramucoso los tratamientos endoscópicos han desplazado a la esofagectomía, aunque algunos casos seleccionados pueden ser tratados mejor con esofagectomía. La cirugía laparoscópica antirreflujo es una opción de tratamiento segura y efectiva para los pacientes con EB. La mayoría de los enfermos tiene control sintomático de larga duración, control de la exposición esofágica al ácido y a la bilis, pero algunos pueden tener recurrencia postoperatoria de la ERGE, otros tienen estabilización o regresión del epitelio metaplásico y otros más presentan progresión de las lesiones y no se ha demostrado que evite la aparición de adenocarcinoma.

En años recientes se ha publicado la efectividad de técnicas de resección o de ablación de la mucosa del EB con excelentes resultados para la erradicación de la displasia. Las técnicas endoscópicas más empleadas han sido la resección mucosa endoscópica, la erradicación completa de Barrett por resección mucosa (resección mucosa endoscópica circunferencial), la ablación por radiofrecuencia, la terapia fotodinámica, las terapéuticas endoscópicas combinadas, y otras, como la crioterapia, han sido menos empleadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barrett NR. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and "oesophagitis". Br J Surg 1950; 38:175-182.
2. Steevens J, Botterweck AA, Dirx MJ et al. Trends in incidence of oesophageal and stomach cancer subtypes in Europe. Eur J Gastroenterol Hepatol 2010; 22(6):669-678.
3. Cook MB, Chow WH, Devesa SS. Oesophageal cancer incidence in the United States by race, sex, and histologic type, 1977-2005. Br J Cancer 2009; 101 (5):855-9.
4. Bhat S, Coleman HG, Yousef T et al. Risk of malignant progression in Barrett's Esophagus patients: results from a large population-based study. J National Cancer Inst 2011; 103(13):1049-57.
5. Eloubeidi MA, Mason AC, Desmond RA et al. Temporal trends (1973-1997) in survival of patients with esophageal adenocarcinoma in the United States: a glimmer of hope? Am J Gastroenterol 2003; 98 (7):1627-33.
6. Spechler SJ, Souza RF. Barrett's esophagus. N Eng J Med 2014; 371(9):836-45.
7. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, et al. Hiatal hernia size, Barrett's length, and severity of acid reflux are all risk factors for esophageal adenocarcinoma. Am J Gastroenterol 2002; 97(8):1930-6.
8. Yeh RW, Gerson LB, Triadafilopoulos G. Efficacy of esomeprazole in controlling reflux symptoms, intraesophageal, and intragastric pH in patients with Barrett's esophagus. Dis Esophagus 2003; 16(3):193-8.
9. Mikes D, Gerson LB, Triadafilopoulos G. Complete elimination of reflux symptoms does not guarantee normalization of intraesophageal and intragastric pH in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD). Am J Gastroenterol 2004; 99(6):991-6.
10. Vela MF, Camacho-Lobato L, Srinivasan R et al. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and non acidgastroesophageal reflux: effect of omeprazole. Gastroenterology 2001; 120(7):1599-606.
11. Robert ME. Defining dysplasia in Barrett's esophagus. J Clin Gastroenterol 2003; 36:S19-25.
12. Guindi M, Riddel RH. Histology of Barrett's esophagus and dysplasia. Gastrointest Endosc Clin N Am 2003; 13:349-68.
13. Goldblum J R. Barrett's esophagus and Barrett's-related dysplasia. Mod Pathol 2003; 16:316-24.
14. Spechler SJ, Sharma P, Souza RF et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Barrett's Esophagus. Gastroenterology 2011; 140:1084-1091.
15. De Jonge PJ, van Blankenstein M, Loosman CW et al. Risk of malignant progression in patients with Barrett's oesophagus: a Dutch nation wide cohort study. Gut 2010; 59:1030-6.
16. Thomas T, Abrams KR, De Caestecker JS et al. Meta analysis: cancer risk in Barrett's oesophagus. Aliment Pharmacol Ther 2007; 26:1465-77.
17. Huerta-Iga F, Tamayo-de la Cuesta JL, Noble-Lugo A et al. Consejo Mexicano de Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico. Parte II. Rev Gastroenterol Méx 2013; 78(4):231-9.
18. Yau P, Watson DI, Devitt PG et al. Laparoscopic antireflux surgery in the treatment of gastroesophageal reflux in patients with Barrett esophagus. Arch Surg 2000; 135:801-5.
19. Trimble KC, Pryde A, Heading RC. Lowered oesophagus sensory thresholds in patients with symptomatic but not excess gastroesophageal reflux: evidence for a spectrum of visceral sensitivity in GORD. Gut 1995; 37:7-12.
20. Lieberman DA. Medical therapy for chronic reflux esophagitis: long-term follow-up. Arch Intern Med 1987; 147:1717-20.
21. DeMeester TR, Stein HJ. Minimizing the side effects of antireflux surgery. World J Surg 1992; 16:335-6.
22. Hinder RA, Filipi CJ, Wetscher G et al. Laparoscopic Nissen fundoplication is an effective treatment for gastroesophageal reflux disease. Ann Surg 1994; 220:472-81.

23. Stein HJ, Barlow AP, DeMeester TR et al. Complications of gastroesophageal reflux disease: role of the lower esophageal sphincter, esophageal acid and acid/alkaline exposure, and duodenogastric reflux. Ann Surg 1992; 216:35-43.
24. Iftikhar SY, James PD, Steele RJ et al. Length of Barrett's oesophagus: an important factor in the development of dysplasia and adenocarcinoma. Gut 1992; 33:1155-58.
25. Cameron AJ. Barrett's esophagus: prevalence and size of hiatal hernia. Am J Gastroenterol 1999; 94:2054-9.
26. Weston AP, Badr AS, Hassanein RS. Prospective multivariate analysis of clinical, endoscopic, and histological factors predictive of the development of Barrett's multifocal high-grade dysplasia or adenocarcinoma. Am J Gastroenterol 1999; 94:3413-3419.
27. Nissen R. Eine einfache Operation zur Beeinflussung der Refluxoesophagitis. Schweiz Med Wochenschr 1956; 86:590-592.
28. Dallemande B, Weerts JM, Jehaes C et al. Laparoscopic Nissen fundoplication: preliminary report. Surg Laparosc Endosc 1991; 1(3):138-43.
29. Stylopoulos N, Rattner DW. The history of hiatal hernia surgery: from Bowditch to laparoscopy. Ann Surg 2005; 241 (1): 185-93.
30. Chrysos E, Tzortzinis A, Tsiaoussis J et al. Prospective randomized trial comparing Nissen to Nissen-Rossetti technique for laparoscopic fundoplication. Am J Surg 2001; 182:215-221.
31. De Meester TR, Bonavina L, Albertucci M. Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease. Evaluation of primary repair in 100 consecutive patients. Ann Surg 1986; 204(1):9-20.
32. Peters JH, De Meester TR, Crookes P et al. The treatment of gastroesophageal reflux disease with laparoscopic Nissen fundoplication: prospective evaluation of 100 patients with "typical" symptoms. Ann Surg 1998; 228(1):40-50.
33. Farrell TM, Archer SB, Galloway KD et al. Heart burn is more likely to recur after Toupet lundoplication than Nissen lundoplication. Am Surg 2000; 66(3):229-36 [discussion: 236-7].
34. Horvath KD, Jobe BA, Herron DM et al. Laparoscopic Toupet fundoplication is an inadequate procedure for patients with severe reflux disease. J Gastrointest Surg 1999; 3(6):583-91.
35. Niebisch S, Fleming FJ, Galey KM et al. Perioperative risk of laparoscopic fundoplication: safer than previously reported-analysis of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program 2005 to 2009. J Am Coll Surg 2012; 215(1):61-8 [discussion: 68-9].
36. Holstetter WL, Peters JH, DeMeester TR et al. Long-term outcome of antireflux surgery in patients with Barrett's esophagus. Ann Surg 2001; 234(4):532-8 [discussion: 538-9].
37. Morrow E, Bushyhead D, Wassenaar E et al. The impact of laparoscopic anti-reflux surgery in patients with Barrett's esophagus. Surg Endosc 2014; 28 (12):3279-84.
38. Oelschlager BK, Barreca M, Chang L et al. Clinical and pathologic response of Barrett's esophagus to laparoscopic antireflux surgery. Ann Surg 2003; 238(4):458-64 [discussion: 464-6].
39. Gurski RR, Peters JH, Hagen JA et al. Barrett's esophagus can and does regress after antireflux surgery: a study of prevalence and predictive features. J Am CollSurg 2003; 196(5):706-12 [discussion: 712-3].
40. Attwood SE, Lundell L, Hatlebakk JG et al. Medical or surgical management of GERD patients with Barrett's esophagus: the LOTUS trial 3-year experience. J Gastrointest Surg 2008; 12(10):1646-54 [discussion: 1654-5].
41. Parrilla P, Martinez de Haro LF, Ortiz A et al. Long-term results of a randomized prospective study comparing medical and surgical treatment of Barrett's esophagus. Ann Surg 2003; 237(3):291-8.
42. Chang EY, Morris CD, Seltman AK et al. The effect of antireflux surgery on esophageal carcinogenesis in patients with Barrett esophagus: a systematic review. Ann Surg 2007; 246(1):11-21.
43. Corey KE, Schmitz SM, Shaheen NJ. Does a surgical antireflux procedure decrease the incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus? A meta-analysis. Am J Gastroenterol 2003; 98(11):2390-4.
44. Siegel R, Ma J, Zou Z et al. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014; 64(1): 9-29.
45. Williams VA, Watson TJ, Herbella FA et al. Esophagectomy for high grade dysplasia is safe, curative, and results in good alimentary outcome. J Gastrointest Surg 2007; 11 (12): 1589-97.
46. Barr H. Ablative mucosectomy is the procedure of choice to prevent Barrett's cancer. Gut 2003; 52(1):14-5.
47. Bailey SH, Bull DA, Harpole DH et al. Outcomes after esophagectomy: a ten-year prospective cohort. Ann Thorac Surg 2003; 75(1):217-22 [discussion: 222].
48. Connors RC, Reuben BC, Neumayer LA et al. Comparing outcomes after transthoracic and transhiatal esophagectomy: a 5-year prospective cohort of 17,395 patients. J Am CollSurg 2007; 205(6):735-40.
49. Orringer MB, Marshall B, Chang AC et al. Two thousand transhiatal esophagectomies: changing trends, lessons learned. Ann Surg 2007; 246(3):363-72. [discussion: 372-4].
50. Portale G, Hagen JA, Peters JH et al. Modern 5-year survival of resectable esophageal adenocarcinoma: single institution experience with 263 patients. J Am CollSurg 2006; 202:588-96.
51. Williams VA, Watson TJ, Herbella FA et al. Esophagectomy for high grade dysplasia is safe, curative, and results in good alimentary outcome. J Gastrointest Surg 2007; 11 (12): 1589-97.
52. Peyre ChG, Watson TJ. Surgical management of Barrett's esophagus. Gastroenterol Clin N Am 2015; 44:459-71.
53. Levine DS, Haggitt RC, Blount PL et al. An endoscopic biopsy protocol can differentiate high-grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. Gastroenterology 1993; 105:40-50.
54. Fitzgerald RC, Saeed IT, Khoo D et al. Rigorous surveillance protocol increases detection of curable cancers associated with Barrett's esophagus. Dig Dis Sci 2001; 46:1892-8.
55. Abela JE, Going JJ, Mackenzie JF et al. Systematic four-quadrant biopsy detects Barrett's dysplasia in more patients than non systematic biopsy. Am J Gastroenterol 2008; 103:850-5.
56. Moss A, Bourke MJ, Hourigan LF et al. Endoscopic resection for Barrett's high-grade dysplasia and early esophageal adenocarcinoma: An essential staging procedure with longterm therapeutic benefit. Am J Gastroenterol 2010; 105:1276-83.
57. Hull MJ, Mino-Kenudson M, Nishioka NS et al. Endoscopic mucosal resection: An improved diagnostic procedure for early gastroesophageal epithelial neoplasms. Am J SurgPathol 2006; 30:114-8.
58. Ell C, May A, Pech O et al. Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinomas (Barrett's cancer). Gastrointest Endosc 2007; 65:3-10.
59. Manner H, May A, Pech O et al. Early Barrett's carcinoma with "low-risk" submucosal invasion: Long-term results of endoscopic resection with a curative intent. Am J Gastroenterol 2008; 103:2589-97.
60. Alvarez Herrero L, Pouw RE, van Vilsteren FG et al. Safety and efficacy of multiband mucosectomy in 1060 resections in Barrett's esophagus. Endoscopy 2011; 43:177-83.
61. Mino-Kenudson M, Brugge WR, Puricelli WP et al. Management of superficial Barrett's epithelium-related neoplasms by endoscopic mucosal resection: Clinicopathologic analysis of 27 cases. Am J Surg Pathol 2005; 29:680-6.
62. May A, Gossner L, Pech O et al. Intraepithelial high-grade neoplasia and early adenocarcinoma in short-segment Barrett's esophagus (SSBE): Curative treatment using local endoscopic treatment techniques. Endoscopy 2002; 34:604-10.
63. Chennat J, Konda VJ, Ross AS et al. Complete Barrett's eradication endoscopic mucosal resection: An effective treatment modality for high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma -an American single-center experience. Am J Gastroenterol 2009; 104:2684-92.

64. Pech O, Behrens A, May A et al. Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gut* 2008; 57:1200-6.
65. Lewis JJ, Rubenstein JH, Singal AG et al. Elmunzer BJ, Kwon RS, Piraka CR. Factors associated with esophageal stricture formation after endoscopic mucosal resection for neoplastic Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2011; 74:753-60.
66. Lopes CV, Hela M, Pesenti C et al. Circumferential endoscopic resection of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia or early adenocarcinoma. *Surg Endosc* 2007; 21:820-4.
67. Pouw RE, Wirths K, Eisendrath P et al. Efficacy of radiofrequency ablation combined with endoscopic resection for Barrett's esophagus with early neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 23-9.
68. Peters FP, Kara MA, Rosmolen WO et al. Endoscopic treatment of high-grade dysplasia and early stage cancer in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 506-14.
69. Ell C, May A, Pech O et al. Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinomas (Barrett's cancer). *Gastrointest Endosc* 2007; 65:3-10.
70. Fleischer DE, Sharma VK. Endoscopic ablation of Barrett's esophagus using the Halo system. *Dig Dis* 2008; 26:280-4.
71. Fleischer DE, Overholt BF, Sharma VK et al. Endoscopic radiofrequency ablation for Barrett's esophagus: 5-year outcomes from a prospective multicenter trial. *Endoscopy* 2010; 42:781-9.
72. Orman ES, Li N, Shaheen NJ. Efficacy and durability of radiofrequency ablation for Barrett's Esophagus: Systematic review and meta analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:1245-55.
73. Krishnan K, Pandolfino JE, Kahrilas PJ et al. Increased risk for persistent intestinal metaplasia in patients with Barrett's esophagus and uncontrolled reflux exposure before radiofrequency ablation. *Gastroenterology* 2012; 143:576-81.
74. Dulai PS, Pohl H, Levenick JM et al. Radiofrequency ablation for long- and ultralong-segment Barrett's esophagus: a comparative long-term follow-up study. *Gastrointest Endosc* 2013; 77:534-41.
75. Overholt BF, Wang KK, Burdick JS et al. Five-year efficacy and safety of photodynamic therapy with Photofrin in Barrett's high-grade dysplasia. *Gastrointest Endosc* 2007; 66:460-8.
76. Ortiz-Fernandez-Sordo J, Parra-Blanco A, Garcia-Varona A et al. Endoscopic resection techniques and ablative therapies for Barrett's neoplasia. *World J Gastrointest Endosc* 2011; 3:171-82.
77. Gray NA, Odze RD, Spechler SJ. Buried metaplasia after endoscopic ablation of Barrett's esophagus: A systematic review. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:1899-908.
78. Greenwald BD, Dumot JA. Cryotherapy for Barrett's esophagus and esophageal cancer. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27:363-7.
79. Greenwald BD, Dumot JA, Abrams JA et al. Endoscopic spray cryotherapy for esophageal cancer: Safety and efficacy. *Gastrointest Endosc* 2010; 71:686-93.
80. Shaheen NJ, Greenwald BD, Peery AF et al. Safety and efficacy of endoscopic spray cryotherapy for Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastrointest Endosc* 2010; 71:680-5.
81. Mork H, Al-Taie O, Berlin F et al. High recurrence rate of Barrett's epithelium during long-term follow-up after argon plasma coagulation. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42:23-7.
82. Bright T, Watson DI, Tam W et al. Randomized trial of argon plasma coagulation versus endoscopic surveillance for Barrett esophagus after antireflux surgery: Late results. *Ann Surg* 2007; 246:1016-20.

Avances terapéuticos en adenocarcinoma de esófago

Dra. Ma. Eugenia Icaza Chávez
Hospital Star Médica
Mérida, Yucatán

ESTADIAJE

El adenocarcinoma de esófago es uno de los tumores malignos más frecuentes y letales en el mundo. En 2012, la incidencia fue de 455,784 casos y la mortalidad de 400,169 casos (1).

Algunos factores de riesgo asociados con el adenocarcinoma de esófago son el tabaquismo y la radiación del mediastino. Otros factores de riesgo son la enfermedad por reflujo gastroesofágico, la obesidad y el esófago de Barrett, con una incidencia anual de transformación neoplásica de este último de 0.5% (2). El adenocarcinoma esofágico continúa siendo altamente letal por su diagnóstico en etapas tardías. A pesar de los avances clínicos, la sobrevida general a 5 años es de 18% (3). Debido a la ausencia de cribaje universal y a que los síntomas aparecen hasta etapas avanzadas, sólo la mitad de los tumores es resecable en el momento del diagnóstico (4). Los pacientes con tumores en estadios tempranos (T1a-T1b) son candidatos apropiados para la resección, pero los que se presentan con tumores localmente avanzados (T2-T3, con nódulos positivos) se tratan con quimio y radioterapia, seguidas por resección quirúrgica después de un nuevo estadioje (5).

Con la creciente incidencia de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y una "epidemia" de esófago de Barrett y de adenocarcinoma esofágico que se ha demostrado por lo menos en países desarrollados, es importante entender la biología molecular de la enfermedad y desarrollar terapias biológicas al mismo tiempo que herramientas para detectar la enfermedad en la etapa previa a los síntomas (6).

El estadioje del cáncer esofágico es indispensable para establecer el pronóstico y elegir el tratamiento. Se realiza por medio del tamaño tumoral, la presencia de nódulos linfáticos afectados, la presencia de metástasis y el grado histológico (TNMG). La clasificación TNMG publicada por el American Joint Committee on Cancer en 2010 es la clasificación actual. Requiere conjuntar la información que aportan múltiples estudios que incluyen a la endoscopia con biopsia, el ultrasonido endoscópico (USE), la tomografía computada (TC) y la tomografía por emisión de positrones (PET) (8). Algo importante de mencionar que cambió con la clasificación de 2010 es la importancia de la afección de los nódulos linfáticos celiacos, que anteriormente se consideraban metastásicos y en la actualidad se consideran enfermedad de nódulos linfáticos regionales (8). (tablas 1 y 2).

Tomando en cuenta el estadioje de los tumores esofágicos, debemos distinguir tres categorías de pacientes:

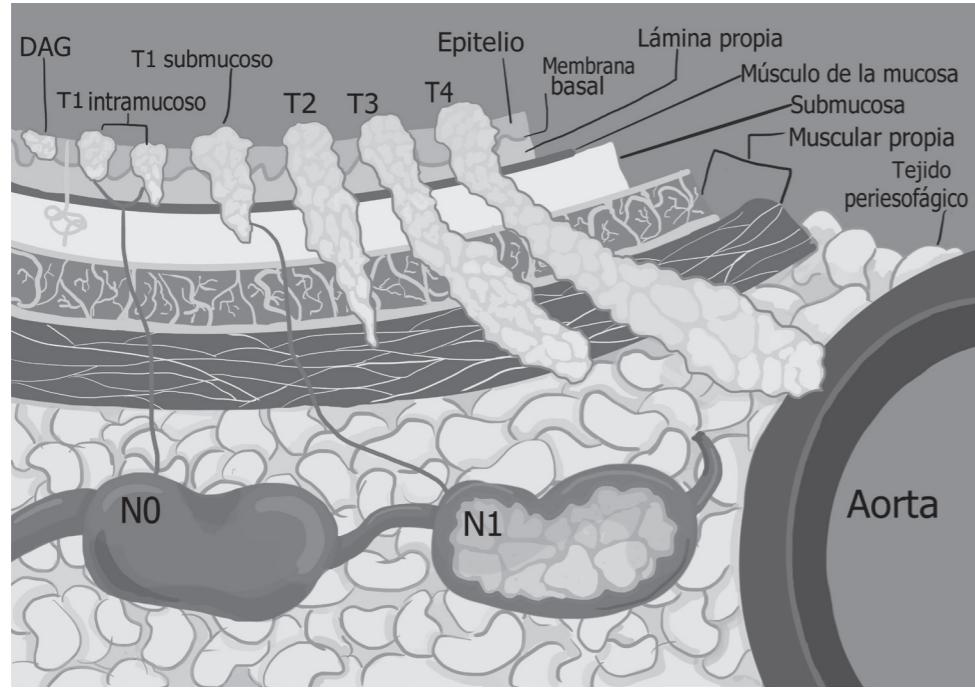


Tabla 1. Clasificación TNM del cáncer de esófago de acuerdo con la American Joint Commission on Cancer

Tumor primario T	Nódulos linfáticos regionales	Metástasis a distancia
TX: Tumor primario no valorable	NX: No evaluables	MX: No evaluables
T0: Sin evidencia de tumor primario	N0: Sin metástasis a ganglios linfáticos regionales	M0: Sin metástasis a distancia
Tis: Carcinoma in situ	N1: Metástasis a ganglios linfáticos regionales	M1: Metástasis a distancia
T1: Tumor que invade la lámina propria (T1a) o la submucosa (T1b)	N1a: Uno a tres ganglios afectados	M1b: en tumores del esófago medio con nódulos linfáticos no regionales y otras metástasis a distancia
T2: Tumor que invade la muscular propia	N1b: Cuatro a siete ganglios linfáticos afectados	En tumores del esófago superior M1a: Metástasis a nódulos cervicales M1B: otras metástasis a distancia
T3: Tumor que invade la adventicia	N1c: Más de siete ganglios linfáticos afectados	
T4: Tumor que invade las estructuras adyacentes		

Modificado de Rice TW, Blackstone EH, Rusch VW. 7th edition of the AJCC Cancer Staging Manual: esophagus and esophagogastric junction. Ann Surgoncol 2010;17:1721e4

Tabla 2. Estadios del cáncer de esófago de acuerdo con la American Joint Commission on Cancer

Estadio 0: Tis, N0, M0
Estadio I: T1, N0, M0
Estadio IIA T2, N0, M0 T3, N0, M0
Estadio IIB T1, N1, M0 T2, N1, M0
Estadio III T4, cualquier N, M0
Estadio IV Cualquier T, cualquier N, M1
Estadio IVA Cualquier T, cualquier N, M1a
Estadio IVB Cualquier T, cualquier N, M1b

Modificada de Rice TW, Blackstone EH, Rusch VW. 7th edition of the AJCC Cancer Staging Manual: esophagus and esophagogastric junction. Ann Surgoncol 2010;17:1721e4

1) Aquellos con tumores muy tempranos, que corresponden al estadio patológico T1N0M0 y que tienen altas tasas de curación con la esofagectomía o los abordajes intraluminales.

mina propria) y m3 (muscular de la mucosa), sm1 (menos de 200 nm), sm2 (más de 200 nm) y sm3 (alcanza la muscular propia) (10).

2) Los que tienen tumores aún localizados, pero más avanzados. En ellos la cirugía sola tiene peor pronóstico y justifica el uso de terapia combinada. Estos tumores incluyen T1N1M0, T2-T3N0-1M0 y los T4aN0-1M0 potencialmente resecables.

Antes, el tratamiento estándar empleado para los tumores esofágicos tempranos era la esofagectomía. Debido a que la ablación por radiofrecuencia, la terapia fotodinámica y la resección endoscópica de la mucosa se utilizan cada vez más para las lesiones limitadas a la mucosa, es indispensable poder determinar la profundidad de la invasión tumoral para elegir un tratamiento adecuado.

3) Tumores metastásicos que no deben ser sometidos a terapias curativas locales agresivas (9).

El riesgo de presencia de tumor en nódulos linfáticos es de (11):

La penetración del cáncer esofágico temprano en la mucosa y la submucosa es muy importante para tomar decisiones sobre si el tratamiento puede realizarse por vía endoscópica o quirúrgica (figura 1). Se ha subclasificado a la invasión tumoral de la mucosa y la submucosa en 6 niveles: m1 (epitelio), m2 (lá-

- De 0 a 3% para tumores limitados a la mucosa
- De 15 a 50% para tumores que penetran la submucosa

De esto se concluye que, en términos generales, la cirugía se recomienda para los tumores que afectan la submucosa o la muscular

propia, y sólo los tumores limitados a la mucosa son candidatos a una resección endoscópica.

Para estudiar un tumor antes de cualquier tratamiento se ha recomendado establecer el diagnóstico por medio de la endoscopia y toma de biopsias. Posteriormente se realiza una TC tórax abdominal para investigar la extensión locorregional y a distancia. Si la TC es negativa o equívoca, se realiza una tomografía por emisión de positrones (PET) con fluorodeoxiglucosa como prueba más sensible para detectar el estadio IV y para evaluar la afección maligna de la linfadenopatía que se pudiera detectar en la TC. Los pacientes sin evidencia por imagen de enfermedad metastásica se someten a ultrasonido endoscópico USE para elegir a los pacientes que pueden ser sometidos a resección endoscópica del tumor (12).

En el estadiaje del cáncer esofágico temprano, la TC y el PET no son de utilidad para determinar el grado de penetración de un tumor en la mucosa, pues no pueden analizar las capas esofágicas (13). El USE es muy efectivo para diferenciar lesiones T1 y T2 de T3 y T4, y es esencial para la planeación del tratamiento quirúrgico (13). En un meta análisis reciente, la sensibilidad, especificidad, la razón de probabilidad positiva y negativa del USE para el estadiaje T1a fueron de 0.85 (95% IC, 0.82-0.88), 0.87 (95% IC, 0.84-0.90), 6.62 (95% IC, 3.61-12.12), y 0.20 (95% IC, 0.14-0.30), respectivamente. Para T1b, estos resultados fueron de 0.86 (95% IC, 0.82-0.89), 0.86 (95% IC, 0.83-0.89), 5.13 (95% IC, 3.36-7.82), y 0.17 (95% IC, 0.09-0.30). El área bajo la curva fue de por lo menos 0.93 para lesiones mucosas y submucosas (14).

Las dificultades que puede encontrar el USE en algunos pacientes con esófago de Barrett y tumores tempranos son que la propia mucosa metaplásica provoca un engrosamiento y duplicación de la muscularis mucosae, lo cual conduce a un estadiaje inadecuado y la dificultad para distinguir la muscularis mucosae de la muscularis propria (15). Se ha utilizado el ultrasonido con minisonda que es capaz de observar nueve capas de la mucosa (16). Sin embargo, este método ha tenido resultados considerablemente diferentes dependiendo del operador (13). En general, la

posibilidad de presentar nódulos linfáticos malignos aumenta con el avance del estadio T y los nódulos más cercanos al tumor tienen mayor tendencia a ser malignos (13). Cuando se combina el USE con aspiración con aguja fina de los ganglios linfáticos, se ha demostrado una certeza diagnóstica de 99.4% en un estudio (17).

TRATAMIENTO

Adenocarcinoma esofágico temprano: el cáncer esofágico temprano incluye a los tumores T1a y T1b (8). T1a incluye a la displasia de alto grado y al cáncer intramucoso limitado a la muscular de la mucosa. T1b incluye al cáncer que invade a la muscular de la mucosa y se extiende a la submucosa. Los pacientes con tumores esofágicos limitados a la mucosa tienen muy bajo riesgo de metástasis a ganglios linfáticos (0-2%) (18). Debido a las tasas de sobrevida libres de tumor de los pacientes a quienes se realiza una esofagectomía para el cáncer esofágico temprano, la esofagectomía ha sido el estándar de tratamiento en pacientes con cáncer esofágico temprano (T0 y T1). En los pacientes con Tis y T1a la sobrevida a 5 años es de 90% (19). El punto controversial es el de pacientes con tumores T1b. Algunos autores consideran que los tumores T1b no pueden ser tratados endoscópicamente por el riesgo de metástasis (20). En un estudio incluyendo a 7,645 pacientes con cáncer de esófago que afectaban la submucosa, se analizaron los pacientes de acuerdo con el nivel sm de infiltración. El porcentaje de metástasis a nódulos linfáticos es de 37% de manera global en los tumores que alcanzan la submucosa. Los porcentajes de nódulos linfáticos, invasión linfática e invasión vascular fue de 27, 46 y 22% para sm1; 38, 63 y 38% para sm2, y 54, 69 y 47% para sm3 (21). También el grado tumoral y el tamaño tumoral se asocian independientemente con la presencia de metástasis a nódulos linfáticos. En un análisis de 13,996 pacientes, los tumores menores de 2 cm, bien o moderadamente diferenciados, tuvieron un riesgo de metástasis a ganglios linfáticos de 1.7% para T1a y 8.6% para T1b (22). Por otro lado, la mortalidad de la esofagectomía para el cáncer esofágico temprano es de 2% y la morbilidad hasta de 10% (23).

En un extenso análisis de los resultados del tratamiento en pacientes con carcinoma esofágico en Estados Unidos de Norteamérica, se identificaron 2,016 pacientes con CE temprano (T0, T1a y T1b) sometidos a resección endoscópica del tumor (n= 430, 21.3% del total) o a esofagectomía (n= 1586, 78.7% del total). Se excluyó a los pacientes con metástasis a ganglios linfáticos. Del total, 77.7% era adenocarcinoma esofágico (19). Cuando se compararon los pacientes con estadio T1b no hubo diferencias en la mortalidad de 2 a 5 años entre la resección endoscópica y quirúrgica (19). En individuos que tuvieron por lo menos 2 años de seguimiento, no hubo diferencia en la sobrevida a dos años entre los dos grupos (resección endoscópica 78.4%, esofagectomía 81.8% P= 0.17). En individuos con 5 años de seguimiento la sobrevida relacionada con el cáncer de esófago fue igual entre los dos grupos (resección endoscópica 36.7%, esofagectomía 42.8% p= 0.16), sin embargo, la mortalidad general fue mayor en el grupo de resección endoscópica. Hay que notar que este no es un estudio prospectivo, sino retrospectivo, y los pacientes del grupo de resección endoscópica tenían significativamente mayor edad. A pesar de estos hallazgos, el consenso general es que todas las lesiones visibles deben resecarse por medio de la resección endoscópica de la mucosa para un estadiaje histopatológico adecuado y revisión de los márgenes de resección. La dificultad del ultrasonido endoscópico para discriminar entre T1a y T1b hace que la resección endoscópica de la mucosa sea la opción para hacer la discriminación (24). La erradicación endoscópica del adenocarcinoma esofágico implica la resección endoscópica del área de la neoplasia, seguida por ablación del segmento restante de mucosa de Barrett para reducir el riesgo de un tumor metacrónico (19). Se deben eliminar todas las lesiones focales con resección endoscópica de la mucosa o resección submucosa y el resto de la mucosa de Barrett se elimina con ablación por radiofrecuencia (25).

Algunas características que pueden ayudar a decidir si un paciente con tumores tempranos se somete a esofagectomía son: esófago de Barrett de segmento largo, lesiones visibles con características endoscópicas de alto riesgo, masas polipoideas, lesiones excavadas y úlceras, evidencia de afección de

ganglios linfáticos por USE y aspiración con aguja fina, displasia de alto grado multifocal, estadio T1b, afección de los dos tercios profundos de la mucosa, tumor moderadamente o poco diferenciado, evidencia de invasión de los canales linfáticos, invasión neural, imposibilidad de ablación del Barrett residual, resección endoscópica incompleta, resección endoscópica en fragmentos (24).

Adenocarcinoma esofágico localmente avanzado: se han realizado múltiples esfuerzos por mejorar la resecabilidad del cáncer esofágico, lograr el control locorregional a largo plazo y mejorar la sobrevida por medio de la adición de quimioterapia, radioterapia o ambos. Sjoquist y cols. reportaron en 2011 un meta análisis que mostró una clara evidencia del beneficio en la sobrevida con la quimioradioterapia o la quimioterapia neoadyuvante más cirugía en comparación con la cirugía sola en pacientes con cáncer de esófago. Quedaba pendiente demostrar si la quimioradioterapia neoadyuvante era superior a la quimioterapia neoadyuvante (26).

Fan y cols. publicaron recientemente un meta análisis de cinco estudios que demostró una mejoría en la sobrevida de la quimioradioterapia neoadyuvante en comparación con la quimioterapia neoadyuvante sola (RM 0.73,95%IC 0.61-0.89; P= 0.002). La mortalidad y las complicaciones perioperatorias son mayores con la quimioradioterapia neoadyuvante que con la quimioterapia neoadyuvante sola (27). El estudio CROSS (quimioradioterapia más cirugía vs. cirugía sola para el cáncer esofágico o de la unión) muestra los resultados a largo plazo de un estudio aleatorizado y controlado con 368 pacientes en Holanda. Incluyeron pacientes con cáncer esofágico o de la unión esófago gástrica localmente avanzados (T1N1M0 o T2-3, N0-1, M0). A 180 pacientes se les asignó cirugía más quimioradioterapia neoadyuvante (carboplatino intravenoso, paclitaxel intravenoso y radioterapia con 41.4 Gy en 23 fracciones de 1.8 Gy 5 días por semana) y a 188 pacientes cirugía sola. Los pacientes con tratamiento neoadyuvante fueron sometidos a la cirugía a las 4-6 semanas. Después de un seguimiento promedio de 84.1 meses la mediana de la sobrevida en los pacientes con adenocarcinoma esofágico fue de 43.2 meses (24.9-61.4) en el grupo de quimioradioterapia neoadyuvante más ciru-

gía y de 27.1 meses (13.0-41.2) en el grupo de cirugía sola (RM 0.73 IC 95% 0.55-0.98, p=0.038). Los autores concluyen que la quimioradioterapia neoadyuvante debe ser el estándar de tratamiento de los pacientes con carcinoma esofágico localmente avanzado, pero resecable (5).

Cuando a partir de una base de datos de 4,284 personas se analizó la sobrevida en relación con el intervalo de tiempo entre la terapia neoadyuvante y la cirugía (28), se encontró que un intervalo post radiación de 9 semanas o más y la edad se asociaron significativamente con el riesgo de mortalidad a los 30 y 90 días. La sobrevida a los 5 años fue de 35%, 32.3%, 30.9% y 29.1% en los pacientes operados a las <5, >5 y <7, >7 y >9 semanas, respectivamente (28).

Cirugía de mínima invasión: la esofagectomía toracoscópica video asistida se ha aplicado al cáncer esofágico localmente avanzado incluso después de la quimioradioterapia neoadyuvante (29). En un estudio que comparó la cirugía abierta y la esofagectomía toracoscópica y se aleatorizaron 56 y 59 pacientes, respectivamente, a las modalidades quirúrgicas abierta y de mínima invasión. La cirugía de mínima invasión redujo la pérdida intraoperatoria de sangre, el dolor postoperatorio, la infección pulmonar postoperatoria, la parálisis de cuerdas vocales, el tiempo de estancia hospitalaria y mejoró la calidad de vida postoperatoria. No hubo diferencias en la mortalidad y el número de nódulos linfáticos resecados (30).

Tratamiento paliativo: la disfagia es el síntoma predominante del cáncer esofágico. En los últimos años han surgido muchos tipos de tratamiento paliativo como las prótesis autoexpansibles metálicas, las prótesis plásticas, la terapia ablativa térmica, el tratamiento con argón plasma, la inyección de etanol, la electrocoagulación bipolar, la radioterapia externa, la braquiterapia intraluminal, la quimioterapia, la quimioradioterapia, el tratamiento con láser y la terapia fotodinámica (31). La inserción de tubos plásticos rígidos es la paliación endoscópica tradicional. Pero la inserción de tubos de plástico fue menos segura y menos efectiva que las prótesis autoexpansibles, las cuales son actualmente la intervención paliativa más frecuente para la disfagia en el cáncer de esófago no operable.

La prótesis Polyflex es menos preferible en comparación con la prótesis Ultraflex o la Niti-S (32). La alta incidencia de complicaciones por la migración de los tubos plásticos provoca un incremento de la disfagia recurrente (31).

Las terapias térmicas y químicas, incluyendo el láser, la terapia fotodinámica y la inyección de etanol requieren mayor experiencia y reintervenciones que las prótesis metálicas autoexpansibles. La braquiterapia es efectiva, mejora la disfagia y disminuye las complicaciones en comparación con las prótesis autoexpansibles. Existen prótesis de reciente diseño como la prótesis de doble capa Niti-S (con capa interna plástica para evitar la obstrucción y malla externa de alambre de nitinol para aumentar la fijación al esófago), la prótesis anti reflujo Niti-S con una falda de poli-tetra-fluoroetileno y la prótesis con yodo 125. La mayoría de las prótesis de reciente diseño son tan efectivas como las prótesis autoexpandibles tradicionales. Los autores de una revisión de Cochrane concluyen que las prótesis autoexpansibles son un tratamiento efectivo de la paliación de la disfagia, la braquiterapia intraluminal es una alternativa a la prótesis. Las prótesis plásticas, la quimioterapia sola, la combinación de quimioradioterapia y la cirugía de puenteo no se recomiendan en estos pacientes (31).

Nuevas terapias: en los últimos 50 años la sobrevida de los pacientes con adenocarcinomas gastroesofágicos ha mejorado muy poco a pesar de los avances en el diagnóstico, cirugía y abordaje multidisciplinario. Los adenocarcinomas esofágicos son sensibles a la quimioterapia, varios fármacos son activos incluyendo el platino, las fluoropirimidinas, los inhibidores de topoisomerasa, los taxanos y las antraciclinas (33). La combinación de tres agentes ha demostrado una mejoría modesta en la sobrevida en comparación con el uso de dos agentes, a costa de una toxicidad significativa (34). La quimioterapia aporta ventajas en la sobrevida en comparación con el tratamiento paliativo. Un meta análisis de quimioterapia de primera línea contra cuidados paliativos mostró un riesgo de 0.39 (IC 95%, 0.28 a 0.52, p<0.001) en la sobrevida a favor de la quimioterapia, con un incremento de la sobrevida de aproximadamente 6 meses (35).

La patogénesis de los tumores gastroesofágicos implica múltiples alteraciones genéticas y epigenéticas, aberraciones cromosómicas, mutaciones genéticas y rutas metabólicas alteradas. Algunas de estas alteraciones son susceptibles de tratamiento farmacológico. El receptor del factor vascular de crecimiento endotelial (VEGF), el receptor de crecimiento epidérmico (EGFR), el receptor tipo 2 del factor de crecimiento epidérmico (HER2), el receptor del factor de crecimiento tipo insulina (IGF-R), entre otros, han sido identificados en estos tumores (33). En los últimos cinco años se aprobaron en Estados Unidos dos fármacos nuevos: trastuzumab y ramucirumab para el tratamiento del cáncer gastroesofágico metastásico. Esto puede convertirse en un punto de quiebre en el tratamiento de esta enfermedad, cuando la comprensión de la biología tumoral y los factores inductores de

la propagación de los tumores sean atacados por agentes terapéuticos nuevos. El estudio ToGA (trastuzumab en combinación con quimioterapia versus quimioterapia sola para el tratamiento del cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica avanzados positivos a HER2) evaluó trastuzumab en combinación con capecitabina y cisplatino. La sobrevida global se incrementó con la adición de trastuzumab, particularmente en los individuos con tumores que expresan ampliamente el receptor HER2 (sobrevida global 16.1 vs. 11.8 meses p<0.046) (36).

En conclusión, el adenocarcinoma de esófago continúa siendo un tumor letal y es importante avanzar en la prevención, el tratamiento temprano y las nuevas terapias enfocadas en marcadores tumorales específicos para mejorar la sobrevida de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence worldwide in 2012. Disponible en <http://globocan.iarc.fr>
2. Khanna LG, Gress FG. Preoperative evaluation of oesophageal adenocarcinoma. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2015; 29:179-91.
3. NationalCancerInstitute: Surveillance, Epidemiology, and EndResultsProgram. Website: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/esoph.html>.
4. Gaur P, Kim MP and Dunkin BJ. Esophageal cancer: Recent advances in screening, targeted therapy, and management. J Carcinog. 2014; 13:11.
5. Shapiro J, van Lanschot JJ, Hulshof MC, y cols. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomized controlled trial. Lancet Oncol. 2015; 16:1090-1098.
6. Gaur P, Hunt CR, Pandita TK. Emerging therapeutic targets in esophageal adenocarcinoma. Oncotarget. 2016 Apr 17. doi: 10.18632/oncotarget.8777.
7. Gibbs JF, Rajput A, Chadha KS y cols. The changing profile of esophageal cancer presentation and its implication for diagnosis. J Natl Med Assoc 2007; 99:620e6.
8. Rice TW, Blackstone EH, Rusch VW. 7th edition of the AJCC Cancer Staging Manual: esophagus and esophagogastric junction. Ann Surg Oncol 2010; 17:1721e4.
9. Kleinberg L, Brock M, Gibson M. Management of locally advanced adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction: finally a consensus. Curr Treat Options Oncol. 2015; 16:35.
10. Murata Y, Napoleon B, Odegaard S. High-frequency endoscopic ultrasonography in the evaluation of superficial esophageal cancer. Endoscopy. 2003; 35:429-35.
11. Stein HJ, Feith M, Bruecher BL y cols. Early esophageal cancer: pattern of lymphatic spread and prognostic factors for long-term survival after surgical resection. Ann Surg 2005; 242:566e73.
12. Boniface MM, Wani SB, Schefter TE y cols. Multidisciplinary management for esophageal and gastric cancer. Cancer Manag Res. 2016; 8:39-44.
13. Cho JW. The role of endosonography in the staging of gastrointestinal cancers. Clin Endosc. 2015; 48: 297-301.

14. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML y cols. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol* 2008; 14:1479-1490.
15. Lewis JT, Wang KK, Abraham SC. Muscularis mucosae duplication and the musculo-fibrous anomaly in endoscopic mucosal resections for Barrett esophagus: implications for staging of adenocarcinoma. *Am J SurgPathol* 2008; 32:566e71.
16. Pech O, Gunter E, Dusemund F, Ell C. Value of high-frequency mini probes and conventional radial endoscopic ultrasound in the staging of early Barrett's carcinoma. *Endoscopy* 2010; 42:98e103.
17. Chen VK, Eloubeidi MA. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration is superior to lymph node echofeatures: a prospective evaluation of mediastinal and peri-intestinal lymphadenopathy. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99:628-33.
18. Dunbar KB, Spechler SJ. Therisk of lymph-node metastases in patients with high-grade dysplasia or intramucosal carcinoma in Barrett's esophagus: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:850-62.
19. Wani S, Drahos J, Cook MB y cols. Comparison of endoscopic therapies and surgical resection in patients with early esophageal cancer: a population-based study. *Gastrointest Endosc* 2014; 79:224-32.
20. Domper Arnal MJ, Fernández Arenas A, Lanas A y cols. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries *World J Gastroenterol* 2015; 21:7933-7943.
21. Gockel I, Sgourakis G, Lyros O y cols. Risk of lymph node metastasis in submucosal esophageal cancer: a review of surgically resected patients. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 5:371-84.
22. Gamboa AM, Kim S, Force SD y cols. Treatment allocation in patients with early-stage esophageal adenocarcinoma: Prevalence and predictors of lymph node involvement. *Cancer* 2016 May 3. doi: 10.1002/cncr.30040.
23. Wani S, Early D, Edmundowicz S et al. Management of high-grade dysplasia and intramucosal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *ClinGastroenterol Hepatol* 2012; 10:704-11.
24. D'Journo XB, Thomas PA. Current management of esophageal cancer *J Thorac Dis*. 2014; 6(Suppl 2): S253-S264.
25. Chennat J, Waxman I. Endoscopic treatment of Barrett's esophagus: From metaplasia to intramucosal carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2010; 16:3780-5.
26. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM y cols. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable esophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011; 12:681-92.
27. Fan M, Lin Y, Pan J y cols. Survival after neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable esophageal carcinoma: A meta-analysis *Thoracic Cancer* 2016; 7:173-181.
28. Lin G, Han SY, Xu YP, et al. Increasing the interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery in esophageal cancer: a meta-analysis of published studies. *Dis Esophagus* 2015 [Epub ahead of print].
29. Suda K, Nakauchi M, Inaba K y cols. Minimally invasive surgery for upper gastrointestinal cancer: Our experience and review of the literature *World J Gastroenterol*. 2016; 22:4626-4637.
30. Biere SS, van Berge Henegouwen MI, Maas KW, Bonavina L y cols. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomized controlled trial *Lancet*. 2012 May 19; 379(9829):1887-92.
31. Dai Y, Li C, Xie Y y cols. Interventions for dysphagia in oesophageal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; 10:CD005048.
32. Verschuur EM, Repici A, Kuipers EJ y cols. New design esophageal stents for the palliation of dysphagia from esophageal or gastric cardia cancer: a randomized trial. *American Journal of Gastroenterology* 2008; 103:304-12.
33. Kothari N, Almhanna K. Current status of novel agents in advanced gastroesophageal adenocarcinoma. *J Gastrointest Oncol*. 2015; 6:60-74.
34. Ajani JA, Moiseyenko VM, Tjulandin S y cols. Clinical benefit with docetaxel plus fluorouracil and cisplatin compared with cisplatin and fluorouracil in a phase III trial of advanced gastric or gastroesophageal cancer adenocarcinoma: the V-325 Study Group. *J Clin Oncol*. 2007; 25:3205-9.
35. Wagner AD, Grothe W, Haerting J y cols. Chemotherapy in advanced gastric cancer: A systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006; 24:2903-2909.
36. Norman G, Rice S, Spackman E y cols. Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastro-oesophageal junction. *Health Technol Assess*. 2011; 15 Suppl 1:33-42.

Manifestaciones paraneoplásicas del cáncer del aparato digestivo

Dr. Eloy Medina Ruiz

Dr. Nestor A. Urdiales

Departamento de Medicina Interna

Hospital Ángeles del Carmen

Guadalajara, Jalisco

Síndromes paraneoplásicos

Desde hace más de 100 años se reconoció que algunas neoplasias malignas causaban varios síntomas que no eran atribuibles a la invasión directa o compresión del tumor. Fue en 1940 cuando se les atribuyó el nombre de síndromes paraneoplásicos a estos fenómenos observados. Esta condición, hasta el momento, ha sido poco entendida. En la actualidad, la mejor descripción de estos síndromes es atribuida a la secreción por los tumores de péptidos y hormonas funcionales (como en el caso de tumores neuroendocrinos) o de reacciones cruzadas inmunitarias entre las neoplasias y el tejido del huésped, dando como resultado una serie de síndromes secundarios a efecto del tumor y no causado directamente por la compresión del tumor, metástasis, infecciones, factores nutricionales o su tratamiento. Los resultados de estudios de prevalencia de estos síndromes indican que son más frecuentes de lo pensado. Se estima que 10% de los pacientes con cáncer presenta alguna manifestación endocrina paraneoplásica que puede pasar desapercibida por la actividad biológica baja de los productos hormonales secretados. El síndrome de secreción inapropiada de ACTH o de ACTH ectópica y la hipercalcemia asociada con tumores son las endocrinopatías paraneoplásicas más frecuentes.

En la presente revisión se abordará el tema de las manifestaciones paraneoplásicas de los tumores malignos del aparato digestivo, tema agrupado por los diversos síndromes descritos en la literatura, así como su prevalencia.

Neoplasias malignas del aparato digestivo

Los tumores malignos en general ocupan el

segundo lugar en México como causa de mortalidad, provocando al menos tres muertes entre cada 10 individuos, dentro de éstos, el cáncer del aparato digestivo es uno de los principales, encontrándose dentro de las cinco neoplasias malignas más frecuentes. En la actualidad, el hepatocarcinoma es el que tiene mayor prevalencia, seguido del cáncer de colon y recto, cáncer gástrico, cáncer de páncreas, cáncer de vesícula y vías biliares, por último, el cáncer de intestino delgado. Sin embargo, de los síndromes paraneoplásicos relacionados con tumoraciones del aparato digestivo, los asociados con tumores neuroendocrinos son los que tienen mayor número de reportes, seguidos de los tumores malignos del páncreas, hígado, estómago y cáncer intestinal.

Síndromes paraneoplásicos en tumores del aparato digestivo

Los síndromes paraneoplásicos son manifestaciones sistémicas que resultan de la producción de hormonas, factores de crecimiento, citoquinas y otras substancias por las células tumorales. Estas condiciones toman importancia médica ya que afectan la presentación, curso clínico, así como el tratamiento del cáncer. La habilidad para reconocer y tratar los síndromes paraneoplásicos podría tener un efecto sustancial sobre el pronóstico, lograr un diagnóstico precoz del cáncer, mejorar la calidad de vida del paciente, incrementar la terapia directa contra la neoplasia, así como valorar el efecto del tratamiento.

Diversos síndromes se han descrito como consecuencia de neoplasias del aparato digestivo. Por lo que para el estudio de las diversas manifestaciones atribuidas a éstos se

dividirán los temas señalando los relacionados con neoplasias del aparato digestivo y los tumores más asociados.

1. Síndromes paraneoplásicos endocrinos
Tumores neuroendocrinos de tracto digestivo
Tumores carcinoides de tracto digestivo

2. Síndromes paraneoplásicos neurológicos

3. Síndromes paraneoplásicos dermatológicos

4. Síndromes paraneoplásicos reumatológicos

5. Síndrome paraneoplásico del tipo hematológico

6. Tromboembolismo dentro del cáncer gastrointestinal

Síndromes paraneoplásicos de tipo endocrino

a) SIHAD de origen canceroso:

La vasopresina es una hormona antidiurética producida normalmente por la neurohipófisis. Su producción ectópica por parte de los tumores es causa frecuente del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIHAD). Se desconoce el mecanismo de inactivación del gen de vasopresina en tales tumores, pero suele afectar la expresión concomitante del gen vecino (que codifica la oxitocina), lo cual sugiere ganancia de dicho locus. Este síndrome es caracterizado por hiponatremia hiposmolar - euvolémica, que afecta de 1% a 2% de todos los pacientes con cáncer, siendo el carcinoma de células pequeñas del pulmón con el cual tiene mayor relación.

Las neoplasias de tracto digestivo asociadas con este síndrome paraneoplásico son: cáncer de orofaringe, cáncer gástrico y síndrome carcinoide intestinal.

b) Hipercalcemia tumoral (HHC):

La malignidad asociada con hipercalcemia ocurre en cerca de 10 a 20% de todos los pacientes con cáncer avanzado, y generalmente se relaciona con peor pronóstico. La mortalidad a 30 días de los pacientes con hipercalcemia es de aproximadamente 50%. La HHC tiene varias causas, pero con mayor frecuencia depende de la producción excesiva de la proteína vinculada con hormona paratiroides

(PTHRP), la cual guarda relación estructural con la hormona paratiroides (PTH) y se fija a su receptor, lo cual explica las manifestaciones bioquímicas similares al HHC y el hipoparatiroidismo. Otras causas de HHC son la producción excesiva de 1,25-hidroxivitamina D, así como la producción de citocinas osteolíticas y mediadores de inflamación.

Las neoplasias de tracto digestivo asociado con este síndrome paraneoplásico son: cáncer de esófago de células escamosas, cáncer primario del hígado, así como el linfoma no Hodgkin intestinal.

c) Síndrome de Cushing

Aproximadamente de 5 a 10% de los casos de síndrome de Cushing son de origen paraneoplásico. De éstos, 50 a 60% son secundarios a carcinoma microcítico de pulmón. En este síndrome se produce la secreción de ACTH biológicamente activa. El síndrome de Cushing típico es raro como forma de presentación, siendo más frecuente las alteraciones aisladas como hiperpigmentación, hipocalcemia e hipertensión arterial.

Las neoplasias de tracto digestivo más frecuentemente asociadas con este síndrome son: cáncer gástrico, cáncer pancreático y carcinoide intestinal.

d) Hipoglucemias

Este síndrome ocasionado como síndrome paraneoplásico ocurre de manera rara y típicamente afecta a pacientes ancianos, así como en un estadio avanzado de cáncer. El mecanismo de la asociación de hipoglucemias no se ha identificado claramente. Sin embargo, se ha encontrado sobreexpresión en el tejido tumoral y secreción de péptidos como el factor de crecimiento similar a la insulina II (IGF-II), otro mecanismo posible sería la producción por el tumor de metabolitos que interfieran en la gluconeogénesis. Los síntomas clínicos de hipoglucemias aparecen en coincidencia con una glucemia objetivada analíticamente de menos de 60 mg/dl en suero.

Las neoplasias de tracto digestivo asociadas con este síndrome son: carcinoma hepatoceilar, así como el linfoma intestinal.

e) Acromegalía

Este síndrome paraneoplásico es raro, constituye menos de 1% de todos los casos de acromegalía, está ligado más a la secreción de hormona liberadora de crecimiento (GHRH) que a la hormona de crecimiento propiamente.

Las neoplasias relacionadas con el tracto digestivo reportadas que han producido este síndrome son: linfoma intestinal tipo no Hodgkin, el tumor de células de islotes pancreáticos, así como el carcinoma intestinal.

Síndrome carcinoide en tumores del aparato digestivo

Los tumores carcinoides son tumores neuroendocrinos que usualmente son derivados de células enterocromafines, las cuales se encuentran principalmente en la submucosa del intestino y en la región bronquial. Ellos comparten la característica neuroendocrina, produciendo y almacenando aminas, polipeptídicos y/o prostaglandinas. El síndrome carcinoide es causado por los productos secretados.

La incidencia estimada en Estados Unidos es de dos casos por 100,000 habitantes. Hay una incidencia mayor en los pacientes con familiares directos que los han padecido. Las localizaciones más comunes de los carcinoides se han encontrado en el intestino (74%), en intestino delgado e ileon son los más frecuentes, seguidos del recto, apéndice, colon y estómago, y con 25% localizados en sistema pulmonar. Los tumores carcinoides intestinales son de crecimiento lento, pero en ocasiones son agresivos.

Los tumores carcinoides se componen de nidos o cordones celulares de elementos homogéneos con núcleos regulares, mitosis escasas y citoplasma granulado. Según la reacción de los gránulos ante las sales de plata, los tumores se clasifican en argentafín-positivos o argentafín-negativos. Con técnicas de inmunohistoquímica se comprueba que el contenido de los gránulos corresponde a cromogranina A, enolasa específica neuronal o sinaptofisina.

La OMS clasifica a los tumores en 3 tipos: tumores neuroendocrinos bien diferenciados, carcinoma neuroendocrino bien diferenciado y carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado.

El cuadro clínico de estos tumores es variable, siendo la mayoría asintomática, presentando síntomas inespecíficos al inicio, lo cual suele retrasar el diagnóstico en 2 a 3 años. El síndrome carcinoide se presenta debido al exceso de la hormona serotonina y sus metabolitos. La obstrucción intestinal y/o el dolor abdominal son los síntomas más frecuentes en los carcinoides intestinales.

Únicamente 10% de los pacientes presenta un síndrome carcinoide, para ello es necesaria la presencia de metástasis hepáticas, excepto en los carcinoides bronquiales. La rubefacción ocurre en 85% de los pacientes, esto secundario al efecto vasodilatador por la producción de la serotonina y otros metabolitos como bradicinina, taquicininas o histamina. Pueden observarse lesiones cutáneas de tipo pelagra, secundarias al consumo y posterior deficiencia de triptófano (secundario al metabolismo de serotonina). La diarrea ocurre hasta en 80% de los pacientes, siendo en ocasiones invalidante y no coincide necesariamente con los episodios de rubefacción. La mala absorción intestinal es infrecuente.

Las crisis de broncoespasmo con sibilancias y disnea son menos frecuentes (15%) y éstos suelen coincidir con los episodios de rubefacción. La afección cardiaca, secundaria a lesiones fibróticas en placas en el endocardio, válvulas cardíacas, aurículas y ventrículos, depende del criterio diagnóstico utilizado, pero oscila desde 33% hasta 70%. En éstos, la presencia de metástasis hepáticas es frecuente. El hecho de que las lesiones aparezcan principalmente en el corazón derecho induce a pensar que las sustancias con capacidad de producir fibrosis se liberan directamente al corazón derecho y son inactivadas en la circulación pulmonar, ya que la afección del corazón izquierdo es excepcional.

El método diagnóstico es la medición del ácido 5-hidroxiindol acético (5-HIAA) en orina de 24 h, como metabolito final de la serotonina. La cromogranina A es útil como marcador sérico de tumor neuroendocrino, pero es poco específica de tumor carcinoide. La medición de otros productos hormonales (ACTH, cortisol, IGF-1, IGF-2) sólo es necesaria si se presentan síntomas sugestivos de su producción.

El tratamiento único potencialmente curable es la exérésis quirúrgica. Cuando no es po-

sible y existen metástasis a distancia no extirpable en su totalidad, el tratamiento debe orientarse al control de los síntomas. Los análogos de somatostatina disminuyen la frecuencia y/o intensidad de la rubefacción, la diarrea y el broncoespasmo, así como los marcadores bioquímicos.

Síndromes paraneoplásicos de tipo neurológico

Los síndromes paraneoplásicos neurológicos pueden asociarse con diversos tipos de tumores, siendo el más frecuentemente con carcinoma pulmonar microcítico, seguido de tumores ginecológicos. En relación con las neoplasias del tracto digestivo, se encuentra que el carcinoma de origen intestinal puede ocasionar este tipo de manifestaciones paraneoplásicas. En contraste con el síndrome paraneoplásico endocrino, esta alteración paraneoplásica neurológica suele presentarse antes del diagnóstico del cáncer hasta en 80% de los casos.

El síndrome paraneoplásico neurológico resulta de reacción cruzada inmune entre las células tumorales y componentes del sistema nervioso central. En respuesta al desarrollo de cáncer, el paciente produce anticuerpos contra el tumor llamados anticuerpos onconeuronales. Los síndromes paraneoplásicos relacionados con el tumor carcinoide intestinal son: neuropatía, encefalomielitis, degeneración cerebelar o síndrome de Lambert-Eaton. Adicionalmente, se han presentado casos de disfunción autonómica con varios síntomas como pseudo-obstrucción intestinal, o anhidrosis. Los anticuerpos onconeuronales son la clave para el diagnóstico. El diagnóstico oportuno aportará un pronóstico favorecedor en el manejo médico.

Síndrome paraneoplásico del tipo dermatológico y reumatólogico

a) Acantosis nigricans

La acantosis nigricans se caracteriza por hiperpigmentación con engrosamiento en la piel, predominantemente en la región axilar y cuello. Cerca de 90% de los casos con engrosamiento en la región palmar están relacionado con cáncer y de éste, 90% es de origen abdominal. Dentro de la etiología se propone la producción tumoral de factor de crecimiento alfa y factor de crecimiento epidérmico.

Las neoplasias de tracto digestivo asociadas con este síndrome son: el adenocarcinoma gástrico y adenocarcinoma de colon.

b) Dermatomiositis

La dermatomiositis es una miopatía inflamatoria que presenta múltiples cambios en la piel antes del comienzo de la debilidad muscular proximal. Dentro de las características dermatológicas encontradas incluye el eritema en heliotropo en la parte superior de los párpados. El exantema eritematoso localizado sobre la cara, cuello, espalda, pecho y escápulas. Pápulas de Gottron, piel eritematosa, engrosada y descamativa en los nudillos, que puede asemejar a psoriasis. Aproximadamente 10 a 25% de los casos son paraneoplásicos. El diagnóstico de dermatomiositis es realizado por una elevación de las enzimas musculares, electromiografía y biopsia muscular con infiltrado inflamatorio perivascular de células B y células T.

La neoplasia del tracto digestivo más asociada con este síndrome es el CA colorectal.

c) Eritrodermia

Es un eritema difuso exfoliativo, generalmente de tipo pruriginoso. Su diagnóstico se realiza con la biopsia de la piel, mostrando una histología con infiltrado linfocítico perivasicular.

Las neoplasias de tracto digestivo asociadas con este síndrome son: cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer de esófago y cáncer de vesícula.

d) Osteoartropatía hipertrófica

Es un síndrome osteoarticular que se caracteriza por la formación nueva de huesos a nivel periostal y subperiostal de los huesos largos distales, con edema y dolor articular. Se ha identificado el factor de crecimiento vascular endotelial, factor de crecimiento plaquetario y prostaglandinas E2 como posibles factores de contribución de este síndrome. Aproximadamente 90% de los casos es de origen paraneoplásico. Se ha encontrado asociación con la presencia de fibrosis pulmonar, endocarditis, enfermedad de Graves y enfermedad inflamatoria intestinal. La neoplasia del tracto digestivo más asociada con este síndrome es el CA de colon.

e) Vasculitis leucocitoclástica

Se identifica como una dermatosis de tipo púrpura palpable localizada predominantemente en cara anterior de piernas acompañada de dolor, ardor y prurito, así como presencia de síndrome constitucional. Su etiología ha sido atribuida a la presencia de抗igenos relacionados con el tumor. Estos抗igenos se dirigen y se depositan en forma de complejos inmunes en pequeños vasos, los cuales desencadenan fijación del complemento e inflamación.

Las neoplasias de tracto digestivo asociadas con este síndrome son: cáncer gástrico y cáncer de intestino.

f) Síndrome de Sweet

Aproximadamente 20% de los pacientes con síndrome de Sweet tiene una neoplasia maligna subyacente. Este cuadro es caracterizado por comienzo súbito de dolor generalizado, con placas eritematosas, pápulas y nódulos en cara, tronco y extremidades, así como la presencia de fiebre y neutrofilia.

Las neoplasias de tracto digestivo asociadas con este síndrome son: tumores sólidos gastrointestinales y linfoma no-Hodgkin intestinal.

Síndrome paraneoplásico de tipo hematológico

Los síndromes paraneoplásicos hematológicos son raramente sintomáticos. Estos eventos son usualmente detectados después del diagnóstico de algún cáncer, son típicamente asociados con enfermedad avanzada. El tratamiento consiste, como en todos los síndromes paraneoplásicos, en dar manejo al cáncer primario asociado.

a) Eosinofilia

La eosinofilia paraneoplásica es debida a la producción tumoral de factores de crecimiento de eosinófilos, así como expresión de interleucinas (IL-2, IL-3, IL-5) y factor estimulante de colonias. La eosinofilia es generalmente asintomática, pero en ciertos casos causa disnea y presencia de sibilancias respiratorias.

Las neoplasias de tracto digestivo asociadas con este síndrome son: tumores sólidos de origen gastrointestinal (páncreas, colon, estómago y hepatocarcinoma).

b) Granulocitosis

La granulocitosis paraneoplásica ocurre en aproximadamente 15% de los pacientes con tumores sólidos. La cuenta de células blancas presenta rango entre $12 \text{ a } 30 \times 10^9/\text{L}$, pero en algunos casos excede a $50 \times 10^9/\text{L}$. Así, 10% de los casos con presencia de leucocitosis fue de etiología paraneoplásica. El mecanismo de producción de este síndrome es pobemente entendido, sin embargo, se ha mostrado la producción de sustancias estimulantes de colonias.

Las neoplasias de tracto digestivo asociadas con este síndrome son: tumores sólidos de origen gastrointestinal (páncreas, colon, estómago e hígado).

c) Trombocitosis

La trombocitosis paraneoplásica se manifiesta hasta en 35%, presentando conteo de plaquetas mayor a 400 mil. Este síndrome es secundario a la producción de citocinas como la IL-6. Las manifestaciones clínicas son secundarias a efectos trombogénicos. La presencia de este síndrome se asocia con enfermedad avanzada y peor resultado clínico.

Las neoplasias de tracto digestivo asociadas con este síndrome son: tumores sólidos de origen gastrointestinal (páncreas, colon, gástrico y hepatocelular).

Tromboembolismo dentro del cáncer gastrointestinal

Armand Trousseau fue el primero en describir la asociación entre cáncer y trombosis con el reporte de su propio caso de tromboflebitis migratoria, en el año de 1867. Después de 125 años, la asociación entre cáncer y trombosis ha sido bien establecida. El estado protrombótico generado por las neoplasias es multifactorial, diversas etiologías celulares y moleculares se han propuesto, incluyendo la expresión del factor tisular por células tumorales, el activador del factor X de la cisteína proteasa, micropartículas procoagulantes derivadas de las plaquetas, células endoteliales y leucocitos.

Los cánceres gastrointestinales son asociados con una incidencia alta de eventos tromboembólicos. En una revisión de cerca de 1 millón de pacientes hospitalizados con diagnóstico de malignidad, los cánceres gastroin-

testinales se encontraron entre los 10 con mayor riesgo de desarrollar trombosis venosa profunda (TVP) o embolismo pulmonar (TEP). Además, se observó que el riesgo de presentar cáncer dentro 1 año posterior a un evento de TVP y TEP aumenta por los cánceres pancreáticos, gástrico, esofágico, colorectal y primario de hígado.

En una serie prospectiva de 2,482 pacientes tratados en un centro de cáncer durante un periodo de dos años, Asmis y cols. encontraron un rango de trombosis venosa profunda de 8.6% entre los pacientes con cáncer de origen gastrointestinal, comparado con 3.3% de pacientes con tumores de otro origen.

La enfermedad avanzada aumenta aún más el riesgo de presentación de trombosis venosa, así como algunos tratamientos paliativos y de quimioterapia en estos pacientes. Los factores de riesgo para desarrollar trombosis venosa profunda se dividen en factores intrínsecos y extrínsecos. La mayor parte de la información obtenida al respecto es del CA de páncreas. En un estudio hecho por Blom et al. en 202 pacientes con cáncer de páncreas, los pacientes con tumores en cuerpo y cola de páncreas tuvieron 2 a 3 veces mayor riesgo de TVP comparado con tumores localizados en la cabeza. Además, la presencia de metástasis incrementa al doble el riesgo de TVP. Otros factores de riesgo intrínsecos incluían niveles altos de factor tisular, agregación plaquetaria inducida por células tumorales, niveles altos de inhibidor-1 del activador

del plasminógeno plasmático y elevación de niveles de proteínas activadoras en la cascada de coagulación. Dentro de los factores extrínsecos, Blom et al. determinaron que el recibir quimioterapia (HR 4.8) y estado postoperatorio de 30 o más días (HR 4.5) fueron asociados con riesgo de TVP. Pacientes que recibieron radioterapia y aquellos con adenocarcinoma mucinoso de páncreas parecieron no tener mayor incremento de riesgo.

La TVP está asociada con morbilidad considerable, con deterioro en la calidad de vida en el paciente con cáncer. El reconocimiento del efecto de TVP sobre la mortalidad en pacientes con cáncer gastrointestinal está emergiendo actualmente. La información disponible sugiere que TVP es un factor de mal pronóstico en los pacientes con cáncer.

Con respecto del manejo con anticoagulantes, actualmente está recomendado usarlos en pacientes con cáncer y tromboembolismo como prevención secundaria a trombosis recurrente, así como en pacientes con cáncer avanzado y factores de riesgo establecidos. Sin embargo, en el momento actual, no justifica la anticoagulación en los enfermos sin trombosis aún, sin embargo, se encuentran en proceso estudios prospectivos para evidenciar el uso regular de esta terapéutica. Hasta el momento se tienen beneficios potenciales de manera preliminar en estos estudios, esperando definir la recomendación final al respecto.

Tabla 1. Manifestaciones paraneoplásicas del cáncer del aparato digestivo

Síndrome	Presentación	Diagnóstico	Cáncer asociado
Osteoartropatía hipertrófica	Degeneración osteoarticular	Radiografía: lesión periostal	Cáncer de colon
Vasculitis leucocitoclástica	Ulceración, cianosis, dolor en región afectada Púrpura palpable Lesión renal Neuropatía periférica	Biopsia piel: necrosis fibrinoide, extravasación de eritrocitos	Cáncer gástrico Cáncer de intestino
Síndrome de Sweet	Síntomas súbitos, nódulos eritematosos, placas o pústulas sobre extremidades, cara, tronco.	Biopsia piel: infiltración con poliformonucleares	Tumores sólidos de origen gastrointestinal Linfoma No Hodgkin
Eosinofilia	Disnea, sibilancias respiratorias	Hipereosinofilia Elevación IL5, IL3, IL2, GM-CSF	Tumores sólidos de origen gastrointestinal

Granulocitosis	Asintomático	Granulocitosis >8x10 9/L Elevación sérica G-CSF	Tumores sólidos de origen gastrointestinal
Trombocitosis	Asintomático	Trombocitosis >400 x 10 9/L Elevación sérica IL6	Tumores sólidos de origen gastrointestinal
SIHAD	Cefalea, fatiga, dolor muscular, calambres, alteración memoria, confusión, depresión, convulsiones	Hiponatremia hiposmolar euvolémica Na sérico <135 Incremento de osmolaridad urinaria >100 mOsm/kg	Cáncer de orofaringe Cáncer gástrico Carcinoide intestinal
Hipercalcemia Tumoral	Alteración en estado mental, ataxia, debilidad, letaria, náusea, vómito, hipertensión, falla renal aguda	Hipercalcemia >10.5 mg/dL PTH <20 pg/mL PTHRP, Elevado	Cáncer de esófago de células escamosas Cáncer primario de hígado Linfoma no Hodgkin
Síndrome de Cushing	Debilidad muscular, edema periférico, hipertensión, aumento de peso, distribución de grasa central	Hipocalcemia <3 mmol/L Cortisol sérico, >29 mg/dl ACTH >100 ng/dl No supresión con dexametasona	Cáncer gástrico Cáncer pancreático Carcinoide intestinal
Hipoglucemia	Diaforesis, ansiedad, palpitaciones, confusión, convulsiones, coma	Hipoglucemia <60 mg/dl Péptido C <0.3 ng/dl Cociente IGF2-IGF1 >10:1	Cáncer hepatocelular Linfoma intestinal
Acromegalía	Fenotipo acromegalía	GHRH >100 pg/ml	Linfoma intestinal tipo no Hodgkin Tumor de células de islotes de páncreas Carcinoide intestinal
Acantosis nigricans	Hiperpigmentación con engrosamiento de la piel. Pliegues, cuello, región axilar.	Biopsia cutánea: Hiperqueratosis y papilomatosis	Adenocarcinoma gástrico Adenocarcinoma de colon
Dermatomiositis	Eritema en heliotropo, pápulas de gottron, eritema en tronco, cara, cuello	Elevación CK, AST, ALT, LDH, aldosa Electromiografía: actividad incrementada con fibrilación Biopsia: lesión perivasicular, proceso inflamatorio interfascicular	Cáncer colorrectal
Eritrodermia	Eritema difuso exfoliativo, pruriginoso	Biopsia piel: infiltrado linfocítico perivasicular	Cáncer gástrico Cáncer pancreático Cáncer esófago Cáncer vesicular
Síndrome carcinoide	Presencia de metástasis = rubefacción, diarrea, broncoespasmo, afección cardiaca (ventrículo derecho)	Anatomía patológica: Argentafín (+/-) Cromogranina A 5-Hidroxiindol acético (5-HIAA) en orina de 24 h	Carcinoide intestinal 1. Yeyuno 2. Ileon 3. Apéndice 4. Recto 5. Colon 6. Estómago 7. Páncreas 8. Duodeno
	Síndrome paraneoplásico Neurológico: a) Neuropatía b) Encefalomielitis c) Lambert - Eaton	Gammagrafía con octreótido con Indio 111	

Tabla 2. Síndrome carcinoide

Sitios carcinoide	Diagnóstico	Síndrome carcinoide	Metástasis óseo
Carcinoide gástrico Carcinoide de duodeno Carcinoide páncreas	5Hidroxitriptófano Argentafin- negativo	Síndrome carcinoide atípico	Positivo
Carcinoide yeyunal Carcinoide ileal Carcinoide colon ascendente	Serotonina Argentafin -positivo	Síndrome carcinoide típico Después de metástasis hepática	Raro
Carcinoide transverso de colon Carcinoide colon distal Carcinoide rectal	Argentafin - negativo	Síndrome carcinoide raro	Positivo

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lorraine C, Gerber D. Paraneoplastic Syndromes: An Approach to Diagnosis and Treatment. Mayo Clin Proc 2010; 85:838-854.
2. Boyce S, Harper J. Paraneoplastic dermatoses. Dermatol Clin 2002; 20: 523-532.
3. Tetzlaff E, Cheng J, Ajani J. Thromboembolism in Gastrointestinal Cancers. Gastrointest Cancer Res 2008; 2:267-272.
4. Lips C, Lentjes E, Hoppenr J. The spectrum of carcinoid tumours and carcinoid syndromes. Ann Clin Biochem 2003; 40:612-627.
5. Kaltsas G, Androulakis I, W de Herder W, Grossman A. Paraneoplastic syndromes secondary to neuroendocrine tumours. Endocrine-Related Cancer 2010; 17:173-193.
6. Tschernatsch M, Dierkes C, Gerriets T, Stolz E, Kaps M, Krasenbrink C. Paraneoplastic neurological syndromes in patients with carcinoid. European Journal of Neurology 2008; 15:1390-1394.
7. Javeed N, Sagar G, Dutta S, Smyrk T, Lau J. Pancreatic Cancer-Derived Exosomes Cause Paraneoplastic B-cell Dysfunction. Clin Cancer Res 2015; 21:1722-1736.
8. Hidalgo M. Pancreatic Cancer. N Engl J Med 2010; 362:1605-17.
9. Villalobos J, Olivera M, Loaeza A, Villalobos M, Torres G. Estudios de 25 años de cáncer del aparato digestivo en cuatro instituciones de la ciudad de México. Rev Gastroenterol Mex 2006; 71:460-474.
10. Stewart A. Hypercalcemia Associated with Cancer. N Engl J Med 2005; 352:373-9.
11. Schadt C. The cutaneous manifestation of gastrointestinal malignancy. Seminars in Oncology 2016; 1:1-17.

Cáncer gástrico: la magnitud del problema

Dr. Federico Roesch Dietlen¹

Dr. Fernando Díaz Roesch²

¹ Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas
Universidad Veracruzana

Veracruz, Veracruz

² Facultad de Medicina
Universidad Cristóbal Colón

Veracruz, Veracruz

El panorama epidemiológico a nivel mundial ha registrado grandes variaciones en las últimas décadas gracias al desarrollo socioeconómico y a los avances científicos y tecnológicos que han permitido disminuir las tasas de mortalidad y prolongar la esperanza de vida al nacer. Sin embargo, cada día será mayor el número de adultos mayores que desarrollarán enfermedades crónico-degenerativas, entre las cuales se encuentran las neoplasias malignas, con gran incremento en el costo de la atención médica, erogación que invariablemente impactará en la economía familiar y en los servicios médicos de los sistemas nacionales de salud (1, 2).

En los indicadores del Banco Mundial del Desarrollo, la esperanza de vida al nacer se ha elevado de 65 a 71 años (4.61%) durante el periodo 1990 a 2015, observándose un descenso de la mortalidad general de 91 a 43 X 1,000 nacidos vivos (47.25%). Geográficamente existen variaciones en las diferentes regiones del mundo, para América Latina la esperanza de vida al nacer se ha incrementado de 68 a 75 años (5.10%) con un decremento de mortalidad de 54 a 20 (37.7%) X 1,000 habitantes. En México, el incremento en la esperanza de vida de 71 a 77 años (5.47%) es mayor que el de muchos países del mundo, al igual que un descenso de la mortalidad general de 23 a 14 X 1,000 nacidos vivos (60.86%) (3).

El proyecto GLOBOCAN 2012 estima que en 2016 la población total del planeta será de 7,432,663,000 habitantes, de los cuales 32.6 millones vivirán con cáncer, diagnosticándose 14.1 millones de casos nuevos, de los cuales fallecerán 8.2 millones de personas que

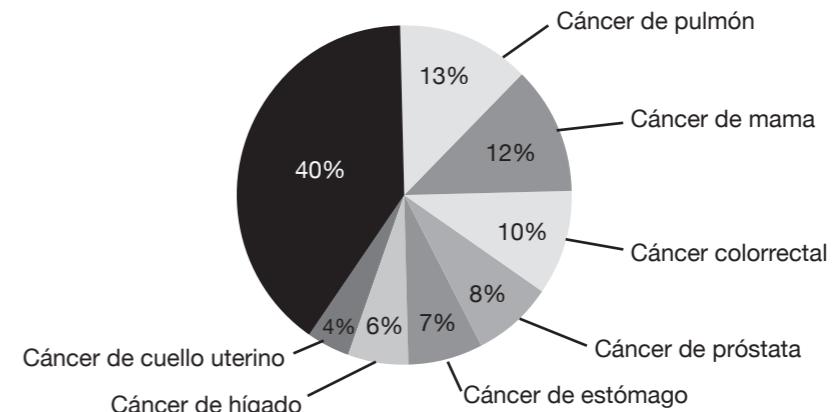
corresponden a 13% de todas las muertes en el mundo, es decir, 4 de cada 10 pacientes (42%) morirán a pesar de los avances científicos y tecnológicos. Estudios actuariales con proyección al año 2025 estiman que se diagnosticarán 19.3 millones de nuevos casos, lo que equivale a 70% de incremento en la próxima década (2).

De acuerdo con la Asociación Internacional de Registros del Cáncer, la localización más frecuente de las neoplasias malignas por aparatos y sistemas en el año 2014 fueron: pulmón 17%, mama 12%, colon y recto 10%, próstata 8%, estómago 7%, hígado 6%, cérvix 4%, que corresponden a 64% (2) (figura 1).

El comportamiento epidemiológico del cáncer gástrico (CG) ha sido estudiado por la Organización Mundial de la Salud, la cual ha clasificado a todos los países en 2 grandes grupos: aquellos considerados como países desarrollados que incluyen a Norte América, Canadá, Europa occidental, Japón y Australia, los cuales tienen una tasa de mortalidad que oscila entre 3.8 y 7.2 X 100,000 habitantes, y el resto, agrupado en el contexto de países en vías de desarrollo en los cuales la tasa se incrementa, alcanzando en algunos sitios hasta 13 X 100,000 habitantes (2, 4).

Méjico no ha sido la excepción, el comportamiento histórico de su morbi-mortalidad se encuentra vinculado a las características geográficas de la población, sus diferentes estilos de vida, marginación, nivel sociocultural, pobreza y escasos recursos económicos destinados a la atención de la salud, lo cual condiciona un grave problema de salud pública (5).

Figura 1. Distribución de las diversas localizaciones del cáncer a nivel mundial de acuerdo a la Asociación Internacional de Registros del Cáncer, Proyecto GLOBOCAM, 2012.



Según el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), el cáncer en nuestro país se ubica como la tercera causa de muerte, sólo después de las enfermedades cardiovasculares y la diabetes mellitus. En 2015, 13.5% del total de defunciones ocurrió por tumores malignos, registrándose 147,985 casos nuevos y 91,248 defunciones, la mayoría de las cuales ocurrieron en personas entre los 45 y 65 años de edad, predominando en el género femenino (55.72%) sobre el masculino (44.28%). En el género masculino el cáncer gástrico ocupa el tercer lugar después del de pulmón y colorectal con 4,104 casos, mientras que en la mujer ocupa el cuarto lugar después del cáncer cervicouterino, mama, colorectal con 3,576 casos (tabla 1). Se estima para el año 2025 que la incidencia anual y la mortalidad por cáncer en Méjico se incrementará en 49.8% (5).

En el estudio publicado recientemente por Sánchez Barriga, el cáncer gástrico (CG) en Méjico se presenta con mayor frecuencia entre los 65 y 85 años de edad, la cual no se modificó en el periodo comprendido entre 2000 a 2012, apreciándose un número cada vez mayor en población de menores de 40 años (6) (figura 2).

De acuerdo con Villalobos y cols., el comportamiento de las neoplasias malignas del tubo digestivo en 35 años de estudio de 14,325 casos atendidos en 5 hospitales de la Ciudad de Méjico, de diferente estrato socioeconó-

mico, se ha modificado, pudiendo observar que el CG que ocupaba el primer lugar en las neoplasias del tubo digestivo en todos los hospitales en 1978 (34.2%), registró un decrecimiento en 2013 (23.15%), pasando a ocupar el segundo lugar a partir de principios de este siglo, siendo el cáncer colorrectal, que ocupaba en 1978 el segundo lugar (23.4%), el que actualmente se coloca en el primero (43.31%) (7) (tabla 2).

Este fenómeno ha tratado de ser explicado por los factores que influyen en su presentación. En la disminución del CG ha influido el empleo de fármacos antisecretores que ofrecen una gastroprotección efectiva contra diversos agentes agresores, el *Helicobacter pylori* considerado un agente carcinógeno cuyo tratamiento oportuno revierte o controla la metaplasia intestinal, y las modificaciones en los factores de riesgo relacionados con la alimentación, tanto en su aporte calórico como en su contenido de proteínas y grasas de origen animal, así como la disminución de la ingesta de conservadores ricos en nitritos (8, 9, 10, 11, 12). En cambio, la mayor frecuencia del cáncer colorrectal en las últimas décadas se explica por el envejecimiento poblacional, el incremento de consumo de proteínas animales, sobre todo de carne roja, al igual que la concentración elevada de colesterol en la materia fecal, el consumo de tabaco y alcohol, el incremento en los casos de enfermedad inflamatoria intestinal, su asociación con el síndrome metabólico y en

particular con la diabetes mellitus tipo 2, así como el incremento de familiares con antecedentes de cáncer colorrectal y de síndromes polipósicos (13, 14).

En México, la tasa de mortalidad del CG es elevada y aunque ha descendido en forma discreta entre los años 2000 a 2012 (de 7.5 a 5.6 X 100,000 habitantes), de acuerdo con lo publicado por Sánchez-Barriga, se observan variaciones importantes en las entidades federativas de las zonas 1 y 2 que incluyen los estados de Chiapas, Guerrero, Oaxaca, Campeche, Veracruz, Tabasco, Puebla, Hidalgo y San Luis Potosí, que tienen la tasa más elevada (entre 4.8 y 9.2 X 100,000 habitantes), mientras que en el resto de las zonas 2 a 7 osciló entre 3 y 4.8 x 100,000 habitantes (6).

CONCLUSIONES

La frecuencia del CG en nuestro país, al igual que en el resto del mundo en las últimas décadas ha disminuido, sin embargo, debe ser

considerado como un problema de salud pública ya que es una enfermedad agresiva, con una tasa de mortalidad elevada debido a que al momento del diagnóstico la enfermedad se encuentra avanzada, con posibilidades terapéuticas muy reducidas y con un pronóstico muy pobre (13, 14, 15).

Este hecho nos obliga a desarrollar proyectos de impacto en la población para: a) Mejorar las condiciones sanitarias de las zonas más vulnerables del país con el objetivo de reducir la infección por *Helicobacter pylori*, y b) promover campañas de educación para la salud en los grupos más desprotegidos y sujetos mayores de 50 años para que acudan en forma temprana a la consulta médica con el fin de realizar diagnóstico oportuno de alteraciones estructurales como la gastritis atrófica, úlcera gástrica o metaplasia intestinal con displasia para poder ofrecerles alternativas de tratamiento más efectivos que permitan reducir las elevadas tasas de mortalidad (16, 17, 18).

Figura 2. Número de defunciones por cáncer gástrico en México relacionada a los grupos etáreos.
Tomado de Sánchez-Barriga J.J. 2016.

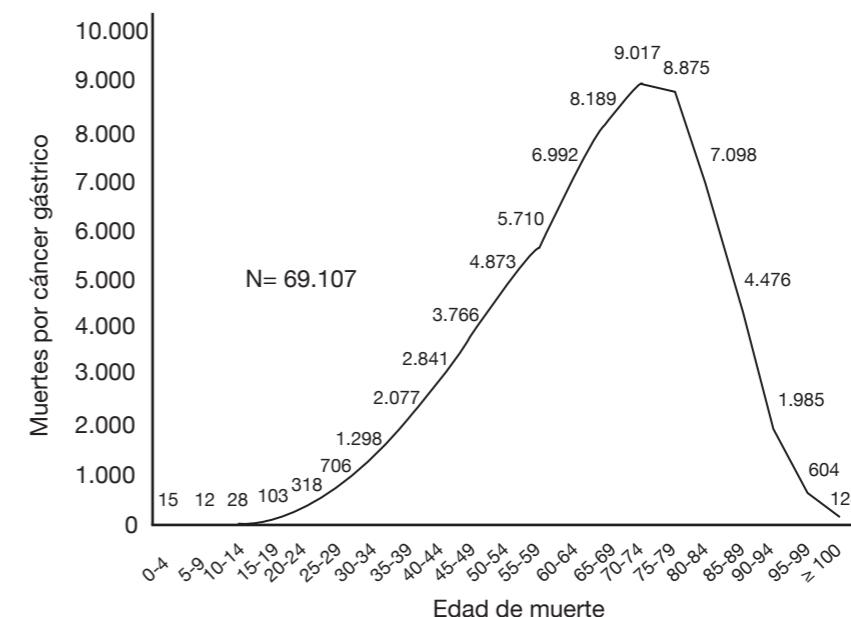


Tabla 1. Frecuencia de las principales causas de cáncer por aparatos y sistemas en México en mayores de 20 años INCAN, 2012.

HOMBRE			MUJER		
Lugar	Órgano	n	Lugar	Órgano	nn
1	Próstata	14.016	1	Mama	20,444
2	Pulmón	5,471	2	Cervicouterino	13,960
3	Colorectal	4,656	3	Colorectal	3,995
4	Estómago	4,104	4	Estómago	3,576
5	Leucemia	3,363	5	Hígado	3,319
TOTAL		65,540	TOTAL		82,445

Tabla 2. Frecuencia de localización de las neoplasias malignas del aparato digestivo. Villalobos J.P. y col. 2013

Localización	n	%
Colorectal	217	43.31
Estómago	116	23.15
Hígado	48	9.58
Vesículas y vías biliares	27	5.39
Esófago	25	5.00
Intestino delgado	16	3.19
Ano	8	1.60
Total	501	100.00

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015 Mar 1; 136(5):E359-86. doi: 10.1002/ijc.29210. Epub 2014 Oct 9.
2. GLOBOCAN 2012. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence. Worldwide. International Agency for Research Cancer. World Health Organization. http://globocan.iarc.fr/Pages/burden_sel.aspx.
3. World Development Indicators Informe. The World Bank Esperanza de vida al nacer en el mundo. <http://bancomundial.org/indicador/SP.DYN.LE00.IN/countries/> 2014
4. Perry AF, Dallon ES, Lund J et al. Burden of Gastrointestinal disease in the United States: 2012 Update. *Gastroenterology.* 2012; 143:1179-87.
5. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Causas de mortalidad, 2015. <http://www.inegi.org.mx/sistemas/Defalut.aprox%20moderno107&estatic-23587>
6. Sánchez-Barriga JJ. Tendencias de mortalidad y años potenciales de vida perdidos por cáncer gástrico en México, 2000-2012. *Rev Gastroenterol Mex.* 2016; 81: 65-73.
7. Villalobos P.J.J., Bourlon M.T, Loaeza del Castillo A, Torres V.G. Variaciones en la frecuencia de cáncer del aparato digestivo en el transcurso de 35 años en cuatro instituciones de la Ciudad de México de distinto nivel socioeconómico *Gaceta Med Mex.* 2014; 150: 49-57.
8. Hunt R.H, Xiao S.D, Megraud F, Leon B.R., Bazzoli F, van der Merwe WS, Vaz C.L., Fock M, Fedal S et al. *Helicobacter pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organization Global Guideline. *J Gastrointest Liver Dis.*, 2010; 20: 299-304.
9. Vargas AJ, Thompson PA. Diet and nutrient factors in colorectal cancer risk. *Nutr Clin Pract.* 2012; 27(5):613-23.
10. Takachi R, Tsubono Y, Baba K et al. Red meat intake may increase the risk of colon cancer in Japanese, a population with relatively low red meat consumption. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2011; 20:603-12.
11. Miller PE, Lazarus P, Lesko SM et al. Meat-related compounds and colorectal cancer risk by anatomical subsite. *Nutr Cancer.* 2013; 65(2):202-26.
12. Song H, Ekheden I.G, Zheng Z, Ericsson J, Nyrén O, Ye W. Incidence of gastric cancer in patients with gastric precancerous lesions: Observational cohort study in a low risk Western population. *B M J.* 2015; 351, 3867-74.
13. Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics. *Cancer J Clin* 2014; 64:104-117.
14. González-Contreras QH, Aldana Martínez OH. Cancer colorrectal en Gastroenterología Clínica de Roesch D.F. y Remes T.J.M. 3a. ed. 2013, México Alfil, pp: 357-370.
15. Compare D, Rocco A, Nardone G. Screening for and surveillance of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2014; 20:13681-91.
16. Meza-Junco J, Montano-Lozab A.J. El cáncer gástrico en México: Mejoría; pero aún con mucho por hacerse. *Rev Gastroenterol Mex.* 2016; 81(2):63-64.
17. Sampieri C.L., Mora M. Gastric cancer research in Mexico; A public health priority. *World J Gastroenterol.* 2014;14:4491-52.
18. Khanderia E, Markar SR, Acharya A, Kim, Y. The influence of gastric cancer screening on the stage at diagnosis and survival: A meta-analysis of comparative studies in the Far East. *J Clin Gastroenterol.* 2016; 50:190-7.

Cáncer gástrico: factores genéticos

Dr. Heriberto Medina Franco

Cirujano Oncólogo

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Ciudad de México, México

Epidemiología

El cáncer gástrico (CG) es la segunda causa de mortalidad por cáncer y cuarta neoplasia maligna más común a nivel mundial (detrás de pulmón, mama y colorrectal). Su incidencia es muy variada dependiendo de la región geográfica, con casi la mitad de los casos localizados en Asia Oriental, especialmente China y Japón. Etiológicamente, se asocia con infección por *H. pylori*, factores dietéticos y de estilo de vida, así como factores genéticos. La última actualización de la incidencia y mortalidad por CG hecha por la International Agency for Research on Cancer a través de sus series GLOBOCAN, estimó en 989,000 casos nuevos de CG en 2008, representando 7.8% de todas las neoplasias malignas (1). Las tasas de incidencia y mortalidad por CG continúan declinando con el paso del tiempo, lo cual es válido en regiones desarrolladas o en vías de desarrollo e independientemente del riesgo, con un cambio porcentual anual de -4% en Europa y Asia, y de -2.3% en México (2), estimándose un decremento de 2.3% anual a nivel mundial hasta 2030. Por otra parte, se ha observado un incremento en la incidencia de CG a nivel del cardias, asociado principalmente con el aumento en los índices de obesidad. Desde el punto de vista histológico, el CG se clasifica en intestinal y difuso (indiferenciado) (3). El tipo difuso ocurre en todos los grupos de edad, con igual distribución por sexo, mientras que el tipo intestinal predomina en hombres y ancianos. El tipo difuso involucra el cuerpo o todo el estómago, mientras que el intestinal predomina en antrum, siendo de peor pronóstico el primero. Finalmente, el tipo difuso es el subtipo que se presenta en el CG hereditario difuso (HDGC), asociado con mutación en el gene *CDH1* (4).

Patogénesis molecular del CG: factores ambientales

De acuerdo con el estudio TCGA, en el cual más de 300 CGs fueron estudiados con diferentes plataformas genéticas, se han identificado 4 subtipos genómicos de CG: 1) Inestabilidad cromosómica (IC), 2) Inestabilidad microsatelital (IMS), 3) Genoma estable (GE), y 4) Asociado con virus Epstein-Barr (EBV) (5). La gastritis crónica atrófica y la metaplasia intestinal (MI) que afectan a la mucosa gástrica son consideradas partes importantes en la patogénesis de CG (figura 1) (6). La atrofia de la mucosa se caracteriza por pérdida de los elementos glandulares y reemplazo por células metaplásicas o fibrosis, con hipoclorhidria concomitante. La MI es una lesión pre-neoplásica caracterizada por la transformación de la mucosa gástrica en un fenotipo intestinal, con células caliciformes y mucinas intestinales. La MI se asocia con la sobreexpresión del factor de transcripción CDX2⁷ y se clasifica actualmente en tres subtipos: intestinal, gástrico y mixto, conocido este último como MI incompleta, y se considera con el riesgo más elevado de desarrollo de CG. El daño a la mucosa puede inducir la expresión del factor trefoil 2 (TFF2) en el contexto de infección por *H. pylori*, el cual se ha implicado como un evento precursor en la progresión de CG (8). En la mayoría de los pacientes, el CG es precedido por décadas de inflamación crónica, la cual activa el factor de transcripción NF-κB, un mediador clave en la promoción tumoral (9). La inflamación crónica también incrementa el estrés oxidativo debido a reactivos de oxígeno y nitrosaminas generados por leucocitos y macrófagos que producen daño en células proliferativas. Por lo demás, la producción de citosinas y quimosinas inducen

no solamente la migración leucocitaria, sino que además promueven la carcinogénesis. En forma experimental, ratones con deficiencias inmunes severas son susceptibles a infección por *H. pylori*, pero no desarrollan enfermedad gástrica, lo que apoya la importancia del papel del sistema inmune del huésped en la carcinogénesis.

El principal factor ambiental para el desarrollo de CG es la infección por *H. pylori*: un análisis de 12 estudios de casos y controles por el Helicobacter y Cancer Collaborative Group (10), estimó que el riesgo relativo de la infección por *H. pylori* para CG no-cardial fue de 2.97 (95% IC 2.34-3.77), sin asociación para CG del cardias. Si se restringe el análisis a casos ocurridos en los últimos 10 años, el RR se incrementa a 5.93 (95% IC 3.41-10.3). Así, se reconoce como un carcinógeno clase I por la Organización Mundial de la Salud. Un factor mayor de virulencia es la citotoxina asociada al gene A (CagA), el cual se inyecta en el citoplasma de las células epiteliales gástricas, que en ratones transgénicos ha demostrado inducir el desarrollo de hiperplasia epitelial, pólipos gástricos y adenocarcinomas gástricos e intestinales (11). Variaciones genéticas en CagA, específicamente presentes en cepas asiáticas, se asocian con gastritis crónica, úlcera gástrica y CG en humanos. En las células epiteliales, CagA es sometida a fosforilación por la Src cinasa, la cual activa SHP-2, la que a su vez induce la vía Ras-ERK, reguladora clave de crecimiento, migración y adhesión celular (12). La Cag-A también rompe las uniones intercelulares fuertes y puede afectar la cinasa PAR1/MARK alterando la polaridad de las células basales, causando desorganización de la arquitectura de la mucosa gástrica (12). La Cag-A tiene funciones independientes de la fosforilación de cinasas, incluyendo interacciones con la Met-tirosín cinasa y la E-caderina. Esta última interacción rompe la unión entre E-caderina y β-catenina, conduciendo a un incremento nuclear de esta última con la subsecuente activación de la transcripción dependiente de ésta (13).

Algunos estudios han evaluado la utilidad de la erradicación del *H. pylori* para la prevención de CG. Los estudios aleatorios realizados en poblaciones de alto riesgo sugieren que la erradicación es más efectiva antes del desarrollo de lesiones premalignas. En un meta-

análisis de 6 estudios aleatorios, la erradicación de *H. pylori* reduce el riesgo de CG con un RR de 0.65 (95% IC, 0.43-0.98) (14).

El EBV se ha detectado en 5-10% de CG. Un meta-análisis de 70 estudios incluyendo más de 15 mil casos de CG demostraron que la asociación con EBV se presenta predominantemente en hombres y en cardias y cuerpo gástrico más que en el antro (15). Una característica molecular mayor de los CG asociados a EBV es la metilación de las islas CpG de los genes asociados con cáncer (16). La expresión de la proteína latente de membrana viral 2A (LMP2A) puede ser responsable de la metilación del ADN, induciendo la fosforilación de STAT3 y la subsecuente transcripción de la ADN metil-transferasa 1(DNMT1). El EBV también codifica un gran número de micro RNAs (miRNAs), la mayoría en las regiones BHRF1 y BART del genoma. Los miRNAs virales pueden reprimir proteínas celulares, incluyendo al modulador de la apoptosis regulado por el p53 (PUMA), DICER1 y BIM (17).

Patogénesis molecular del CG: factores del huésped

Uno de los primeros factores genéticos del huésped identificados en CG involucra polimorfismos en el gene de la interleucina proinflamatoria 1-β (IL1-β). Más recientemente, se han demostrado combinaciones de polimorfismos de nucleótido único (SNPs) en genes relacionados con la inmunidad (IL1-β, el antagonista del receptor de la IL-1-IL-1RN, el factor de necrosis tumoral α -TNF-α- y la IL-10) que confieren un incremento significativo en el riesgo de CG, pero sólo en pacientes infectados por *H. pylori* (18). Existen otros polimorfismos (SNPs) que incrementan en forma significativa el riesgo de CG, como el de la región promotora del gene que codifica para E-caderina (*CDH1*) cuya expresión brinda un riesgo diferente entre población asiática y no-asiática (19). Un estudio de casos y controles realizado en nuestra población documentó un polimorfismo en la región promotora del gene *CDH1* (alelo -160) confiriendo un riesgo relativo de CG de 1.98 para heterocigotos y 6.5 para homocigotos (20). Otro factor genético del huésped para desarrollo de CG es el antígeno prostático estimulante de células troncales (PSCA), que aumenta la susceptibilidad a CG difuso y puede desempeñar un

papel importante en la proliferación de las células epiteliales. Las variantes genéticas de PSCA han confirmado su participación en el riesgo de CG en varias poblaciones (21).

Los síndromes hereditarios de CG son raros y constituyen 1-3% de CG y son fundamentalmente de tres tipos: CG difuso hereditario (HDGC), el de CG y poliposis proximal del estómago (GAPPS) y CG familiar intestinal (FIGC) (22). Además de la mutación germlinal en *CDH1*, se han identificado a otros genes candidatos para el HDGC incluyendo *CTNNA1*, *BRCA2* y *STK11* (23). El GAPPS, reportado por vez primera en 2012, se caracteriza por transmisión autosómica dominante de poliposis de glándulas fúndicas (incluyendo lesiones displásicas y/o adenocarcinoma) restringido al estómago proximal sin evidencia de poliposis colorrectal o duodenal u otros síndromes hereditarios de cáncer gastrointestinal; su causa genética se desconoce (24). El CG se ha asociado también con otros síndromes hereditarios como el de Lynch (síndrome de cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis), poliposis adenomatosa familiar (PAF), el síndrome de Li-Fraumeni (mutación germlinal de *p53*) y el síndrome de Peutz-Jeghers (poliposis hamartomatosa gastrointestinal por mutación germlinal de *LKB1*).

El HDGC es una forma poco frecuente, heredada de forma autosómica dominante de penetrancia incompleta que se caracteriza por la presentación a edades tempranas de tumores infiltrativos, de tipo difuso de acuerdo con la clasificación de Lauren (25). La primera evidencia clara de un locus de susceptibilidad genética para CG fue la identificación en 1998 de una mutación germlinal en el gene codificador de la E-caderina, llamado *CDH1*, en una familia maorí de Nueva Zelanda (26). La familia fue reportada por vez primera con un patrón hereditario de CG en 1964 y sobre los siguientes 30 años, 25 miembros de 5 generaciones fallecieron a causa de CG. Desde el punto de vista patológico, todos los casos correspondieron a CG difuso poco diferenciado. La edad de diagnóstico fue desde los 14 años, con la mayoría de los individuos presentándose antes de los 40 años. Se identificó la mutación que origina terminación prematura de la proteína E-caderina, la cual había sido identificada previamente en CG

y que confiere pobre pronóstico (27). Todos los casos son del tipo difuso y no hay relación con el tipo intestinal. El riesgo acumulativo calculado para el desarrollo de CG en personas portadoras de la mutación hacia los 80 años de edad es de 67% para hombres y 83% para mujeres (28). La edad de inicio muestra marcada variación entre las familias. La mediana de presentación en los 30 individuos de la familia maorí que desarrollaron CG fue 32 años, significativamente menor que los 42 años de individuos de otras etnias portadores de la mutación. Además del CG, existe una incidencia elevada de otras neoplasias en familias con HDGC, específicamente el cáncer lobulillar de mama que se presenta en 20-40% de las mujeres pertenecientes a familias con dicho síndrome (28). Mutaciones en la E-caderina se han descrito hasta en 50% de los cánceres lobulillares de mama esporádicos (29). Asimismo, se ha descrito una incidencia más elevada de carcinomas de próstata y colorrectales en portadores de la mutación en *CDH1* (30).

El Consorcio Internacional de Cáncer Gástrico (30) es un grupo de genetistas, gastroenterólogos, cirujanos, oncólogos, patólogos y biólogos moleculares de diferentes países que han definido las guías para el diagnóstico y manejo del HDGC. El criterio clínico que se ha sugerido para la definición de este síndrome incluye la documentación de dos o más casos de CG difuso en parientes de primer o segundo grado, con alguno de ellos diagnosticado antes de los 50 años de edad o tres o más casos de CG difuso en familiares de primero o segundo grado, independientemente de la edad de presentación. Actualmente, se han ampliado dichos criterios de probabilidad de documentarse la mutación a individuos con CG difuso antes de los 35 años de edad, individuos con historia personal de CG difuso y cáncer lobulillar de mama o familias con un miembro con CG difuso y otro miembro con carcinoma lobulillar de mama o cáncer de colon con células en anillo de sello. Aproximadamente 25-50% de las familias que cumplen uno de estos criterios tiene mutaciones germlinales identificables en el gene *CDH1*. Las familias restantes pueden tener mutaciones no identificadas en elementos regulatorios o mutaciones en genes no identificados que contribuyan al HDGC.

Una vez identificada la mutación, el manejo clínico de estos individuos es muy complejo, ya que la endoscopía suele tener una tasa muy elevada de falsos negativos. La razón principal es que los tumores en HDGC no suelen presentarse como masas exofíticas, sino como células individuales o agrupadas que invaden difusamente la submucosa (figura 2). Esto ha llevado a la recomendación de realizar gastrectomía profiláctica (31), y en la mayoría de las series reportadas se han documentado células malignas en la pieza quirúrgica a pesar de realizar una evaluación endoscópica exhaustiva preoperatoria (tabla 1). Así, actualmente, se recomienda la gastrectomía total a una edad de 20 años para hombres e individualizar para mujeres dado los potenciales efectos deletéreos de la gastrectomía en un futuro embarazo (32). No se ha determinado la conducta clínica en casos donde la familia cumple con los criterios clínicos para HDGC, pero no se documenta mutación germinal en el CDH1 (31).

Genética molecular del cáncer gástrico

Estudios de diversos grupos durante la última década han establecido un catálogo de las alteraciones genéticas que derivan en el desarrollo de CG, incluyendo mutaciones genéticas, alteraciones en el número de copias somáticas (sCNAs, por sus siglas en inglés), variaciones estructurales, cambios epigenéticos y cambios transcripcionales que involucran mRNAs y RNAs no codificantes (ncRNAs) (figura 3). Algunas alteraciones pueden asociarse con subtipos específicos de CG. Por ejemplo, la IMS es un fenómeno de hipermutabilidad genética, donde regiones microsatélite en los genomas del tumor acumulan mutaciones por defectos en la reparación del ADN. Estudios de secuenciación han demostrado que 15-20% de CG's se caracterizan por IMS.

1. Mutaciones genéticas. Como la mayoría de los cánceres epiteliales, el CG se caracteriza por mutaciones somáticas en varios genes, de 50 a 70 por tumor, un nivel comparable al del cáncer de colon y esófago. El gene más frecuentemente mutado en CG es el TP53, presentando aberraciones hasta en 50% de los casos (33) y en forma no sorprendente se asocia con peor pronóstico clínico (34). Reflejando la función celular del TP53 como el guardián de la integridad de genoma, con CG

con TP53 mutado exhiben niveles elevados de sCNAs (35). Los CG también muestran mutaciones en oncogenes bien conocidos (KRAS, CTNNB1, PIK3CA) y genes supresores tumorales (SMAD4, APC) (36). Algunas de estas mutaciones se dan en subtipos especiales de CG, por ejemplo, los asociados con EBV, frecuentemente exhiben mutaciones en PIK3CA (5), mientras que los de tipo difuso frecuentemente exhiben mutaciones somáticas en CDH1 (19). Estudios de secuenciación recientes han demostrado otros dos genes de CG: 1) ARID1A se encuentra mutado en 10-15% de CG y codifica un componente del complejo remodelador de cromatina SWI/SNF y las mutaciones son generalmente inactivantes, actuando como gen supresor (37) y 2) RHOA, cuya mutación sugiere que puede impartir resistencia a una forma de muerte celular programada después del desprendimiento celular de un sustrato sólido (38). Además de estas mutaciones de alta frecuencia existen muchas otras como la mucina gástrica MUC6, BCOR (codificando un co-represor BCL6), FAT4 (una protocaderina) y RNF43, un regulador de la vía Wnt (5). A pesar de la baja frecuencia de dichas mutaciones, estos genes contribuyen a la capacidad de los CG de manifestar diferentes características; por ejemplo, mutaciones en los genes presentadores de antígenos HLA-B y B2M observado en CG con IMS, pueden ejercer un papel en evadir la respuesta inmune anti-tumor del huésped derivada de la presentación de neo-antígenos tumorales.

2. Alteración en el número de copias somáticas (sCNAs). Es otro mecanismo mediante el cual oncogenes o genes supresores son selectivamente activados o inactivados en CG. La clase predominante de genes amplificados en CG son los relacionados con la señalización RTK/RAS/MAPK, incluyendo HER2, EGFR, MET, FGFR2 y RAS (KRAS y menos frecuentemente NRAS) (3, 39). En total, cerca de 30-40% de CG presentan amplificación RTK/RAS/MAPK y existen terapias con blanco en estos genes, incluyendo trastuzumab (HER2), nimotuzumab (EGFR), AZD4547 (FGFR2) y onartuzumab (MET) (tabla 2). De hecho, el trastuzumab (Herceptin®) anti-HER2 ha demostrado en un estudio fase III mejorar la sobrevida global en conjunto con quimioterapia en pacientes con CG avanzado con sobreexpresión de HER2 (40). Otro

gene frecuentemente amplificado en CG que puede interactuar con la vía RTK/RAS/MAPK es el VEGFA, un mediador de la angiogénesis que es particularmente notable por el papel de la terapia anti-angiogénica en CG (41). En el estudio TCGA, los CG positivos para EBV presentan frecuentemente amplificaciones en PD-L1 y L2, que son genes inhibidores, de particular relevancia como blancos de inmunoterapia (5). Otra clase de genes que son blanco de amplificación en CG están relacionados con el control del ciclo celular, incluyendo CCND1, CCNE1 y CDK6, cuya relevancia es su interacción con otros blancos terapéuticos moleculares, por ejemplo, la co-amplificación HER2/CCNE1 es un mecanismo de resistencia a lapatinib (inhibidor dual EGFR/HER2) en CG con HER2 amplificado (42). Una tercera clase de genes amplificados en CG corresponde a aquellos involucrados en regulación transcripcional, como los factores GATA (GATA4, GATA6), KLF5 y MYC. Amplificaciones de los dos primeros pueden estar restringidos a cánceres gastrointestinales y hepatobiliares (43).

Además de amplificaciones, frecuentemente ocurren delecciones en CG, involucrando genes supresores de tumores como WWOX, RB1, PARK2, FHIT y CDKN2A/B. Las delecciones somáticas en CDH1 se han asociado con mal pronóstico (44). Finalmente, re-arreglos genómicos, ya sea balanceados o asociados a cambios en el número de copias, pueden resultar en genes de fusión creando nuevos productos de proteínas químéricas (e.g., BCR-ABL en leucemia mieloide crónica) o causando elevada expresión de un gene secuestrando el promotor de otro (e.g., TMPRSS2-ERG en cáncer de próstata). Un estudio de secuenciación en 2010 reveló por vez primera la presencia de genes de fusión de CG y cáncer de próstata (e.g., AGTRAP-BRAF), y modelos preclínicos han mostrado sensibilidad al tratamiento con sorafenib, originalmente diseñado como un inhibidor RAF (45). El segundo gene de fusión identificado en CG fue el CD44-*SLC1A2*, el cual yuxtapone el transportador de glutamato *SLC1A2* con el promotor *CD44*, lo que facilita la adquisición de glutamato por la célula maligna (46).

3. Cambios epigenéticos. Aberraciones epigenéticas tienen un papel preponderante en

la patogénesis de CG. Éstas pueden ocurrir a nivel de metilación del ADN donde los grupos metilo se adhieren a las bases de citosinas en los pares CG o modificaciones de histonas, donde residuos específicos de éstos son metilados, acetilados o fosforilados. Existe un gran interés en estudiar cómo los factores de riesgo ambientales para CG pueden modular el epigenoma gástrico. Por ejemplo, el *H. pylori* ha mostrado infectar e inducir una amplia gama de cambios de metilación en el ADN de las células del epitelio gástrico (47). Existe vasta evidencia en la literatura de la metilación del ADN de promotores de genes supresores de tumores, produciendo silenciamiento de éstos (CDH1, RUNX3, P16 y *hMLH1*) (48). Alteraciones en la metilación del ADN pueden influenciar también la progresión del CG y respuesta al tratamiento. Múltiples estudios han confirmado que ciertos CG exhiben un fenotipo metilador de las islas CpG; los pacientes con este fenotipo tienden a ser más jóvenes y con tumores menos diferenciados. Estos genes tienen como blanco células madre embrionarias, desencadenando nuevamente su proliferación. Finalmente, los CG asociados con EBV son los que presentan la tasa más alta de metilación del ácido desoxirribonucleico.

4. Transcriptómica del CG. En las décadas pasadas, varios grupos han identificado diversas "firmas" de expresión genética que se traducen en determinadas características clínicas. Uno de esos reportes correlaciona con los tipos de la clasificación de Lauren (G-INT/G-DIF) y es tanto pronóstico como predictivo de la sensibilidad a 5-FU. Esta clasificación ha sido recientemente extendida a tres subtipos: proliferativo, mesenquimatoso y metabólico, donde las líneas celulares con características mesenquimatosas responden más a compuestos inhibidores de la vía PIK3CA/mTOR (35). Otros estudios se han enfocado en obtener "firmas" genéticas pronósticas, como un estudio de Corea que basado en 8 genes identifica CG estadio II de buen y mal pronóstico, cuestión relevante, ya que los de mal pronóstico pudieran requerir tratamiento adyuvante, mientras que los de buen pronóstico podrían tratarse exclusivamente con resección quirúrgica (50).

5. miRNAs y RNAs no codificantes. Los miRNAs son pequeños RNAs (22 nucléótidos)

que se unen a blancos genéticos y pueden dar lugar a regulación negativa. Estudios de múltiples grupos han producido una lista de >200 miRNAs con papeles potenciales en el desarrollo de CG, su progresión y respuesta a tratamiento (51). Ejemplos de miRNAs onco-génicos incluyen *miR21*, *miR27a* y *mir-130b*, los cuales se encuentran sobre-expresados en CG en relación con controles normales. Los miRNAs onco-génicos típicamente regulan en forma negativa genes supresores de tumores, por ejemplo, se ha reportado que *mir-21* tiene como blanco los genes supresores *PTEN* y *PDCD4* (52). El conocimiento de los RNA no codificantes en CG (lincRNAs) es más limitado, aunque algunos como HOTAIR y GAPLINC pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo y progresión del cáncer gástrico (53).

6. Microambiente tumoral. Los tumores gástricos no solamente están constituidos de células tumorales, sino también de otras poblaciones, incluyendo células estromales, células inmunes y vasos sanguíneos. Más allá de ser espectadores inocentes, varios estudios han demostrado que estas subpoblaciones celulares tienen un papel destacado en la progresión y agresividad de la enfermedad. Algunos estudios han encontrado que CG con alto contenido de estroma, determinado mediante evaluación de expresión genética o por histopatología, se asocian con mal pronóstico (54). Hallazgos similares se han reportado en cánceres de mama, pulmón y esófago. Los mecanismos subyacentes del papel del estroma en el soporte del crecimiento del CG probablemente son multifactoriales, incluyendo el brindar una matriz extracelular adecuada para mantener el crecimiento de células tumorales, interacciones activas intercelulares vía fibroblastos asociados con cáncer que pueden secretar moléculas estimuladoras de crecimiento como IL-6 y proveen una barrera física que impide la llegada de agentes quimioterapéuticos. Las principales vías implicadas en la señalización del estroma incluyen TGF β y EMT, apuntando a complejas interacciones entre las células tumorales y poblaciones celulares vecinas no malignas (54). Actualmente hay estudios en proceso tratando de tomar como blanco al estroma tumoral para tratamiento del cáncer gástrico (55).

Otra población intratumoral vital para el desarrollo del CG son las células regulatorias de la vasculatura tumoral y la inmunidad. Los CG secretan compuestos pro-angiogénicos como VEGF, CXCL1 y Ang-2 para estimular la formación de vasos sanguíneos. Éstos han sido utilizados como blancos terapéuticos. En el estudio AVAGAST, la combinación de bevacizumab (un anticuerpo anti-VEGF) y quimioterapia no demostró mejorar la sobrevida comparada con quimioterapia sola, sin embargo, los estudios RAINBOW y REGARD evaluando ramucirumab, un anticuerpo anti-VEGFR2, reportaron mejoría en la sobrevida en pacientes con CG avanzado (56, 57).

Finalmente, las células del sistema inmune de muy diversos subtipos se observan en CG y ciertos subtipos (e. g., asociado con EBV y IMS) se asocian con un fuerte infiltrado linfocitario. Dependiendo de las identidades específicas y funciones de las células inmunes, estas células infiltradoras de tumores pueden tener un papel pro a anti-tumoral. Por ejemplo, CG con niveles elevados de células T reguladoras (FOXP3-positivas) exhiben un buen pronóstico, mientras que aquellos con altos niveles de IL-17 producida por linfocitos T CD-8 (células citotóxicas) se asocian con mal pronóstico (58).

En conclusión, el conocimiento de la patogénesis molecular de CG se ha expandido en forma considerable en las últimas décadas. Se han establecido relaciones entre los factores ambientales y genéticos, descrito síndromes hereditarios con guías de manejo clínico y las vías de señalización que llevan al desarrollo y progresión tumoral, tanto en las propias células tumorales como en su microambiente están siendo blanco de nuevas terapias que ya constituyen una realidad para el manejo de esta letal neoplasia.

Figura 1. Patogénesis del CG tipo intestinal (6).

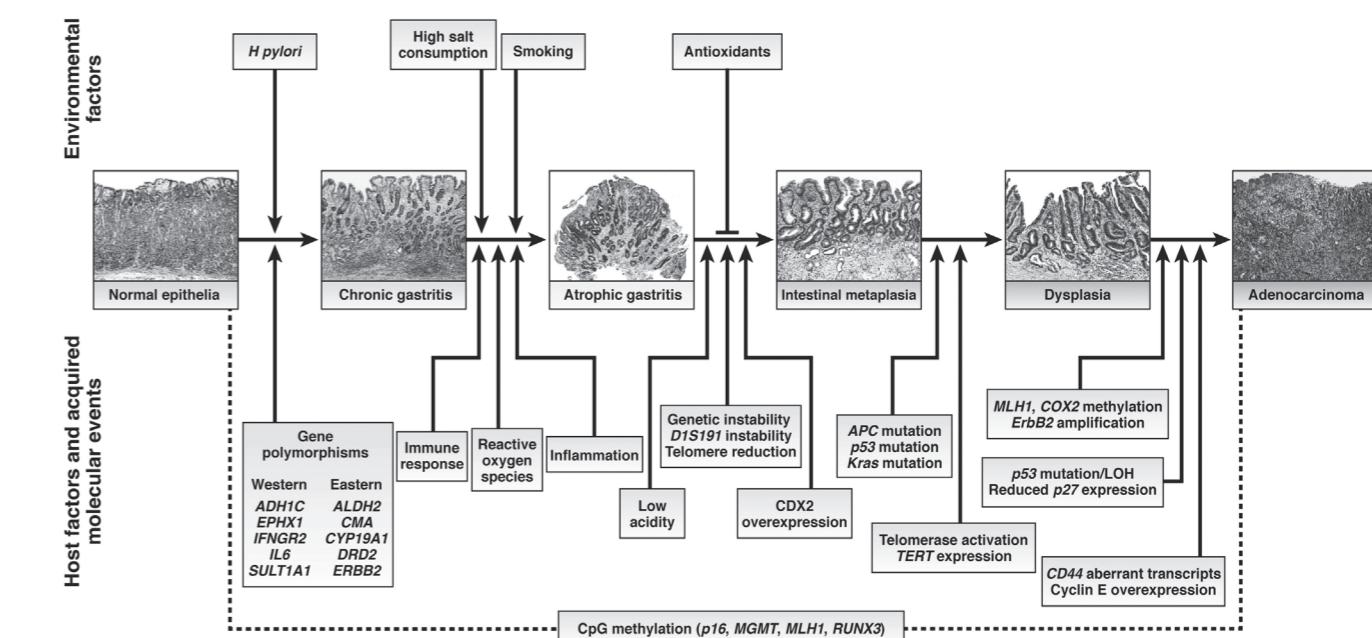


Figura 2. Microfotografía que demuestra la presencia de células en anillo de sello infiltrando la submucosa con un epitelio superficial normal.

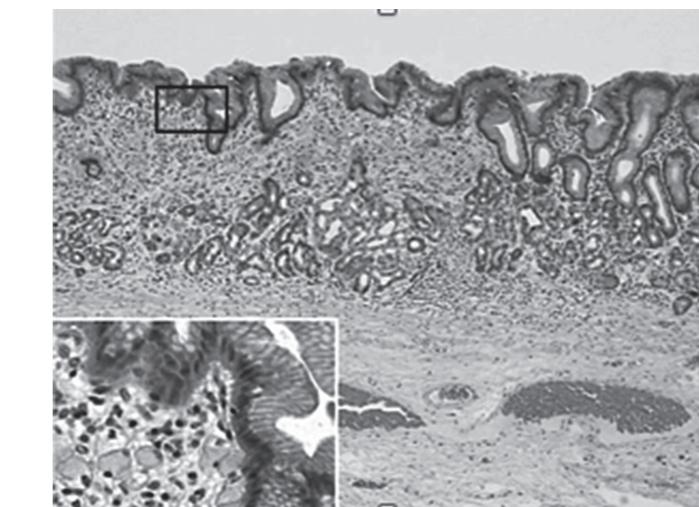


Figura 3. Características genómicas del cáncer gástrico (6).

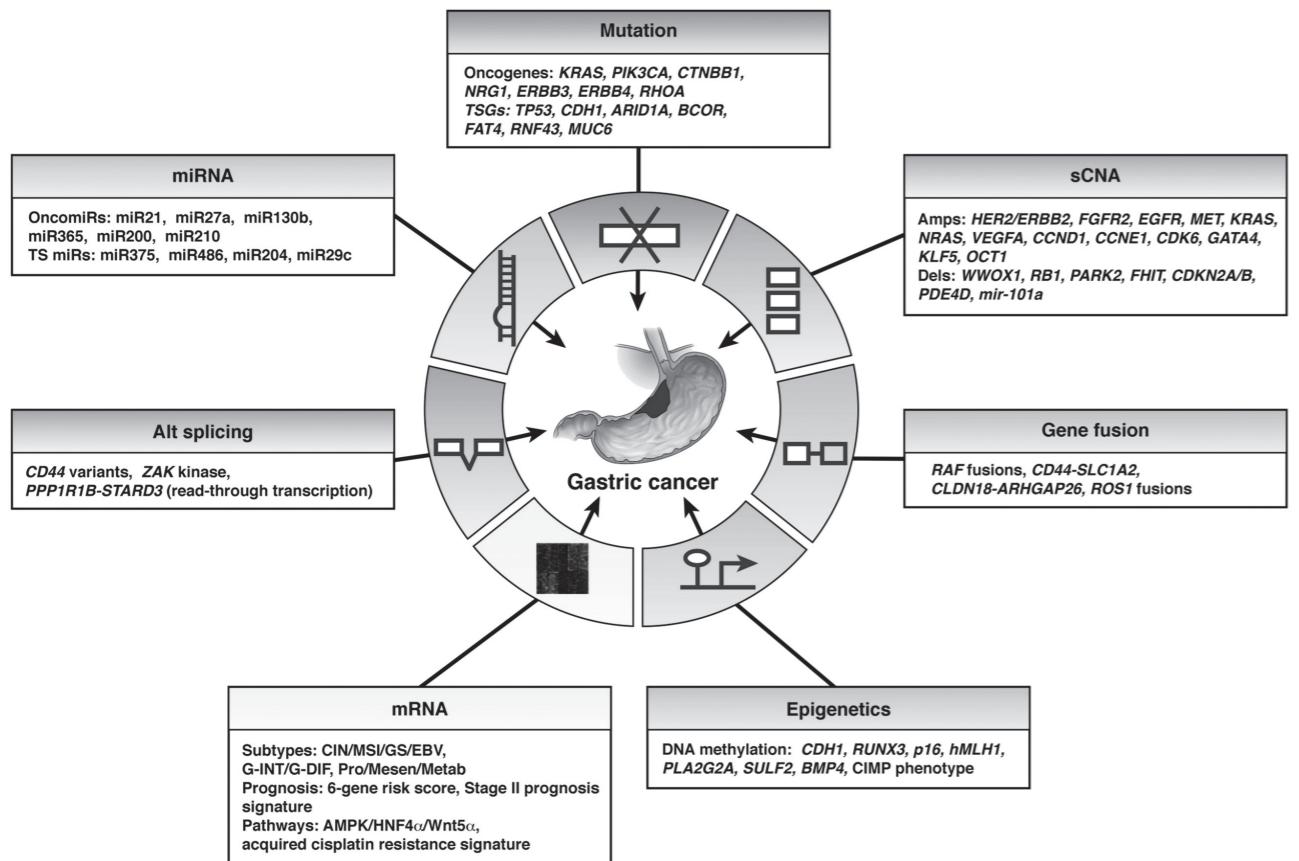


Tabla 1. Datos publicados de gastrectomía profiláctica en portadores de la mutación germinal en el gene *CDH1* (adaptada de 31)

Estudio	Año	Pacientes (n)	Cáncer en especimen	Multifocalidad
Hebbard et al.	2009	23	22/23 (96%)	N/A
Chen et al.	2011	18	17/18 (94%)	N/A
Lynch et al.	2008	17	13/17 (76%)	N/A
Carneiro et al.	2004	9	9/9	5/9 (55.5%)
Barber et al.	2008	8	8/8	7/8 (87.5%)
Norton et al.	2007	6	6/6	6/6
Lewis et al.	2001	6	6/6	5/6 (83.3%)
Charlton et al.	2004	6	6/6	6/6
Huntsman et al.	2001	5	5/5	N/A
Chun et al.	2001	5	5/5	5/5
Medina-Franco et al.	2007	4	3/4 (75%)	N/A
Newman et al.	2006	2	0/2	0
Chung et al.	2007	1	1/1	0/1
Francisc et al.	2007	1	1/1	1/1
Total		111	102/111 (91.9%)	35/42 (83.3%)

Tabla 2. Alteraciones genómicas como blancos terapéuticos en CG.

Gene	Alteración	Prevalencia en CG	Terapias
ERRB2	Amplificación/ sobreexpresión	10-20%	Trastuzumab
VEGFR2	Sobreexpresión	50%	Ramucirumab
VEGF	Sobreexpresión	40-50%	Bevacizumab Regorafenib
EGFR	Amplificación/ sobreexpresión	6-27%	Cetuximab Nimotuzumab
MET	Amplificación/ sobreexpresión	5-40%	Onartuzumab AMG337
FGFR2	Ampolificación/ sobreexpresión	4-12%	AZD4547 Dovitinib
ATM	Pérdida (proteína)	60%	Olaparib
PIK3CA	Mutación	5-10%	Everolimus
MSI	Mutación	15-20%	Pembrolizumab (anti-PD1)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ang TL, Fock KM. Clinical epidemiology of gastric cancer. Singapore Med J 2014; 55:621-8.
- Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F et al. Recent patterns in gastric cancer: a global overview. Int J Cancer 2009; 125:666-73.
- Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. Acta Pathol Microbiol Scand 1965; 64:31-49.
- Medina-Franco H. Cáncer gástrico hereditario. Genética y manejo clínico. Rev Gastroenterol Mex 2003; 68:51-54.
- Cancer Genome Atlas Research N. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. Nature 2014; 513:202-9.
- Tan P, Yeoh KG. Genetics and molecular pathogenesis of gastric adenocarcinoma. Gastroenterology 2015; 149:1153-62.
- Almeida R, Silva E, Santos-Silva F et al. Expression of intestine-specific transcription factors, CDX1 and CDX2 in intestinal metaplasia and gastric carcinomas. J Pathol 2003; 199:36-40.
- Goldenring JR, Nam KT. Oxytic atrophy, metaplasia and gastric cancer. Dev Diff Dis 2010; 96:117-31.
- Karin M. Inflammation and cancer: the long reach of Ras. Nat Med 2005; 11:20-21.
- Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric Cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case-control studies nested with prospective cohorts. Gut 2001; 49:347-53.
- Ohnishi N, Yuasa H, Tanaka S et al. Transgenic expression of *Helicobacter pylori* CagA induces gastrointestinal and hematopoietic neoplasms in mouse. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105:1003-8.
- Sue S, Shibata W, Maeda S. *Helicobacter pylori*-induced signaling pathways contribute to intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. BioMed Research International 2015; 1-9. Doi/10.1155/2015/737621.

13. Murata-Kamiya N, Kurashima Y, Teishikata Y et al. *Helicobacter pylori* CagA interacts with E-cadherin and deregulates the beta-catenin signal and promotes intestinal transdifferentiation in gastric epithelial cells. *Oncogene* 2007; 26: 4617-26.
14. Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH et al. Meta-analysis: can *Helicobacter pylori* eradication treatment reduce the risk of gastric cancer? *Ann Intern Med* 2009; 151:121-8.
15. Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC et al. Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus positive gastric cancer differs base don sex and anatomic location. *Gastroenterology* 2009; 137:824-33.
16. Kaneda A, Matsusaka K, Aburatani H et al. Epstein-Barr virus infection as an epigenetic driver of tumorigenesis. *Cancer Res* 2012; 72:3445-50.
17. Shinozaki-Ushiku A, Kunita A, Isogai M et al. Profiling of virus-encoding micro RNAs in Epstein-Barr virus associated gastric carcinoma and their roles in gastric carcinogenesis. *J Virol* 2015; 89:5581-91.
18. El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD et al. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology* 2003; 124:1193-1201.
19. Chiurillo MA. Role of gene polymorphisms in gastric cancer and its precursor lesions: current knowledge and perspectives in Latin American countries. *World J Gastroenterol* 2014; 20:4503-15.
20. Medina-Franco H, Medina AR, Vizcaino G, Medina-Franco JL. Single Nucleotide polymorphisms in the promoter region of the E-cadherin gene in gastric cancer: case-control study in a young Mexican population. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:2246-9.
21. Lochhead P, Frank B, Hold GL et al. Genetic variation in the prostate stem cell antigen gene and upper gastrointestinal cancer in White individuals. *Gastroenterology* 2011; 140:435-41.
22. Oliveira C, Pnheiro H, Figueiredo J et al. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology and implications for management. *Lancet Oncol* 2015; 16:e60-e70.
23. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H et al. Hereditary diffuse gastric cancer syndrome: CDH1 mutations and beyond. *JAMA Oncol* 2015; 1:23-32.
24. Worthley DL, Phillips KD, Wayte N et al. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. *Gut* 2012; 61:774-9.
25. Medina-Franco H. Hereditary gastric cancer. *J Cancerol* 2015; 2:21-8.
26. Guilford P, Hopkins J, Harraway J et al. E-caderin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* 1998; 392:402-5.
27. Ramos de la Medina A, Salgado-Nesme N, Torres-Villalobos G, Medina-Franco H. Clinicopathologic characteristics of gastric cancer in a young patient population. *J Gastrointest Surg* 2004; 8:240-4.
28. Pharoah PD, Guilford P, Caldas C. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology* 2001; 121:1348-53.
29. Berx G, Becker KF, Hofler H et al. Mutations of the human E-cadherin (CDH1) gene. *Hum Mutat* 1998; 12:226-37.
30. Van der Post, Vogelaar IP, Carneiro F et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet* 2015; 52:361-74.
31. Medina-Franco H, Barreto-Zúñiga R, García-Álvarez MN. Preemptive total gastrectomy for hereditary gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 2007; 11:314-7.
32. Kaurah P, MacMillian A, Boyd N et al. Founder and recurrent CDH1 mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *JAMA* 2007; 297:2360-72.
33. Hanazono K, Natsugoe S, Stein HJ et al. Distribution of p53 mutations in esophageal and gastric carcinomas and the relationship with p53 expression. *Oncol Rep* 2006; 15:821-4.
34. Yildirim M, Kaya V, Demirpence O et al. Prognostic significance of p53 in gastric cancer: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16:327-32.
35. Lei Z, Tan IB, Das K et al. Identification of molecular subtypes of gastric cancer with different responses to PI3-kinase inhibitors and 5-fluorouracil. *Gastroenterology* 2013; 145:554-65.
36. Gramsch HI, Tan P. Gastric cancer pathology and underlying molecular mechanisms. *Dig Surg* 2013; 30:150-8.
37. Zang ZJ, Cutcutache I, Poon SL et al. Exome sequencing of gastric adenocarcinoma identifies recurrent somatic mutations in cell adhesion and chromatin remodeling genes. *Nat Genet* 2012; 44:570-4.
38. Wang K, Yuen ST, Ju J et al. Whole-genome sequencing and comprehensive molecular profiling identify new driver mutations in gastric cancer. *Nat Genet* 2014; 46:573-82.
39. Deng N, Goh LK, Wang H et al. A comprehensive survey of genomic alterations in gastric cancer reveals systematic patterns of molecular exclusivity and co-occurrence among distinct therapeutic agents. *Gut* 2012; 61:673-84.
40. Bang YJ, VanCutsem E, Feyereislova A et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376:687-97.
41. Ohtsu A, Shah MA, VanCustum E et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011; 29:3968-76.
42. Kim J, Fox C, Peng S et al. Preexisting oncogenic events impact trastuzumab sensitivity in ERBB2-amplified gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Invest* 2014; 124:5145-58.
43. Chia NY, Deng N, Das K et al. Regulatory crosstalk between lineage survival oncogenes KLF5, GATA4 and GATA 6 cooperatively promotes gastric cancer development. *Gut* 2015; 64:707-19.
44. Ramos de la Medina A, More H, Medina-Franco H, Humar B, Gamboa A, Ortiz LJ, Abarca L, More H, Donohue JH, Guilford P. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) at CDH1 promoter region in familial gastric cancer. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98: 36-41.
45. Palanisamy N, Ateeq B, Kalyana-Sundaram S et al. Rearrangements of the RAF kinase pathway in prostate cancer, gastric cancer and melanoma. *Nat Med* 2010; 16:793-8.
46. Tao J, Deng NT, Ramnarayanan K et al. CD44-SLC1A2 gene fusions in gastric cancer. *Sci Transl Med* 2011; 3:77ra30.
47. Niwa T, Tsukamoto T, Toyoda T et al. Inflammatory processes triggered by *Helicobacter pylori* infection cause aberrant DNA methylation in gastric epithelial cells. *Cancer Res* 2010; 70:1430-40.
48. Nakamura J, Tanaka T, Kitayama Y et al. Methylatiuon-mediated gene silencing as biomarkers of gastric cancer: a review. *World J Gastroenterol* 2014; 20:11991-12006.
49. Tan IB, Ivanova T, Lim KH et al. Intrinsic subtypes of gastric cancer, base don gene expression pattern, predict survival and respond differently to chemotherapy. *Gastroenterology* 2011; 141:476-85.
50. Lee J, Sohn I, Do IG et al. Nanostring-based multigene assay to predict recurrence for gastric cancer patients after surgery. *PLoS One* 2014; 9:e90133.
51. Song JH, Meltzer SJ. MicroRNAs in pathogenesis, diagnosis and treatment of gastroesophageal cancers. *Gastroenterology* 2012; 143:35-47.
52. Zhang BG, Li JF, Yu BQ et al. Micro-RNA-21 promotes tumor proliferation and invasion in gastric cancer by targeting PTEN. *Oncol Rep* 2012; 27:1019-26.
53. Okugawa Y, Toiyama Y, Hur K et al. Metastasis-associated long non-coding RNA drives gastric cancer development and promotes peritoneal metastasis. *Carcinogenesis* 2014; 35:2731-9.
54. Wu Y, Grabsch H, Ivanova T et al. Comprehensive genomic meta-analysis identifies intra-tumoural stroma as a predictor of survival in patients with gastric cancer. *Gut* 2013; 62:1100-11.
55. Merchant JL, Saqui-Salces M. Inhibition of Hedgehog signaling in the gastrointestinal tract: targeting the cancer microenvironment. *Cancer treat Rev* 2014; 40:12-21.

56. Wilke H, Muro K, Van Cussem E et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (RINBOW): a double blind, randomised phase 3 trial. Lancet oncol 2014; 15:1224-35.
57. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2014; 383:31-9.
58. Zhuang Y, Peng LS, Zhao YL et al. CD8(+) T cells that produce interleukin-17 regulate myeloid derived suppressor cells and are associated with survival time of patients with gastric cancer. Gastroenterology 2012; 143:951-62.

Cáncer gástrico: factores ambientales**Dra. Alejandra Noble Lugo**Subjefe del Departamento de Enseñanza e Investigación
Hospital Español de México
Ciudad de México, México**GENERALIDADES**

El cáncer gástrico (CaG) se puede diferenciar de acuerdo con su localización anatómica en CaG cardial, que se presenta cerca de la unión gastroesofágica y CaG no cardial, que se localiza en los demás segmentos del estómago (cuerpo, antro), aunque este último también puede ser denominado CaG distal. El CaG cardial y el no cardial o distal tienen diferencias marcadas en prevalencia, fisiopatología y factores de riesgo, entre otros (1). El cáncer gástrico es una enfermedad heterogénea con diversas características epidemiológicas e histopatológicas (2). Algunos factores de riesgo comunes para ambas localizaciones son el tabaquismo y la radiación. El sexo masculino tiene con mayor frecuencia CaG cardial (5x) y en menor medida CaG no cardial (2x). La obesidad y la enfermedad por reflujo gastroesofágico son factores de riesgo asociados con CaG cardial, pero no se asocian con la presencia de CaG no cardial. Por otra parte, la infección por *Helicobacter pylori*, estatus socioeconómico bajo, alto consumo de alimentos salados o procesados y baja ingesta de frutas y vegetales son factores que se han relacionado con CaG no cardial (3).

Desde el punto de vista histológico, la clasificación de Lauren divide al cáncer gástrico en dos tipos: intestinal y difuso. Estos dos tipos tienen diferencias epidemiológicas por género, edad de diagnóstico y asociación con factores de riesgo (3). Esta enfermedad es multifactorial y presenta marcadas variaciones geográficas, temporales y un efecto de la migración de la población sobre su incidencia, lo cual sugiere que adicional a los factores genéticos, los factores ambientales y el estilo

de vida pueden contribuir en su presentación (2, 4). El desarrollo de CaG se relaciona con un efecto aditivo o sinérgico de diversos factores de riesgo que pueden tener un papel de efecto como factor disparador del inicio o en el desarrollo de esta neoplasia (2). El modelo de carcinogénesis gástrica de Correa es un modelo multifactorial y de múltiples pasos en el que los factores ambientales desempeñan un papel relevante en cada una de las etapas de este proceso (5). Esta misma interacción de los factores de riesgo hace más complejo el poder establecer con claridad el grado de riesgo de uno solo de los factores de manera individual. Adicionalmente, el riesgo de CaG puede incrementarse por un efecto aditivo o sinérgico de varios factores de riesgo, donde cada uno de ellos podría contribuir al desarrollo de la neoplasia a través de vías de toxicidad específicas (2). El control de los factores ambientales y el estilo de vida puede ser el único medio efectivo para reducir la incidencia y mortalidad del cáncer gástrico a través de la prevención de la enfermedad (2).

FACTORES INFECCIOSOS**a) *Helicobacter pylori* (Hp)**

Es el factor de riesgo mejor conocido para desarrollo de CaG no cardial, especialmente el de tipo intestinal. Esta asociación se conoce desde 1994, cuando la Agencia Internacional para la Investigación sobre Cáncer (IARC) lo clasificó como carcinógeno clase I, es decir, que hay pruebas definitivas de que constituye un factor para el desarrollo de cáncer gástrico (4, 6). Algunos estudios sugieren que es responsable de 74% de los casos de CaG no cardial en países desarrollados y 78% en países en vías de desarrollo (6). La secuencia de

los cambios que llevan a CaG intestinal es un proceso con múltiples pasos que inicia con la presencia de gastritis aguda y posteriormente gastritis crónica, seguida por gastritis atrófica (pérdida de la estructura glandular) y posterior progresión a metaplasia intestinal completa, metaplasia intestinal incompleta, hasta que finalmente se desarrolla neoplasia intraepitelial o displasia y por último adenocarcinoma invasor. La gastritis aguda se caracteriza por infiltración de la lámina propia y epitelio por neutrófilos; posteriormente se presenta gastritis crónica cuando el infiltrado linfocitario substituye al infiltrado neutrófilico. La gastritis crónica puede ser de localización predominantemente antral, de cuerpo o difusa (conocida también como pangastritis o gastritis multifocal). En los pacientes con alto riesgo para cáncer gástrico, la cascada de la carcinogénesis avanza de manera lenta y estable. Se presenta pérdida focal y progresiva de las glándulas gástricas, lo cual ocurre inicialmente en la proximidad de la *incisura angularis* y se extiende posteriormente en dirección al cuerpo. Esta atrofia causa hipoclorhidria, permitiendo el desarrollo de otros microorganismos que producen metabolitos nitrogenados con potencial carcinógeno. La metaplasia intestinal aparece cuando las glándulas originales y el epitelio foveolar son reemplazadas por células con fenotipo intestinal. Dicha metaplasia intestinal puede ser completa (tipo intestino delgado) o incompleta. A medida que avanza el daño mucoso, aparece la neoplasia intraepitelial o displasia de bajo grado y posteriormente de alto grado. En esta etapa se presentan cambios en la morfología celular con núcleos grandes, hiperchromáticos y con alteraciones en la polaridad. Dependiendo del grado de atipia celular y de distorsión de la arquitectura epitelial se considera displasia de bajo grado o de alto grado. El punto culminante de la cascada de la carcinogénesis gástrica es la aparición de adenocarcinoma gástrico inicialmente *in situ* y luego invasor. La progresión se produce a lo largo de muchos años (7). En este modelo de Correa, la infección crónica por *Hp* ejerce un papel fundamental como disparador de la carcinogénesis (figura 1) (1, 8, 9, 10). La infección crónica por *Hp* se asocia con un riesgo 2.6-5.9 veces mayor de presentar cáncer (1), aunque algunas revisiones mencionan RR tan altos como 16.7 (4). El *Hp* produce inflamación crónica a través de la estimulación

en la producción de citosinas y reclutamiento de células inmunes. La extensión y severidad de la inflamación dependerá de factores de virulencia de la bacteria incluyendo citotoxinas bacterianas, susceptibilidad genética del huésped (polimorfismos genéticos responsables de la respuesta inmune), edad de exposición (tiempo de infección) y exposición a factores ambientales tóxicos (2, 7). Cada cepa de *Hp* tiene factores de adhesión, toxinas y enzimas que determinan su grado de virulencia. Dentro de los factores bacterianos que aumentan el riesgo de desarrollo de CaG están: CagA, VacA, BabA, SabA y OipA (4, 7, 11). A mayor tiempo de infección y mayor impacto sobre la mucosa, es más probable que se desarrolle CaG (1). Los pacientes con infección por *Hp* y gastritis atrófica severa, gastritis predominante en cuerpo gástrico o metaplasia intestinal, tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer gástrico (12). La infección crónica por *Hp* causa inestabilidad genética al reducir la secreción gástrica (hipoclorhidria), lo que promueve aumento en el microbioma gástrico que puede procesar los compuestos de la dieta produciendo carcinógenos (13).

A pesar de que *Hp* es un factor de riesgo bien establecido para el desarrollo de CaG, no parece ser causa suficiente por sí solo (14). Adicionalmente, el *Hp* parece interactuar con factores dietéticos, ya que incrementa el daño producido por sal, así como también reduce la biodisponibilidad de vitamina C y hierro (1).

La erradicación de *Hp* se asocia con una reducción en el riesgo de CaG al promover la regresión de las lesiones precursoras de cáncer o detener la progresión de éstas. Puede prevenir mayor daño al ADN celular, mejora la secreción ácida gástrica y permite restaurar la microbiota. Al parecer existe un punto de no retorno en la carcinogénesis gástrica, por lo que es importante lograr la erradicación de *Hp* de forma temprana (4, 6, 13). Se recomienda la erradicación de *Hp* en pacientes con CaG y en aquellos con lesiones preneoplásicas o con alto riesgo de desarrollo de cáncer gástrico (12).

b) Otros factores infecciosos

Infecciones como la ocasionada por virus Epstein-Barr (EBV) se han investigado como causa potencial de CaG. Algunos estudios

implican al EBV en alrededor de 10% de los casos de CaG (1, 11). De la misma manera, el virus JC puede asociarse con CaG si se encuentra en niveles altos. Por lo contrario, la presencia del virus HTLV-1 produce inmunosupresión prolongada que hace que el medio ambiente del estómago sea menos apropiado para el desarrollo de *Helicobacter pylori*. (11).

FACTORES DIETÉTICOS

Existe evidencia de que el consumo de alimentos salados, compuestos N-nitroso y baja ingesta de frutas y vegetales frescos aumentan el riesgo de cáncer gástrico (1).

i) Dieta alta en sal

La sal fue descrita como un factor de riesgo de CaG desde 1959. A mayor consumo de sal, mayor será el riesgo de presentar CaG (11, 14). Los alimentos preservados en sal han sido reconocidos como un factor de riesgo (evidencia sólida) para el desarrollo de CaG (RR 1.7). Esto incluye a los vegetales preservados en salmuera (RR 1.27-1.32) y pescado salado seco (RR 1.24), así como también los alimentos ricos en sal (como es el caso de la salsa de soya) o el uso exagerado de sal de mesa (1, 14). Una alta concentración de sal en el estómago destruye la barrera mucosa y puede contribuir a inflamación crónica y atrofia, lo cual a la vez incrementa el riesgo de CaG (2, 5). El daño a la mucosa aumenta la tasa de mitosis en el epitelio gástrico, lo cual incrementa el potencial de mutaciones (5). Adicionalmente, la fermentación de vegetales en salmuera puede incrementar la producción de N-nitrosaminas que son carcinogénicas. En presencia de *Hp*, un ambiente gástrico poco ácido puede favorecer su colonización y el daño mucoso inducido por la bacteria, teniendo un efecto sinérgico para el desarrollo de cáncer (1, 5, 11). Por estos motivos se recomienda evitar la ingesta de alimentos salados o ahumados como una estrategia para prevenir el desarrollo de cáncer gástrico (12).

ii) Carne procesada

Existe evidencia sólida para establecer la ingesta de carne procesada como un factor de riesgo para el desarrollo de CaG no cardial (RR 1.8). La carne procesada (curada, ahumada, salada o con adición de conservadores) es una fuente de compuestos N-nitrosos

(1, 2). Algunos ejemplos de carne procesada son la carne seca, hamburguesas, tocino, salami y salchichas, entre otras variedades de carnes frías. Muchas carnes procesadas tienen alto contenido en sal, nitritos y nitratos que reaccionan con los productos de degradación de las proteínas formando compuestos N-nitroso, además de contener compuestos mutagénicos y carcinogénicos como hidrocarburos policíclicos aromáticos (PAH) procedentes del combustible utilizado en el proceso de ahumado (1).

iii) Carne a las brasas

Hay evidencia limitada que sugiere que la carne roja, blanca o pescado preparados a las brasas (al carbón o a la leña) podría ser un factor de riesgo para CaG, ya que la carne cocinada a altas temperaturas aumenta la presencia de carcinógenos y mutágenos del tipo de aminas heterocíclicas y PAH y a-benzopireno (1).

iv) Baja ingesta de frutas y vegetales

Se ha mencionado que la baja ingesta de frutas y vegetales podría ser un factor de riesgo (evidencia limitada) para presentar CaG (1). Algunos estudios han reportado que la ingesta de fruta fresca y vegetales puede tener un efecto protector (5).

v) Otros factores dietéticos

Se han considerado como un potencial factor de riesgo para CaG: alta ingesta de carbohidratos refinados, grasa saturada y colesterol. Todos ellos se han relacionado principalmente con CaG tipo intestinal (2, 11).

FACTORES RELACIONADOS CON EL ESTILO DE VIDA DEL PACIENTE

a) Obesidad

Se ha demostrado una asociación con evidencia consistente entre la obesidad y CaG cardial corroborado por meta análisis con valoración dosis-dependiente (RR 1.23-2.3), así como con la mortalidad asociada con esta neoplasia (1, 4). El riesgo se incrementa de forma marcada con Índice de Masa Corporal mayor de 26kg/m² (1). La obesidad se caracteriza por un estado de inflamación de bajo grado con aumento en los factores proinflamatorios como factor de necrosis tumoral alfa, IL-6 y proteína C reactiva, lo cual es un contexto que promueve el desarrollo de cáncer.

cer. Los niveles elevados de leptina e insulina que se asocian con la obesidad promueven la proliferación celular, impiden la apoptosis y favorecen el crecimiento de células cancerígenas (1).

b) Tabaquismo

Desde 2002, la IARC estableció que existe evidencia suficiente para establecer una relación de causalidad entre tabaquismo y CaG, la cual parece ser dosis-dependiente (3, 12). El tabaquismo se asocia tanto con CaG cardial (RR 1.87) como con CaG no cardial (RR=1.6-2) (4, 11). Se estima que entre 11-17% de los casos de CaG son atribuibles al tabaquismo (1, 11, 12). Los pacientes fumadores tienen mayor riesgo de presentar CaG que los no fumadores (RR 1.84); incluso los pacientes que fumaron previamente y lo han suspendido mantienen riesgo incrementado hasta por 14 años después de dejar de fumar (RR 1.77) (11). El impacto del tabaquismo sobre el riesgo de presentar CaG es mayor en el sexo masculino (RR 1.6) que en el femenino (RR 1.2) (3). El tabaquismo produce cambios en la microbiota de la cavidad oral y aumenta el acetaldehído. Tiene más de 5,000 compuestos químicos de los cuales 93 (incluyendo PAH, carbonilos, nitrosaminas específicas del tabaco NNN y NNK y metales tóxicos) han sido identificados como compuestos nocivos, muchos de los cuales están involucrados en la carcinogénesis de distintas neoplasias (2). Estudios recientes han encontrado también una asociación entre la hookah y el CaG (2, 3). Adicionalmente, se considera que los fumadores tienen una incidencia mayor de *Hp* (2). Se recomienda evitar o suspender el uso de tabaco para prevenir el desarrollo de CaG (12).

c) Ingesta de alcohol

Existe evidencia sustancial de que la ingesta de 3 o más bebidas alcohólicas al día (aproximadamente 45g/d) aumenta el riesgo de CaG. La ingesta de ≥60g/d de alcohol aumenta 60% el riesgo de padecer CaG intestinal (RR 1.6), siendo el riesgo mayor para destilados (11). El alcohol es un irritante gástrico, actúa como solvente permitiendo la penetración de carcinógenos. Puede inducir apoptosis y peroxidación de lípidos e incrementar la expresión de alcohol deshidrogenasa, aldehído deshidrogenasa, citocromo p450 e inducir la producción de radicales de oxígeno y com-

puestos nitrogenados. El metabolismo del alcohol genera acetaldehído que tiene efectos carcinogénicos en humanos y mutagénico al unirse a ADN y proteínas destruyendo folatos y causando hiperproliferación celular. Su riesgo se incrementa cuando se combina con tabaquismo (1, 2).

EXPOSICIÓN LABORAL O AMBIENTAL A COMPUESTOS QUÍMICOS O RADIACIÓN

La exposición ambiental a tóxicos puede ser un factor más importante para el desarrollo de CaG que los factores genéticos. La inflamación crónica y aumento de radicales libres de O₂ y producción de nitrógeno son factores asociados con el inicio y desarrollo de cáncer a través de la destrucción de ADN celular y alterando la activación de genes. Se han identificado factores de riesgo de tipo ocupacional como la minería para extracción de carbón, procesamiento de metales (siderurgia, fundidoras), producción de cromo, enchapado en plata y otros metales, industria de procesamiento de la madera y del hule, entre otras. La exposición a metales tóxicos como arsénico y cromo, compuestos orgánicos como α-benzopirenos, radiación, exposición a ambiente con polvo y temperaturas elevadas, han sido implicados en el desarrollo de CaG (1, 2, 11).

La exposición crónica a dosis bajas de radiación o la exposición aguda a dosis muy elevadas de ésta incrementa el riesgo de CaG. El tiempo de exposición y la dosis de radiación son los dos factores más importantes (2, 11).

FACTORES PROTECTORES PARA EL DESARROLLO DE CÁNCER GÁSTRICO

a) Cítricos

Existen estudios que sugieren (evidencia limitada) que el consumo de cítricos reduce el riesgo de CaG cardial, por lo que se recomienda el consumo de frutas y verduras que contengan vitamina C (1, 12).

b) Otros

Algunas guías clínicas (8) mencionan como potenciales factores protectores el consumo de fruta fresca y vegetales, así como la ingesta de vitamina C y β-carotenos asociándolos con un efecto positivo sobre la mucosa gástrica debido a sus propiedades antioxidantes,

aunque la evidencia no es concluyente. En 1997, la AICR estableció que había evidencia convincente de que la ingesta de fruta fresca y vegetales reducía el riesgo de CaG y algunos estudios de casos y controles reportaron este efecto protector (reducción de CaG de 40% consumiendo frutas frescas y 30% con vegetales) (5). Sin embargo, evidencia más reciente reduce su papel a un factor protector posible, sin evidencia suficiente (1). Pudiera tener un papel en la inhibición de carcinogénesis a través de la modulación de enzimas metabolizadoras de xenobióticos, pero no hay evidencia suficiente que permita recomendarlos como una medida claramente preventiva (3).

Dentro de los alimentos que han sido mencionados por algunos estudios con efecto potencialmente benéfico están el pescado, frutas frescas y vegetales como cebolla, ajo, puerro, brócoli, uvas rojas, nueces, así como bebidas como té verde, té negro y café (2, 11). No hay evidencia clara de que los cereales integrales, el té verde o los β-carotenos modifiquen el riesgo de CaG (8). Otros componentes en la dieta como el oleocantano presente en el aceite de oliva y el polifenol en la manzana pudieran tener un papel inhibidor en algunos de los procesos biológicos de carcinogénesis (2).

El consumo de suplementos vitamínicos antioxidantes (vitamina A, vitamina C, vitamina E, β-carotenos, α-carotenos, α-tocoferol, selenio, zinc y licopeno) ha sido estudiado como una medida que pudiera ser efectiva para la prevención de cáncer (3, 11, 15). La evidencia actual es controvertida, ya que algunos meta-análisis mencionan la potencial utilidad de suplementos vitamínicos (15), sin embargo, numerosos estudios recientes han mostrado nulo o escaso efecto. No hay evidencia suficiente que demuestre que los suplementos antioxidantes reduzcan el riesgo de CaG, por lo cual no se recomienda su uso para tal efecto (12). Solamente se recomiendan en pacientes en los que se conozca que su ingesta de vitaminas y micronutrientes a partir de la dieta pueda ser deficiente (3). Diversos probióticos como *Lactobacillus johnsonii* MH-68 y *Lactobacillus Salivarius* subespecie *salicinius* AP-32 han sido estudiados por su posible efecto protector, pero no hay evidencia sólida que permita recomendarlos (11).

En la tabla 1 se resumen los principales factores de riesgo de tipo ambiental para el desarrollo de CaG que han sido descritos hasta la fecha.

CONCLUSIONES

Debido a que el CaG es una neoplasia frecuente asociada con altas tasas de letalidad, la prevención primaria cobra relevancia. Su prevalencia ha disminuido en gran medida debido a una reducción en la prevalencia de *Hp* debida a mejoras en las condiciones sanitarias y el tratamiento de erradicación. Adicionalmente, factores como la disponibilidad de refrigeración que reduce la necesidad de utilizar sal para preservar los alimentos y la reducción de tabaquismo en varones también han modificado la incidencia de CaG. Los factores de riesgo modificables tales como el tabaquismo, ingesta de sal y nitrosaminas, obesidad y la infección por *Hp* pueden ser un blanco para la prevención (4). Aunque la erradicación de *Hp* es una estrategia prometedora para la prevención de CaG, un punto a considerar es que un porcentaje importante de la población fue infectado desde la infancia, por lo que probablemente presenten al momento del diagnóstico cambios crónicos en la mucosa gástrica (14). Al parecer, durante la carcinogénesis gástrica asociada con la infección por *Hp*, existe un punto de no retorno aún no claramente definido. Esto haría que la erradicación posterior a esa etapa ya no tuviera un efecto preventivo definitivo, aunque probablemente pudiera retardar la progresión de las lesiones (10). Debido a estas circunstancias, la modificación en otros factores de riesgo ambientales puede ser igualmente necesaria para prevenir el CaG (14). Es importante destacar que en la actualidad la evidencia no nos permite recomendar la ingesta de un alimento como "protector", sino que es el conjunto de una dieta saludable, evitar tabaquismo e ingesta de alcohol y tener buenos hábitos lo que nos permita mantener un peso corporal apropiado, lo que podría disminuir nuestro riesgo de padecer cáncer gástrico.

Figura 1. Modelo de carcinogénesis gástrica de correa y factores de riesgo

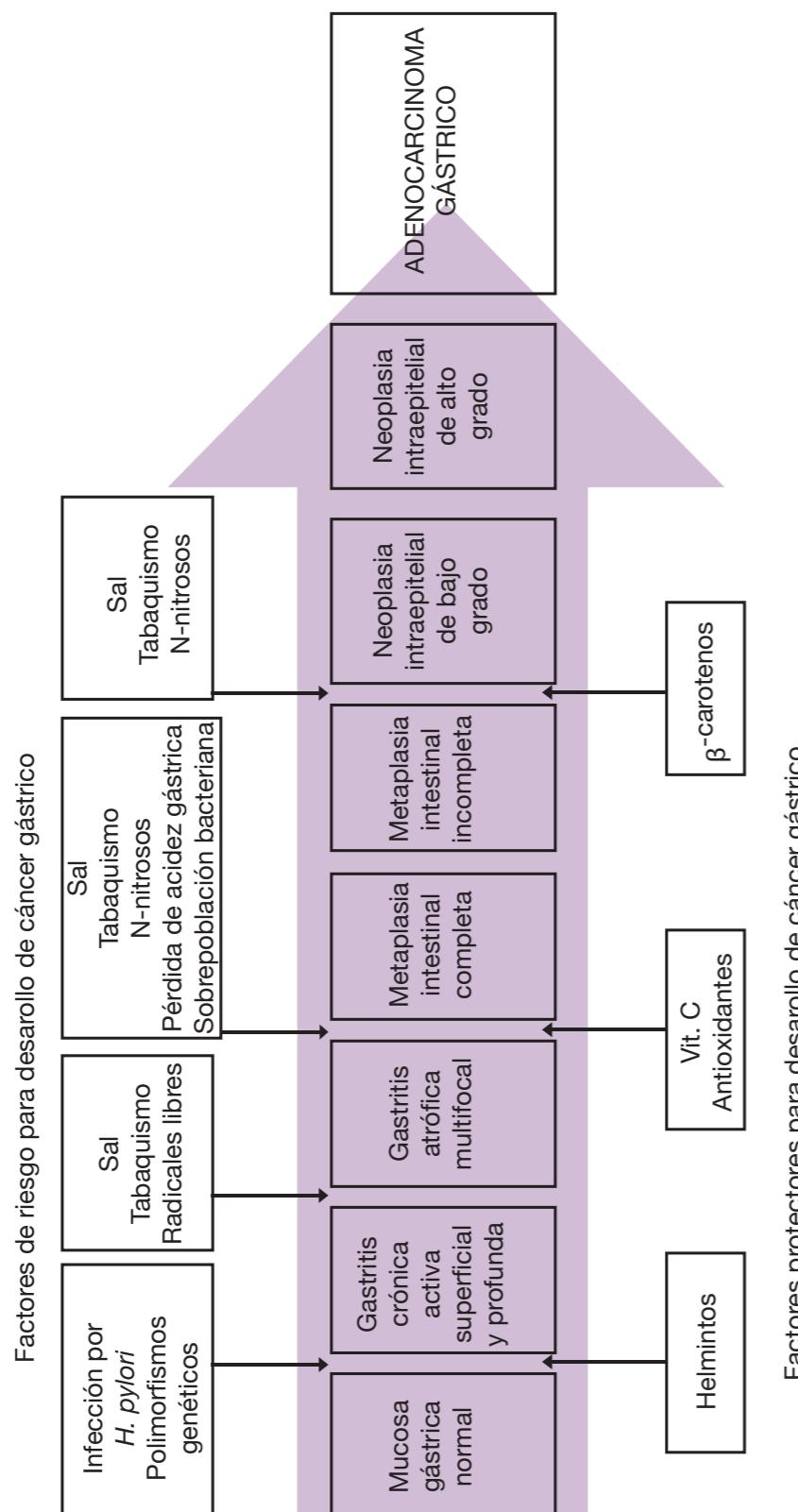


Tabla 1. Factores ambientales de riesgo para desarrollo de cáncer gástrico

	Factor de riesgo	Riesgo de cáncer	Evidencia	Tipo de cáncer gástrico
Factores infecciosos	<i>H. pylori</i>	Aumenta	Establecido. Evidencia sólida.	CaG no cardial
	Virus Epstein Barr	Aumenta	Evidencia sólida (probable)	CaG no cardial
	Parasitos	Disminuye	Controversial	CaG no cardial
Factores dietéticos	Dieta alta en sal	Aumenta	Evidencia sólida (probable)	CaG no cardial
	Carne procesada	Aumenta	Evidencia sólida (probable)	CaG no cardial
	Carne a las brasas	Aumenta	Evidencia limitada, sugestiva	CaG no cardial
	Baja ingesta de frutas y vegetales	Aumenta	Evidencia limitada, sugestiva	CaG no cardial
Suplementos antioxidantes	Cítricos	Disminuye	Evidencia limitada, sugestiva (CaG cardial); limitada no concluyente (CaG no cardial)	CaG cardial y CaG no cardial
	Vitamina A, C, E, β -carotenos, α -carotenos, α -tocoferol, selenio, zinc y licopeno	Disminuye	Evidencia limitada, no concluyente	CaG no cardial
	Obesidad	Aumenta	Evidencia sólida (probable)	CaG no cardial
	Tabaquismo	Aumenta	Evidencia limitada, no concluyente. Riesgo aumenta asociado con tabaquismo	CaG cardial y CaG no cardial
Ingesta de alcohol				CaG intestinal
Exposición laboral	Radiación, exposición a metales tóxicos y compuestos orgánicos	Aumenta	Establecido. Evidencia sólida.	CaG cardial y CaG no cardial

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- World Cancer Research Fund International / American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Stomach Cancer 2016. wcrf.org/stomach-cancer-2016.
- Hamad SH. Environmental Factors Controlling Gastric Cancer. En: Management of Gastric Cancer. Delaware: SMGroup; 2015: 1-15. (ISBN:978-1-944685-75-1).
- Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S et al. Gastric Cancer: Descriptive Epidemiology, Risk Factors, Screening, and Prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 700-713.
- Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 354-362.
- CENETEC. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento del Adenocarcinoma Gástrico en pacientes Adultos. México: Secretaría de Salud 2010.
- Mbulaiteye SM, Hisada M, El-Omar EM. *Helicobacter pylori* associated global gastric cancer burden. *Front Biosci* 2010; 14: 1490-1504.

7. Testerman TL, Morris J. Beyond the stomach: An updated view of *Helicobacter pylori* pathogenesis, diagnosis, and treatment. World J Gastroenterol 2014; 20: 12781-12808.
8. De la Torre BA, Kettenhoffen EW, Roesch DF et al. Guía de diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico. Epidemiología, factores de riesgo, variedades histológicas e historia natural. Rev Gastroenterol Mex. 2010; 75: 237-239.
9. Wroblewski LE, Peek RM, Wilson KT. *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: Factors That Modulate Disease Risk. Clin Microbiol Rev. 2010; 23: 713-739.
10. Peleteiro B, Lunet N. Role of Genetic and Environmental Risk Factors in Gastric Carcinogenesis Pathway. En: Tonino P editor. Gastritis and Gastric Cancer. New Insights in Gastroprotection, Diagnosis and Treatments. InTech; 2011: DOI 10.5772/23662. (ISBN:978-953-307-375-0).
11. Lee YY, Derakhshan MH. Environmental and Lifestyle Risk Factors of Gastric Cancer. Archives of Iranian Medicine 2013; 16: 358-365.
12. CENETEC. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento del Adenocarcinoma Gástrico en pacientes Adultos. México: Secretaría de Salud 2010.
13. Lee YC, Chiang TH, Chou CK et al. Association Between *Helicobacter pylori* Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology 2016; 150: 1113-1124.
14. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. Gastric cancer 2007; 10: 75-83.
15. Kong P, Cai Q, Geng Q et al. Vitamin Intake Reduce the Risk of Gastric Cancer: Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized and Observational Studies. PLoS ONE 2014; 9: e116060. Doi:10.1371/journal.pone.0116060.

¿Podemos hacer el diagnóstico precoz del cáncer gástrico?

Dr. Antonio de la Torre Bravo
Hospital Ángeles Metropolitano
Ciudad de México

El título de este tema es una pregunta a manera de reto, aunque fuera de época porque en la actualidad es un diagnóstico común gracias a las campañas de detección en el Oriente y su diagnóstico cada vez más frecuente en el Occidente debido al desarrollo tecnológico de la imagen endoscópica, pero adquiere relevancia cuando en esta última región hay mucho interés en su tratamiento con ablación local, procedimiento que tiene como condición *sine qua non* precisamente su hallazgo.

El cáncer gástrico (CG) es una enfermedad difícil de generalizar desde una perspectiva global por la notable diferente distribución geográfica y temporal, aun en países vecinos. Por un lado, tiende a disminuir su frecuencia con el paso del tiempo, y por otro, es un problema serio de salud en algunos países, de tal manera que cada región requiere un análisis local. México se encuentra entre los países con incidencia baja, menos de 10 X 100,000 habitantes, sin embargo, fue la tercera causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares y de la diabetes mellitus en 2012 (1), la segunda causa de muerte por cáncer y la primera en incidencia en las neoplasias del aparato digestivo (2).

El concepto de carcinoma gástrico incipiente (CGI) surgió en 1962 publicado por la Asociación Japonesa de Endoscopia Gastrointestinal y lo definió como aquel tumor maligno que afecta únicamente la mucosa y o la submucosa independientemente de su extensión superficial y la presencia o no de ganglios. Indicó que los medios diagnósticos para su hallazgo eran la serie esofagogastrroduodenal con doble contraste, bario y gas, y por gas-

trocámara, y además iniciaron una campaña de detección en la totalidad de la población mayor de 40 años con lo cual alcanzaron una sobrevida mayor a 90% a cinco años, cifra insólita (3). Pocos años después descubrieron que un grupo de pacientes en principio asintomáticos, en realidad presentaba síntomas irrelevantes que podrían obligar a una búsqueda de esta entidad en los países donde la baja incidencia no justificaba una detección con el estilo japonés. Okabe propuso la existencia de dos situaciones extremas: una con evolución rápida con pronta infiltración a las capas profundas y otra de crecimiento lento con larga estancia superficial con producción de síntomas, en realidad corroboraba la clasificación de Laurent que se refería al CG de tipo intestinal, de evolución lenta, causante de síntomas y con más oportunidad de diagnóstico (4). Es posible que existan CGI asintomáticos, pero en la literatura occidental se ha demostrado que los tumores descubiertos en forma incipiente se han expresado por síntomas similares. En las dos primeras muestras en México, la primera en cinco pacientes (5) y la segunda con 12 (6), así como en la colección final con 28 pacientes, la totalidad de pacientes tenía algún síntoma, igual que en experiencias extranjeras como las de Fielding y Bringase (7, 8). Los síntomas predominantes son el dolor epigástrico, pirosis, hemorragia, pérdida de peso, vómito, náusea, pérdida del apetito, síntomas comunes que inquietan poco al paciente y al médico; si además hay factores de riesgo, la conducta adecuada es conocer el origen. Es decir, la causa fundamental de muerte por CG es la pérdida de la oportunidad del diagnóstico del CGI por el retraso de la endoscopia. La clínica bien ejercida en el paciente adecuado mayor

de 40 años orienta al estudio ideal y puede cambiar un futuro desastroso. En mi experiencia, siempre que recrimé a un paciente con CG avanzado la tardanza en su asistencia al oncólogo repitió la misma historia: el desacerto de su médico de primer contacto. Un estudio muy interesante es el de Tsukuma, que hizo el seguimiento de 56 pacientes con CGI no tratados por diversas razones, 50% evolucionó a CG avanzado en un periodo de 37 meses y 90% murió de 4 a 5 años después (9). Es decir, desde el inicio de un CGI hasta el momento de ser avanzado hay una ventana de oportunidad de diagnóstico de 37 meses para evitar la evolución a cáncer gástrico avanzado. Eckardt presumió sus 51 casos de CGI en Alemania en 1990 atribuyéndolos a la endoscopia oportuna (10).

Respondiendo a la pregunta inicial, sí podemos hacer el diagnóstico de CGI en Occidente con buena clínica y conociendo la metodología para lograrlo, como se hizo antes de 1992 y sin la gran tecnología, puesto que algunos estudios lo lograron con aparatos de fibra óptica y diversas técnicas de tinción (tabla 1).

En la tabla 1 no se incluye la experiencia en Chile porque se trató de una campaña de detección en población asintomática, pero incluye casos en población sintomática (13).

La clasificación del CGI diseñada por los japoneses en 1962 tenía tres grupos: Tipo I elevado (polipoide), Tipo IIa, levemente elevado, Tipo IIb plano, Tipo IIc, levemente deprimido, y Tipo III francamente deprimido. El más frecuente era el Tipo IIc y un mismo tumor podía tener dos tipos según su forma: Tipo IIb+IIc, por ejemplo. Esta clasificación fue de gran

ayuda en los procedimientos de imagen del momento. En 2003 se sustituyó por la Clasificación de París, que se generalizó a todo el tubo digestivo: Lesiones tipo 0-I: polipoideas 0-Ip protruidas/pedunculadas y 0-Is protruidas sésiles, Lesiones tipo 0-II: no protruidas/no excavadas, 0-IIa plana elevada, tipo IIb plana, 0-IIc plana deprimida, Lesiones tipo 0-III, excavadas (14).

La adopción de los criterios japoneses en Occidente fue paulatina: primero se reconoció la importancia de los síntomas de apariencia banal, segundo, el abandono de la serie gastroduodenal sólo con bario como elemento de poco valor para el diagnóstico correcto, tercero, la indicación oportuna de la endoscopia, el reconocimiento macroscópico de las lesiones aparentemente irrelevantes en apego a las clasificaciones, sobre todo en el diagnóstico diferencial entre la úlcera maligna y la péptica, en aquellos tiempos muy frecuente, y al uso rutinario de las biopsias numerosas. Es decir, se abandonó la endoscopia rápida como elogio a la destreza y se puso atención a los pliegues gástricos convergentes a una zona deprimida o ulcerada, en *palillo de tambor*, afilados o amputados; al color, a la elasticidad. Finalmente, hubo que convencer a los cirujanos que se negaban a una gastrectomía segmentaria cuando sus bien adiestrados dedos no palpaban nada. Era necesario ir a la sala de cirugía y endoscopio en mano demostrar la localización de la enfermedad. Los patólogos aprendieron el meticuloso proceso de los cortes múltiples y gozaron de la imagen de un adenocarcinoma confinado a la mucosa. Tiempo después fue una rutina, hoy es obligatoriedad.

Tabla 1. Diagnóstico de CGI en occidente en 12 años

Año	Autor	País	No (%)	Sobrevida
1980	Fielding (7)	GB	90 (07%)	70.4%
1986	Bringaze (8)	EUA	15 (4.6%)	100%
1988	De la Torre (6)	Méx	12 (2%)	100%
1988	Green (11)	EUA	69 (12.6%)	74%
1990	Eckhard (10)	AI	51 (21.2%)	83.4%
1992	Farley (12)	EUA	48 (2.0%)	70%

Los avances tecnológicos en la alta resolución (HR) y en la cromoendoscopia electrónica como la imagen de banda angosta (IBA), el realce de la imagen del color espectral flexible (FICE) y el i-Scan han transformado la imagen endoscópica a tal nivel de utilidad que el diagnóstico del CGI se facilita enormemente, pero depende de la disponibilidad de recursos y se confinan a los centros de alta especialidad. Los principios mencionados con anterioridad siguen vigentes porque los videoendoscopios de luz blanca aportan una imagen de aceptable calidad y muchos disponen de la IBA. Cualquiera que sea la disponibilidad de la tecnología, el paciente no llega a la sala de endoscopia espontáneamente, sino que es enviado por un médico con la sagacidad de sospechar una neoplasia. Por parte del endoscopista debe practicar el procedimiento con elevada calidad y crear las competencias necesarias para identificar la totalidad de las lesiones.

La IBA con magnificación ha mostrado su utilidad en el diagnóstico del CGI, a través la capilaridad irregularidad y tortuosa, acentúa la diferencia entre las lesiones elevadas y deprimidas (15, 16).

En un centro de tercer nivel se colectaron 111 pacientes enviados por sospecha de CGI y estudio de control por ablación de CGI y por cáncer faringoesofágico, a quienes se le efectuó endoscopia con luz blanca y sólo se aceptaron a los que tenían fuerte o leve sospecha de cáncer gástrico. En total se encontraron 201 lesiones. Se sometieron a endoscopia de amplificación e IBA y se encontraron 14 CGI por desaparición de la estructura fina de la mucosa, dilatación vascular y heterogeneidad de la forma de microvasculatura. La sensibilidad y especificidad de la luz blanca fue 42.9% y 61.0%; la sensibilidad y especificidad de amplificación e IBA fueron 92.9% y 94.7% (17).

Por otro lado, desde la perspectiva oncológica, deben considerarse las condiciones premalignas gástricas como los pólipos epiteliales esporádicos de los cuales la mayoría es de tipo fúnido y carece de riesgo, en cambio, los de tipo hiperplásico sí tienen riesgo de evolucionar a carcinoma y deben siempre ser resecados (18). Los pólipos adenomatosos, más fácilmente identificados por su tamaño,

deben ser resecados con toda la técnica propia de una polipectomía completa no sólo por su potencial maligno, sino también por su posible recurrencia y adoptar una conducta de vigilancia (19). La poliposis familiar adenomatosa asociada o no a Síndrome de Lynch merece una atención especial en su totalidad y no escapa el estómago que puede tener uno o varios pólipos que deben ser siempre resecados (20).

En la variedad intestinal de Laurent de predominio antral y lenta evolución referida en la cascada de carcinogénesis de Correa se ilustra el progreso de gastritis crónica a gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal (MI) y displasia, elementos que deben considerarse en la evaluación del riesgo para CG. La MI tiene un riesgo diez veces mayor que la población en general para desarrollar CG (21) y se ha sugerido respuesta adaptativa a la agresión de *Helicobacter pylori*, al abuso de la sal y del tabaquismo; por otro lado, no hay duda de ser predecesor de la displasia. El grupo europeo ha emitido unas recomendaciones de diagnóstico, vigilancia y tratamiento de la gastritis crónica atrófica, de la MI y de la displasia (22), a primera vista complejas e imprácticas, sin embargo, debe esperar una validación. En EUA no se ha considerado útil la vigilancia a menos de que existan factores de riesgo como los antecedentes familiares de cáncer.

En conclusión, sí podemos hacer el diagnóstico de CGI si se da importancia a los síntomas gástricos en pacientes mayores de 40 años y se utiliza la endoscopia. Por su parte, el endoscopista debe tener la destreza de aprovechar su momento para identificar la totalidad de las lesiones (23). Para ello es necesario difundir estos conceptos entre los gastroenterólogos y todos los médicos de primer contacto. Lo que se ignora pasa inadvertido, lo que se piensa se busca, lo que se busca se encuentra.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Causas de muerte, México, D.F.
2. INEGI/Secretaría de Salud. Base de datos de defunción 2005. Sistema Nacional de información en Salud. México, SINAIS; 2010.
3. Hayashida T. End results of early gastric cancer collected for twenty-two institutions. *Stomach and Intestine* 1969; 4:10-77.
4. Okabe H. Grow of early gastric cancer. En Early Gastric Cancer, GANN monograph on Cancer Research, edited by T Murakami, Japan Scientific Societies Press, Tokyo; 1971:67.
5. De la Torre BA, Santiago PH. Carcinoma gástrico incipiente. Informe de 5 casos. *Rev Med IMSS* (Méx) 1981; 19:633-639.
6. De la Torre BA, Rojas TME, Bermúdez RH. Carcinoma gástrico incipiente. *Rev Gastroenterol Méx* 1988; 53:27-32.
7. Fielding JW, Ellis DJ, Jones BG et al. Natural history of "early" gastric cancer: results of a 10-year regional survey. *Br Med J* 1980; 281:965-7.
8. Bringaze III WL, Chappuis CW, Correa P et al. Early gastric cancer. 21-year experience. *Ann Surg* 1986; 204:103-37.
9. Tsukuma E, Mishima T, Oshima A. A prospective study of "early" gastric cancer. *Int J Cancer* 1983; 31:421:26.
10. Eckardt VF, Giebler W, Kanzler G et al. Clinical and morphological characteristics of early gastric cancer. A case-control study. *Gastroenterology* 1990; 98:709-714.
11. Green PHR, O'Tool K, Slooan D et al. Increasing incidence and excellent survival of Patients with early gastric cancer: experience in a United States medical center. *Am J Med* 1988; 88:658-61.
12. Farley DR, Nonohue JH, Nagorney DM. Early gastric cancer. *Br J Surg* 1992; 79:539-542.
13. Llorens PS. Resultados del examen masivo de cáncer gástrico en Chile. En Llorens PS. Capítulos escogidos en Gastroenterología, Edit. Laboratorios Recalcine, 1990, Santiago de Chile, pag. 43-52.
14. The Paris Endoscopic Classification of Superficial Neoplastic Lesions, Esophagus, Stomach and Colon. *Gastrointest Endosc* 2003; 58:S3-43.
15. Tajiri H, Doi T, Endo H et al. Routine endoscopy using a magnify endoscope for gastric cancer diagnosis. *Endoscopy* 2002; 34:772-7.
16. Yao K, Oishi T, Matsui T et al. Novel magnified endoscopic finding of microvascular architecture in intramucosal gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2002; 56:279-84.
17. Kato M, Kaise M, Yonezawa J et al. Magnifying endoscopy with narrow-band imaging achieves superior accuracy in the differential diagnosis of superficial gastric lesions identified with white-light endoscopy: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2010; 72:523-9.
18. Ahn JY, Son da H, Choi KD et al. Neoplasm arising in large gastric hyperplastic polyps: endoscopic and pathologic features. *Gastrointest Endosc* 2014; 80:1005-13.
19. Cristallini EG, Ascani S, Bolis GB. Association between histologic type of polyp and carcinoma in the stomach. *Gastrointest Endosc* 1992; 38:481-4.
20. Wood LD, Salaria SN, Cruise MW et al. Upper GI tract lesions in familial adenomatous polyposis (FAP): enrichment of pyloric gland adenoma. *Am J Surg Pathol* 2014; 38:389-93.
21. Vanella L, Lahner E, Osborn J et al. Risk factors for progression to gastric neoplastic lesion in patients with atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31:1042-50.
22. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EGSG), European Society of Pathology (ESP) and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy* 2012; 44:74-94.
23. Fujiwara S, Yao K, Nagahama T. Can we accurately diagnose minute gastric cancer<5 mm? Chromoendoscopy (CE) vs magnifying endoscopy with narrow band imaging (MBNI). *Gastric Cancer* 2015; 18:590-596.

Cáncer gástrico

Dr. Rolando Rómulo García Matus

Cirujano Oncólogo

Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca

Oaxaca, Oaxaca

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico representa un problema de salud pública debido a que es la segunda causa de muerte sólo después del cáncer de pulmón, y está relacionado con 10% de las muertes causadas por cáncer (1). En Estados Unidos de América, el cáncer gástrico se ubica como la quinta causa de muerte por neoplasias originadas en el tubo digestivo (2); sin embargo, en México, es la principal causa de morbi-mortalidad de dichas neoplasias (3). En forma global en nuestro país el cáncer gástrico representa la quinta causa de muerte por cáncer con una tasa de mortalidad de 5 por 100,000 habitantes; en el género masculino es la tercera causa de muerte con una tasa de 5.4 por 100,000 habitantes y en el género femenino es la cuarta causa de muerte con una tasa de 4.6 por 100,000 habitantes (4).

En Oaxaca, el cáncer gástrico representa la cuarta causa de mortalidad por cáncer con una tasa de 6.9 por 100,000 habitantes, en el género masculino es la segunda causa de muerte únicamente después del cáncer de próstata con una tasa de 6.8 por 100,000 habitantes y en el género femenino es la tercera causa con una tasa de 7.1 por 100,000 habitantes después del cáncer de cuello uterino y mama (4).

La baja prevalencia de esta neoplasia en occidente, junto con la ausencia de factores de riesgo y síntomas patognomónicos ocasionan un retraso en el diagnóstico, dando como resultado un mal pronóstico en la supervivencia de los pacientes (5).

RECOMENDACIONES SOBRE EL PROTOCOLO DE ESTUDIO ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER GÁSTRICO

La estadificación actual de la AJCC para el cáncer gástrico es:

T1a Invasión a la lámina propia o muscularis mucosae

T1b Invasión a la submucosa

T2 Invasión a la muscularis propia

T3 Invasión del tejido conectivo de la subserosa (no invasión de la serosa o estructuras adyacentes)

T4a Penetra la serosa

T4b Invade órganos adyacentes

N1 Metástasis en 1-2 ganglios linfáticos regionales

N2 Metástasis en 3-6 ganglios linfáticos regionales

N3a Metástasis en 7-15 ganglios linfáticos regionales

N3b Metástasis en 16 o más ganglios regionales

M0 No metástasis a distancia

M1 Metástasis a distancia (incluye citología positiva para células malignas o metástasis a ganglios linfáticos retropancreáticos, paracárticos, portales, retroperitoneales, mesentéricos)

El estudio clave para el diagnóstico de cáncer gástrico es la endoscopia, además, tiene un papel importante en la estadificación, tratamiento y paliación. El diagnóstico y vigilancia endoscópica son realizados con el objetivo de detallar la localización y extensión de las lesiones neoplásicas, la toma de biopsias de estas lesiones, que se recomiendan por lo menos 8 muestras, mejoran notablemente la suficiencia de muestra y, por tanto, el diagnóstico (6, 7).

La resección endoscópica de la mucosa puede ser realizada en lesiones menores a 2 cm y proveen información histológica como grado de diferenciación, la profundidad de invasión, la presencia de invasión linfovascular y el estado de los márgenes, pueden ser curativas cuando se extirpan completamente (8, 9).

Para evaluar la profundidad de invasión (T), el estudio de mayor sensibilidad y especificidad es el US transendocópico (10), también evalúa la presencia de ganglios regionales, invasión a órganos adyacentes y la presencia de ascitis, es imperativo siempre realizar un CT de abdomen completo y tórax simple y contrastada (11).

La detección de ganglios paraórticos altamente sospechosos en los estudios de imagen, invasión a la raíz del mesenterio, invasión de vasos principales excepto los esplénicos, citología positiva en el lavado peritoneal, o metástasis a distancia son criterios de irresecabilidad (12).

Es recomendable que todos los pacientes cuenten con estudios de laboratorio básicos que incluyan una citometría hemática, pruebas de función hepática incluyendo determinación de albúmina, pruebas de función renal y PCR, ya que los criterios de Glasgow de inflamación nos permiten seleccionar a los pacientes candidatos a gastrectomía paliativa en casos avanzados, asimismo, el estado nutricio como el nivel de albúmina, la relación neutrófilos/linfocitos permiten conocer el riesgo de morbilidad y también como factores pronósticos (13, 14, 15, 16).

TRATAMIENTO MÉDICO QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA

La quimioterapia en cáncer gástrico puede ser dividida en 3 puntos: el primero como quimioterapia neoadyuvante, el segundo como quimioterapia adyuvante y el tercero como quimioterapia paliativa.

Quimioterapia adyuvante. A través de los años se han realizado múltiples estudios comparativos y meta-análisis para tratar de demostrar beneficio con quimioterapia adyuvante en cáncer gástrico, sin embargo, dichos beneficios son limitados (17, 18, 19, 20, 21, 22). Recientemente ha sido publicado un estudio comparativo de gastrectomía más disección linfática D2 extendida con o sin quimioterapia adyuvante con una prodroga de 5FU oral (S-1) encontrándose beneficio en supervivencia global a 3 años de 80% versus 70% (23), sin embargo, fue realizada en población oriental, por lo que es difícil extrapolar dicha información al occidente. Hasta el momento, para la población occidental la quimioterapia adyuvante no se considera manejo estándar, contrario a lo considerado en la población oriental.

Quimioterapia neoadyuvante o perioperatoria. Hasta hace 10 años la quimioterapia neo-adyuvante sólo era mencionada en estudios fase 2 en donde el objetivo era lograr que un cáncer gástrico irresecable pudiera ser sometido a gastrectomía más disección linfática (24, 25, 26, 27). Los objetivos de la quimioterapia neo-adyuvante son: a) valoración *in vivo* de la respuesta a la quimioterapia, b) incrementar la posibilidad de resecabilidad, y c) eliminar las micrometástasis (28). En el año 2006 aparece el único estudio fase III publicado hasta el momento con quimioterapia perioperatoria, el estudio denominado MAGIC llevado por Cunningham y cols. comparó 2 brazos, el primero era quimioterapia perioperatoria con tres ciclos de Epirubicina-Cisplatino-5FU (ECF) seguido de gastrectomía más disección linfática y consolidando con tres ciclos más de ECF versus el segundo brazo con gastrectomía más disección linfática, en dicho estudio no se encontró diferencia en morbi-mortalidad en ambos brazos, pero sí hubo menor recurrencia locoregional (11 versus 18%) y sistémica (13 versus 19%) a favor de la quimioterapia perioperatoria y como

resultado principal se documenta beneficio en la supervivencia global a 5 años con una diferencia absoluta de 13% (36 versus 23%) nuevamente a favor de la quimioterapia perioperatoria (29).

En el American Society Clinical Oncology 2007 se presentó otro estudio con quimioterapia perioperatoria basada en 5FU 800mg/m² día 1-5 y cisplatino 100mg/m² por ciclo por 3 ciclos seguido de cirugía y complementado con 3 ciclos más de quimioterapia post-operatoria comparado con cirugía sola, la supervivencia libre de enfermedad fue de 34% versus 21% y la supervivencia global a 5 años fue de 38% versus 24% a favor de la quimioterapia perioperatoria con un beneficio absoluto de 14% a 5 años (30).

Basado en los estudios que hemos mencionado, podemos concluir que los pacientes con cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica resecables pueden ser tratados de dos formas: la primera con gastrectomía (subtotal o total) más disección linfática con quimio-radioterapia adyuvante y la segunda con quimioterapia perioperatoria con gastrectomía (subtotal o total) más disección linfática (31, 32).

Quimioterapia paliativa. El principal papel de la quimioterapia en el cáncer gástrico es en el ámbito paliativo debido a que la mayoría de los pacientes ingresa por enfermedad irresecable o metastásica. Hasta el momento, se desconoce cuál es la mejor opción de tratamiento, sin embargo, existen múltiples estudios con diferentes opciones de manejo.

Quimioterapia versus Mejor Soporte Médico. Según lo referido en la revisión sistemática y meta-análisis realizado por la Dra. Wagner y cols. donde analizan 3 estudios comparativos con un total de 184 pacientes, existe un beneficio a favor de la quimioterapia que se traslada en una diferencia de 6 meses en supervivencia global, con una disminución del riesgo de muerte de 61% (33).

Quimioterapia con monodroga versus poliquimioterapia. En la revisión de la Dra. Wagner se encuentran 11 estudios comparativos con un total de 1,472 pacientes, la mayoría de los estudios con monodroga fueron con 5FU. Se encuentra una reducción en el riesgo de

muerte de 17% a favor de la poliquimioterapia, con un beneficio en supervivencia global con una diferencia de un mes (33).

QUIMIOTERAPIA CON DOS DROGAS VERSUS TRES DROGAS

5FU-cisplatino-antraciclina versus 5FU-cisplatino. La Dra Wagner encuentra 3 estudios comparativos con 501 pacientes, se documenta un beneficio a favor de 3 fármacos con una disminución en el riesgo de muerte de 23% con una diferencia de 2 meses en supervivencia global (33).

5FU-cisplatino-antraciclina versus 5FU-antraciclina. Se incluyeron 7 estudios con una población de 1,147 pacientes, nuevamente se documenta beneficio para el uso de 3 drogas, con una disminución del riesgo de muerte de 17%, se traslada en un beneficio de un mes de supervivencia global (33).

Quimioterapia basada en 5FU o prodrogas. El capecitabine es una prodroga del 5FU y se ha tratado de incluir en esquemas de quimioterapia sustituyendo al 5FU en el manejo de pacientes con cáncer gástrico. Se han publicado 2 estudios fase III en donde se utiliza capecitabine, el primero compara cisplatino-5FU versus cisplatino-capecitabine donde se incluyeron 316 pacientes, los resultados demuestran que el brazo experimental capecitabine-cisplatino no es inferior a cisplatino-5FU, con supervivencia libre de progresión similares (10.5 versus 9.3 meses). La toxicidad referida fue mayor con el grupo de capecitabine-cisplatino con neutropenia, vómito y estomatitis. Las respuestas globales se presentaron a favor del grupo de capecitabine con 46% versus 32% (34).

El segundo estudio fase III es el REAL2, un diseño 2 X 2, se compara epirrubicina-cisplatino-5FU, capecitabine-cisplatino-epirrubicina, epirrubicina-oxaliplatino-5FU y epirrubicina-oxaliplatino-capecitabine, en la comparación de 5FU versus capecitabine se encuentra una disminución del riesgo de muerte de 14% a favor del capecitabine, en la comparación de oxaliplatino versus cisplatino se encuentra con disminución del riesgo de muerte de 8%; de los 4 esquemas de quimioterapia se encuentra un beneficio en supervivencia global (11.2 meses) con epirrubicina-oxaliplatino y

capecitabine con una disminución del riesgo de muerte de 20% (IC 95% 0.66-0.97 p=0.02). Las toxicidades entre 5FU y capecitabine son similares, las toxicidades en el grupo de cisplatino son neutropenia, alopecia, toxicidad renal y para el oxaliplatino es neuropatía. Las respuestas globales fueron mayores para EOX con 47.9% comparado con 46.4%, 42.4% y 40.7% para epirubicina-cisplatino-capecitabine, epirubicina-oxaliplatino-5FU y epirubicina-cisplatino-5FU, respectivamente (35).

El S-1 es otra pro-droga del 5FU, actualmente sólo se ha publicado un estudio fase III en cáncer gástrico avanzado. Se incluyeron 305 pacientes de origen oriental donde se compara cisplatino-S1 versus S-1, la supervivencia global fue mayor con la combinación (11 meses) con una disminución del riesgo de muerte de 23% a favor del grupo de cisplatino-S1, sin embargo, también se encuentra un aumento en leucopenia, neutropenia, anemia y náusea en este grupo. Las respuestas globales están a favor de la combinación con 54% versus 31% (36).

QUIMIOTERAPIA BASADA EN OXALIPLATINO

El oxaliplatino es otro fármaco que ha sido introducido en el arsenal de medicamentos en el tratamiento del cáncer gástrico. Se han publicado al menos 2 estudios fase III siendo el estudio REAL 2 el más importante, como se mencionó en párrafos anteriores, ofrecen un beneficio en supervivencia global. El segundo estudio compara 5FU-leucovorin-cisplatino versus 5FU-leucovorin-oxaliplatino, se incluyeron 220 pacientes, existe una tendencia en mejorar la supervivencia global (10.7 versus 8.8 meses) en el grupo de oxaliplatino, sin embargo, no fue estadísticamente significativo, en el análisis por subgrupos se encuentra un beneficio en supervivencia global (13.9 versus 7.2 meses), supervivencia libre de progresión en mayores de 65 años. Las respuestas globales están a favor del grupo de oxaliplatino con 41.3% versus 16.7% (37).

QUIMIOTERAPIA BASADA EN DOCETAXEL

Van Cutsen y cols. comparan cisplatino-5FU versus docetaxel-cisplatino-5FU, se sortearon 445 pacientes, se encuentra un beneficio en supervivencia global a favor del triplete a dos

años (18% versus 9%), pero con un incremento en la toxicidad dada principalmente con neutropenia (82% versus 57%) y neutropenia febril (29% versus 12%) (38). Un año después se publica el estudio donde se demuestra un mayor beneficio clínico al utilizar la combinación de docetaxel-cisplatino-5FU comparado con cisplatino-5FU, también mejora la calidad de vida, tiempo a la progresión (39). El porcentaje de respuestas globales fue de 37% versus 25% a favor del docetaxel-cisplatino y 5FU.

QUIMIOTERAPIA BASADA EN IRINOTECAN

Sólo se ha publicado un estudio fase III con irinotecan donde se compara irinotecan-5FU-ácido folínico versus cisplatino-5FU. Se sortearon 333 pacientes y no se encuentra beneficio en supervivencia global (9 meses versus 8.7 meses), con porcentajes de respuesta de 31.8% versus 25.8% a favor de irinotecan (40).

TERAPIA BLANCO CON TRASTUZUMAB

Hasta el momento sólo se ha completado un estudio fase III en donde se ha demostrado que la terapia dirigida desempeña un papel muy importante en el tratamiento del cáncer gástrico.

HER2/NEU

El gen Her2 está localizado en el cromosoma 17q21 y codifica una proteína transmembrana que es el Her2, éste es un receptor que pertenece a la familia del factor de crecimiento epidérmico que a la vez está compuesto por otros 3 componentes que son el Her1 o EGFR, Her3 y Her4. Estos receptores son activados occasionando homodimerizaciones o heterodimerizaciones que desencadenan cascadas de señalización. El gen Her2/neu ha sido amplificado en el cáncer de mama, gástrico y ovario en 10-30% (41).

Varios estudios han demostrado que la sobreexpresión del Her2 o niveles elevados de dicho gen se asocian con una disminución en la supervivencia global de pacientes con cáncer gástrico. Las frecuencias reportadas en la expresión del Her2 varían de 15-26%, se encontró más frecuentemente en el tipo intestinal y subtipos bien diferenciados (42, 43, 44, 45).

Para determinar si el tejido se considera positivo a Her2, se han utilizado técnicas de inmunohistoquímica (0, 1+, 2+ y 3+) y de FISH (hibridación fluorescente *in situ*). En el estudio realizado por Marx y cols. analizan 166 tejidos con cáncer gástrico y encuentran resultados positivos por inmunohistoquímica en 22/166 casos (13%) con Her2 3+, 6/166 casos con Her2 2+(4%) y 4/166 con Her2 1+ (2%), el resto fue negativo; al analizarse por FISH amplifican 27/166 casos (16%), por lo que concluyen que la expresión del Her2 está fuertemente ligada a la amplificación de éste (46).

En pacientes mexicanos ha sido reportado un estudio en donde se realiza inmunohistoquímica para EGFR (receptor de factor de crecimiento epidérmico) en cáncer gástrico, se concluye que el EGFR es un factor pronóstico independiente para enfermedad residual y metástasis a distancia.

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal que va dirigido hacia la porción extracelular del receptor Her2, los posibles mecanismos de acción descritos son: impide la dimerización (homo o heterodimerización) del receptor Her2, incrementa la endocitosis del receptor Her2 y activación inmune (48).

Hasta hace algunos meses, el principal papel del trastuzumab era exclusivamente en quimioterapia neoadyuvante, adyuvante y paliativa en el cáncer de mama, sin embargo, con la presentación del estudio denominado ToGA en Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) 2009 queda confirmado que el trastuzumab tiene un papel relevante en cáncer gástrico avanzado. El estudio ToGA sortea a pacientes con cáncer gástrico avanzado con Her2 positivo (inmunohistoquímica y FISH) a recibir cisplatino-capecitabine/5FU + trastuzumab, los resultados son contundentes y demuestran un beneficio en supervivencia global a favor del grupo de trastuzumab (13.5 versus 11.1 meses) con una disminución en el riesgo de muerte de 26%, dicha supervivencia global se incrementa a 16 meses en pacientes con Her 3+ tratados con trastuzumab (49).

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La gastrectomía con linfadenectomía D2 es la mejor opción de tratamiento para los pacientes con cáncer gástrico resecable, está demostrado que provee los mejores resultados en términos de periodo libre de progresión y supervivencia (50). La supervivencia a 5 años está directamente relacionada con la etapa clínica al momento del tratamiento, aquellos pacientes con tumores limitados a la mucosa alcanzan de 90 a 95% de supervivencia a 5 años, los pacientes con cáncer avanzado que invade profundamente la pared gástrica o tienen metástasis ganglionares muestran altas tasas de recurrencia.

Por décadas ha existido debate acerca de la extensión de la linfadenectomía, varios estudios aleatorizados han sido conducidos para probar si la linfanedectomía mejora la supervivencia; en Oriente, la linfoedectomía D2 es estándar basado en una serie de datos retrospectiva de más de 10 mil casos. La guía de tratamiento japonesa para el tratamiento del cáncer gástrico así lo recomienda, para cánceres del estómago proximal las estaciones linfáticas a remover son: 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 y 11, para tumores localizados en el estómago medio las estaciones linfáticas que deben removese son: 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11 y 12, para los cánceres del estómago distal 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12 y 14 (54).

El primer estudio aleatorizado diseñado para evaluar el papel de la disección linfática D2 en el tratamiento del cáncer gástrico fue un estudio holandés (55).

The Dutch Gastric Cancer Study Group Trial fue el primer estudio clínico fase III trasladado al campo de la cirugía oncológica, donde se aleatorizaron 721 pacientes, de los cuales 331 fueron asignados al brazo de disección linfática D2 y 380 al brazo de D1; a pesar de su excelente calidad existen varios puntos a considerar debido a su alta morbilidad y mortalidad postoperatoria: la tasa de mortalidad para el grupo D1 fue de 4% y de 10% para el brazo D2. Ambas, la morbilidad y mortalidad, fueron mayores en el brazo de D2, la supervivencia a 5 años en el brazo de D1 fue de 45% vs. 47% en grupo D2, lo cual no es significativo, muchos puntos controversiales como el número de gastrectomías por cirujano, el nú-

mero de hospitales y el control de calidad han cuestionado los resultados de este estudio. Existe una actualización a 15 años de seguimiento (56). Sorprende que sólo se perdió un enfermo. En el grupo de pacientes sometidos a D2 hubo una ventaja en paciente vivos sin recurrencia, menor número de fallecidos con recurrencia locoregional o a distancia. Concluyen que la linfadenectomía D2 es un abordaje quirúrgico recomendado para pacientes con cáncer gástrico resecable.

El segundo estudio aleatorizado fue el MRC trial (57). Fue conducido en el mismo periodo que el estudio holandés, 400 pacientes fueron enrolados y aleatorizados en dos brazos: 200 para el brazo de gastrectomía con disección linfática D1 y 200 pacientes para el brazo con disección linfática D2, la tasa de mortalidad operatoria fue de 6.5% para el grupo de pacientes sometidos a D1 y 13% para el brazo sometido a D2, la tasa de morbilidad fue de 28% vs. 46% para los grupos D1 y D2, respectivamente. Ambas, la morbilidad y mortalidad, fueron más altas para el grupo sometido a D2 y no hubo una diferencia significativa en la supervivencia a 5 años.

El Italian Trial (58). Estudio fase II cuyo objetivo primario fue evaluar la factibilidad de la disección linfática D2 después de los malos resultados del estudio holandés. Analizó 297 pacientes llevados a disección linfática D2, demostró una mortalidad hospitalaria de 3.5% y una morbilidad de 21% con una supervivencia general de 55% a 5 años. Este estudio sugiere una baja morbilidad y mortalidad debido a que no se realizó resección de la cola del páncreas y sugiere un beneficio en la supervivencia a 5 años. En el año 2004 se publica el análisis interino del Italia Trial (59). Estudio fase III aleatorizado de dos brazos de D1 (76 pacientes) contra D2 (86 pacientes). Este estudio se realizó después de comprobar la factibilidad de la disección linfática D2,

la tasa de morbilidad postoperatoria general fue de 13.6%; el índice de complicaciones desarrolladas en el grupo sometido a D1 fue 10.5% vs. 16.3% para el grupo D2, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p<0.29$). La mortalidad operatoria fue 1.3% para el grupo D1 vs. 0% para el grupo D2, los autores concluyeron que la preservación del páncreas disminuye la morbilidad y mortalidad postoperatoria, también que esta operación debe ser realizada por centros especializados que han ganado experiencia en el procedimiento. En 2010 se reafirman las conclusiones y el grupo italiano para el cáncer gástrico concluye que la D2 es una opción segura para el manejo radical del cáncer gástrico (60). Se han realizado estudios en oriente para evaluar si la disección linfática D3 o D4 son mejores que la D2 estándar, ninguno de ellos ha demostrado superioridad en términos de supervivencia y sí han demostrado una mayor morbilidad (61, 62, 63, 64).

En un meta-análisis reciente de 4 estudios aleatorizados sobre linfadenectomía D1 contra D2, se sugiere que hay un beneficio en la supervivencia para el subgrupo de pacientes con tumores T3 y una tendencia hacia la mejor supervivencia en pacientes con avanzado estado ganglionar sometidos a disección linfática D2 (65, 66). Por otra parte, las recomendaciones de la AJCC y de las guías NCCN es realizar una disección linfática D2 o al menos examinar 15 ganglios linfáticos (65). Estos datos nos llevan a concluir que en el tratamiento del cáncer gástrico la selección del caso es importante para recomendar un tratamiento personalizado teniendo en cuenta que los resultados dependen de múltiples variables como el estado funcional, comorbilidades, etapa clínica, estado nutricio y su estado inflamatorio. Es imperativo tomar en cuenta todas estas variables para lograr el máximo beneficio de tratamiento.

4. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. Compendio Morbilidad/Mortalidad 2003.
5. Archie V, Kauh J et al. Gastric cancer: Standards for the 21st century. Critical Rev in Hem/Oncol 2006; 57:123-131.
6. Hatfield AR, Slavin G, Segal AW, Levi AJ. Importance of the site of endoscopic gastric biopsy in ulcerating lesions of the stomach. Gut 1975; 16:884-886.
7. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). Gastric Cancer 2011; 14:113-23.
8. Okada K, Fujisaki J, Kasuga A et al. Endoscopic ultrasonography is valuable for identifying early gastric cancers meeting expanded-indication criteria for endoscopic submucosal dissection. Surg Endosc 2010;1279-1284.
9. Ahn JY, Jung HY, Choi KD. Endoscopic and oncologic outcomes after endoscopic resection for early gastric cancer: 1370 cases of absolute and extended indications. Gastrointest Endosc 2011; 74:485-93.
10. Bentrem D, Gerdes H, Tang L, Brennan M, Coit D. Clinical correlation of endoscopic ultrasonography with pathologic stage and outcome in patients undergoing curative resection for gastric cancer. Ann Surg Oncol 2007; 14:1853-1859.
11. Keswani RN, Early DS, Edmundowicz SA et al. Routine positron emission tomography does not alter nodal staging in patients undergoing EUS-guided FNA for esophageal cancer. Gastrointest Endosc 2009; 69:1210-1217.
12. Park SR, Lee JS, Kim CG et al. Endoscopic ultrasound and computed tomography in restaging and predicting prognosis after neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer. Cancer 2008; 112:2368-2376.
13. T. Waddell, M. Verheij, W. Allum, D. Cunningham, A. Cervantes, and D. Arnold. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-upAnn Oncol (2013) 24 (suppl 6): vi57-vi63 doi:10.1093/annonc/mdt344.
14. Tanaka H, Muguruma K, Toyokawa T, Kubo N, Ohira M, Hirakawa K. Differential impact of the neutrophil-lymphocyte ratio on the survival of patients with stage IV gastric cancer. Dig Surg. 2014; 31(4-5):327-33.
15. Suzuki O, Fukuchi M, Onozawa H, Chika N, Hatano S, Imaizumi H, Matsuzawa T, Ishiguro T, Kuwabara K, Sobajima J, Sakimoto T, Baba H, Kumagai Y, Ishibashi K, Mochiki E, Ishida H. Significant prognostic factors in stage IV gastric cancer. Gan To Kagaku Ryoho. 2014 Oct; 41(10):1310-2.
16. Baba H, Kuwabara K, Ishiguro T, Hatano S, Matsuzawa T, Fukuchi M, Kumagai Y, Ishibashi K, Mochiki E, Ishida H. C-reactive protein as a significant prognostic factor for stage IV gastric cancer patients. Anticancer Res. 2013 Dec; 33(12):5591-5.
17. Hermans J, Bonenkamp JJ et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. J Clin Oncol. 1993 Aug; 11(8):1441-7.
18. Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomised trials. Eur J Cancer. 1999 Jul; 35(7):1059-64.
19. Mari E, Floriani I et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomised trials. A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente) Ann Oncol. 2000 Jul; 11(7):837-43.
20. Panzini I, Gianni L et al. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses. Tumori. 2002; 88(1):21-7.
21. Hu JK, Chen ZX et al. Intravenous chemotherapy for resected gastric cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. World J Gastroenterol. 2002; 8(6):1023-8.
22. Janunger KG, Hafström L, Glimelius B. Chemotherapy in gastric cancer: a review and updated meta-analysis. Eur J Surg. 2002; 168(11):597-608.
23. Sakuramoto S, Sasako M et al. ACTS-GC Group. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. N Engl J Med. 2007; 357(18):1810-20.
24. Gallardo-Rincon D et al. Neoadjuvant Chemotherapy With P-ELF (Cisplatin, Etoposide, Leucovorin, 5-Fluorouracil) Followed by Radical Resection in Patients With Initially

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jingxu Sun, Yongxi Song et al. Clinical significance of palliative gastrectomy on the survival of patients with incurable advanced gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. BMC 2013, 13: 577.
2. Jemal et al. Cancer Statistics. CA Cancer J Clin 2008; 58:71-96.
3. Luis F. Oñate-Ocaña Gastric cancer in Mexico. Gastric Cancer 2001; 4:162-164) (Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. Compendio Morbilidad/Mortalidad 2003).

- Unresectable Gastric Adenocarcinoma: A Phase II Study. *Annals of Surgical Oncology* 2000; 7(1):45-50.
25. Hartgrink HH et al. Neo-adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: long term results of the Dutch randomised FAMTX trial. *EJSO* 2004; 30, 643-649.
 26. Forshaw MJ. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced carcinoma of the lower oesophagus and oesophago-gastric junction. *EJSO* 32 (2006) 1114-1118.
 27. Persiani R et al. 7-Year Survival Results of Perioperative Chemotherapy with Epidoxorubicin, Etoposide, and Cisplatin (EEP) in Locally Advanced Resectable Gastric Cancer: Up-to-date Analysis of a Phase-II Study *Annals of Surgical Oncology* 2008; 15(8):2146-2152.
 28. Moehler M, Lyros O. Multidisciplinary management of gastric and gastroesophageal cancers. *World J Gastroenterol* 2008 June 28; 14(24): 3773-3780.
 29. Cunningham D, Allum W. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:11-20.
 30. Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B, Lasser P, Conroy T, Bouche O, et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNCLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial (Meeting Abstract). *J Clin Oncol* 2007; 25:4510.
 31. Van Cutsem E, Van de Velde C et al. Expert opinion on management of gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma on behalf of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) - gastrointestinal cancer group. *Eur J Cancer* 2008; 44:182-194.
 32. Ott K, Lordick F et al. The new credo: induction chemotherapy in locally advanced gastric cancer: consequences for surgical strategies. *Gastric Cancer* 2008; 11: 1-9.
 33. Anna D Wagner, Wilfried Grothe, Johannes Haerting, Gerhard Kleber, Axel Grothey and Wolfgang E Fleig. Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis Based on Aggregate Data. *J Clin Oncol* 2006; 24:2903-2909.
 34. YK Kang, WK Kang, DB Shin, J Chen, J Xiong, J Wang, M Lichinitser, Z Guan, R Khasanov, L Zheng, M Philco-Salas, T Suarez, J Santamaria, G Forster & PI McCloud. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Annals of Oncology* 2009; 20:666-673.
 35. David Cunningham, MD, FRCP, Naureen Starling, MRCP, Sheela Rao, MRCP, Timothy Iveson, MD, FRCP, Marianne Nicolson, MD, FRCP, Fareeda Coxon, FRCP, Gary Middleton, MD, FRCP, Francis Daniel, MB, ChB, RCSI, FFR, Jacqueline Oates, and Andrew Richard Norman, PhD. Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer. *N Engl J Med* 2008; 358:36-46.
 36. Wasaburo Koizumi, Hiroyuki Narahara, Takuo Hara, Akinori Takagane, Toshikazu Akiya, Masakazu Takagi, Kosei Miyashita, Takashi Nishizaki, Osamu Kobayashi, Wataru Takiyama, Yasushi Toh, Takashi Nagaie, Seiichi Takagi, Yoshitaka Yamamura, Kimihiko Yanaoka, Hiroyuki Orita, Masahiro Takeuchi. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 215-21.
 37. Salah-Eddin Al-Batran, Joerg Thomas Hartmann, Stephan Probst, Harald Schmalenberg, Stephan Hollerbach, Ralf Hofheinz, Volker Rethwisch, Gernot Seipelt, Nils Homann, Gerhard Wilhelm, Gunter Schuch, Jan Stoehlmacher, Hans Günter Derigs, Susanna Hegewisch-Becker, Johannes Grossmann, Claudia Pauligk, Akin Atmaca, Carsten Bokemeyer, Alexander Knuth, and Elke Jäger. Phase III Trial in Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma with Fluorouracil, Leucovorin Plus Either Oxaliplatin or Cisplatin: A Study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008; 26:1435-1442.
 38. Eric Van Cutsem, Vladimir M. Moiseyenko, Sergei Tjulandin, Alejandro Majlis, Manuel Constenla, Corrado Boni, Adriano Rodrigues, Miguel Fodor, Yee Chao, Edouard Voznyi, Marie-Laure Risso, and Jaffer A. Ajani. Phase III Study of Docetaxel and Cisplatin Plus Fluorouracil Compared With Cisplatin and Fluorouracil As First-Line Therapy for Advanced Gastric Cancer: A Report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24:4991-4997.
 39. Jaffer A Ajani, Vladimir M Moiseyenko, Sergei Tjulandin, Alejandro Majlis, Manuel Constenla, Corrado Boni, Adriano Rodrigues, Miguel Fodor, Yee Chao, Edouard Voznyi, Cindy Marabotti, and Eric Van Cutsem. Clinical Benefit With Docetaxel Plus Fluorouracil and Cisplatin Compared With Cisplatin and Fluorouracil in a Phase III Trial of Advanced Gastric or Gastroesophageal Adenocarcinoma: The V-325 Study Group. *J Clin Oncol* 2007; 25:3205-3209.
 40. M Dank, J Zaluski, C Barone, V Valvere, S Yalcin, C Peschel, M Wenczl, E Goker, L Cisar, K Wang & R Bugat. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naïve patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Annals of Oncology* 2008; 19:1450-1457.
 41. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. C. Gravvalos. A. Jimeno. *Annals of Oncology* 2008; 19:1523-1529.
 42. Heike Allgayer, Rudolf Babic, Klaus Uwe Gruetzner, Anwar Tarabichi, Friedrich Wilhelm Schildberg, Markus Maria Heiss. c-erbB-2 Is of Independent Prognostic Relevance in Gastric Cancer and Is Associated With the Expression of Tumor-Associated Protease Systems. *J Clin Oncol* 2000; 18:2201-2209.
 43. I García, MD, F Vizoso, MD, PhD, A Martín, MD, L Sanz, MD, PhD, O Abdel-Lah, MD, P Raigoso, MD, and JL García-Muñiz, MD. Clinical Significance of the Epidermal Growth Factor Receptor and HER2 Receptor in Resectable Gastric Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 2003; 10(3):234-241.
 44. Dong Il Park, Jung Won Yun, Jung Ho Park, Suk Joong Oh, Hong Joo Ki, Yong Kyun Cho, Chong Il Sohn, Woo Kyu Jeon, Byung Ik Kim, Chang Hak Yoo, Byung Ho Son, Eun Yoon Cho, Seoung Wan Chae, Eo-Jin Kim, Jin Hee Sohn, Seung Ho Ryu, Antonia R Sepulveda. HER-2/neu Amplification Is an Independent Prognostic Factor in Gastric Cancer. *Dig Dis Sci* 2006; 51:1371-1379.
 45. Taghizadeh Kermani, K Ghaffarzadegan, M Taghi Shakeri, MR Ghavamnasiri. HER-2/neu Expression in Resectable Gastric Cancer and its Relationship with Histopathologic Subtype, Grade, and Stage. *H.R. Raziee, Iranian Journal of Basic Medical Sciences* 2007; 10(2):139-145.
 46. Andreas H Marx MD, Lars Tharun A, Johanna Muth A, Ana-Maria Dancau MDb, Ronald Simon PhDa, Emre Yekebas MDb, Jussuf T. Kaifi MDb, Martina Mirlacher A, Tim H. Brümendorf MDc, Carsten Bokemeyer MD, Jakob R. Izbicki MDb, Guido Sauter MD. HER-2 amplification is highly homogenous in gastric cancer. *Human Pathology* 2009; 40, 769-777.
 47. Armando Gamboa-Dominguez, Claudia Dominguez-Fonseca, Leticia Quintanilla-Martinez, Edgardo Reyes-Gutierrez, Dan Green, Arturo Angeles-Angeles, Raymonde Busch, Christine Hermannstädter, Jörg Nährig, Karl-Friedrich Becker, Ingrid Becker, Heinz Höfler, Falko Fend, Birgit Luber. Epidermal growth factor receptor expression correlates with poor survival in gastric adenocarcinoma from Mexican patients: a multivariate analysis using a standardized immunohistochemical detection system. *Modern Pathology* 2004; 17, 579-587.
 48. Clifford A Hudis, MD Trastuzumab – Mechanism of Action and Use in Clinical Practice. *N Engl J Med* 2007; 357:39-51.
 49. E Van Cutsem, Y Kang, H Chung, L Shen, A Sawaki, F Lordick, J Hill, M Lehle, A Feyereislava, Y Bang. Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC). *J Clin Oncol* 27:18s, 2009 (suppl; abstr LBA4509).
 50. Giuliani A, Miccini M, Basso L. Extent of lymphadenectomy and perioperative therapies: two open issues in gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014 Apr 14; 20(14):3889-904.
 51. Ajani JA, Bentrem DJ, Besh S, D'Amico TA, Das P, Denlinger C, Fakih MG, Fuchs CS, Gerdes H, Glasgow RE, Hayman JA, Hofstetter WL, Ilson DH, Keswani RN, Kleinberg LR, Korn WM, Lockhart AC, Meredith K, Mulcahy MF, Orringer MB, Posey JA, Sasson

- AR, Scott WJ, Strong VE, Varghese TK, Warren G, Washington MK, Willett C, Wright CD, McMillian NR, Sundar H. Gastric cancer, version 2.2013: featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11: 531-546.
52. Nitti D, Marchet A, Mammano E, Ambrosi A, Belluco C, Mencarelli R, Maino M, Marconato G, Farinati F, Lise M. Extended lymphadenectomy (D2) in patients with early gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 875-881.
 53. Yoshikawa T, Tsuburaya A, Kobayashi O, Sairenji M, Motohashi H, Noguchi Y. Is D2 lymph node dissection necessary for early gastric cancer? *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 401-405.
 54. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3) *Gastric Cancer* 2011; 14:113-123. DOI 10.1007/s10120-011-0042-4.
 55. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ, Welvaart K, Songun I, Meyer S, Plukker JT, Van Elk P, Obertop H, Gouma DJ, van Lanschot JJ, Taat CW, de Graaf PW, von Meyenfeldt MF, Tilanus H; Dutch Gastric Cancer Group. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med*. 1999 Mar 25; 340(12):908-14.
 56. Songun I, Putter H, Kranenborg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol*. 2010 May; 11(5):439-49. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70070-X. Epub 2010 Apr 19.
 57. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, Sydes M, Fayers P. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. *Surgical Co-operative Group*. *Br J Cancer*. 1999 Mar; 79(9-10):1522-30.
 58. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, Calvo F. Survival results of a multicentre phase II study to evaluate D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Cancer* 2004 May 4; 90(9):1727-32.
 59. Degiuli M, Sasako M, Calgaro M, Garino M, Rebecchi F, Mineccia M, Scaglione D, Andreone D, Ponti A, Calvo F; Italian Gastric Cancer Study Group. Morbidity and mortality after D1 and D2 gastrectomy for cancer: interim analysis of the Italian Gastric Cancer Study Group (IGCSG) randomised surgical trial. *Eur J Surg Oncol*. 2004 Apr; 30(3):303-8.
 60. Degiuli M, Sasako M, Ponti A; Italian Gastric Cancer Study Group. Morbidity and mortality in the Italian Gastric Cancer Study Group randomized clinical trial of D1 versus D2 resection for gastric cancer. *Br J Surg*. 2010 May; 97(5):643-9. doi: 10.1002/bjs.6936.
 61. Chew-Wun Wu, Chao A Hsiung, Su-Shun Lo, Mao-Chin Hsieh, Jen-Hao Chen, Anna Fen-Yau Li, Wing-Yiu Lui, Jacqueline Whang-Peng. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial *Lancet Oncol* 2006; 7: 309-15.
 62. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Kurokawa Y, Nashimoto A, Kurita A, Hiratsuka M, Tsujinaka T, Kinoshita T, Arai K, Yamamura Y, Okajima K; Japan Clinical Oncology Group. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med*. 2008 Jul 31; 359(5):453-62. doi: 10.1056/NEJMoa0707035.
 63. Yonemura Y, Wu CC, Fukushima N, Honda I, Bandou E, Kawamura T, Kamata S, Yamamoto H, Kim BS, Matsuki N, Sawa T, Noh SH; East Asia Surgical Oncology Group. Metastasis in para-aortic lymph nodes in patients with advanced gastric cancer, treated with extended lymphadenectomy. *Hepatogastroenterology* 2007 Mar; 54(74):634-8.
 64. Yonemura Y, Wu CC, Fukushima N, Honda I, Bandou E, Kawamura T, Kamata T, Kim BS, Matsuki N, Sawa T, Noh SH; East Asia Surgical Oncology Group. Randomized clinical trial of D2 and extended paraaortic lymphadenectomy in patients with gastric cancer. *Int J Clin Oncol*. 2008 Apr; 13(2):132-7. doi: 10.1007/s10147-007-0727-1. Epub 2008 May 8.
 65. El-Sedfy A1, Dixon M, Seevaratnam R, Bocicariu A, Cardoso R, Mahar A, Kiss A, Helyer L, Law C, Coburn NG. Personalized Surgery for Gastric Adenocarcinoma: A Meta-analysis of D1 versus D2 Lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22(6):1820-7. doi: 10.1245/s10434-014-4168-6. Epub 2014 Oct 28.
 66. NCCN guidelines versión 1.2016 gastric cancer.

Prótesis metálicas esofágicas y gástricas

Dra. Angélica Hernández Guerrero

Gastro-Endoscopia

Instituto Nacional de Cancerología

Ciudad de México

Las prótesis metálicas autoexpandibles ahora son frecuentemente utilizadas como una alternativa no quirúrgica para aliviar la obstrucción producida por las neoplasias gástrico-intestinales, particularmente en cáncer de esófago, en la obstrucción de la salida gástrica en colon y recto como tratamiento temporal vs. definitivo (paliación), y en lesiones benignas por estenosis refractarias, fistulas o fugas. El cáncer de esófago, en la mayoría de los casos, se diagnostica en estadios avanzados y la disfagia es el síntoma más importante. La etiología más frecuente de la obstrucción de salida gástrica en nuestro medio es el cáncer gástrico avanzado con obstrucción pilórica, sin embargo, la infiltración en duodeno por el cáncer de páncreas y otras causas que incluyen colangiocarcinomas o enfermedad metastásica pueden ser la causa. La obstrucción gastroduodenal causa síntomas de intolerancia como náuseas, vómito, esofagitis, descontrol electrolítico, pérdida de peso, entre otros (1, 2).

INDICACIONES

La colocación de PMAE gastroduodenales es utilizada para tratar los síntomas de obstrucción en pacientes con enfermedad irresecable o recurrencia de tumor en el sitio de la anastomosis. Esperanza de vida > 2 y hasta 6 meses, los pacientes con una esperanza de vida > 6 meses pueden considerarse para una derivación quirúrgica. La presencia de una fistula traqueo-esofágica, contraindicación quirúrgica, fugas después de cirugía oncológica (3, 4), complicaciones de cirugía bariátrica, estenosis refractarias, entre otras.

El objetivo de la colocación de PMAE es el alivio rápido de los síntomas de obstrucción, ingestra y mejorar la calidad de vida.

CONTRAINDICACIONES

Obstrucción gastrointestinal asintomática, presencia de múltiples zonas de obstrucción intestinal (carcinomatosis) perforación libre, necrosis o hemorragia. Kozarek comenta que hay una contraindicación absoluta en pacientes con clase funcional IV. También son contraindicaciones la falta de cooperación por parte del paciente, los trastornos de coagulación y en quienes la extensión de la lesión no puede definirse con certeza (5).

TÉCNICA

La colocación de una prótesis plástica o metálica es muy similar. Es importante la selección del candidato apropiado, así como la tolerancia al procedimiento, a la sedación y a la cooperación de los cuidados posteriores al procedimiento. Requiere de un ayuno mínimo de 6 h y en caso de obstrucción en la salida gástrica requiere de una dieta líquida de al menos 48 h; durante el procedimiento es necesario una sedación por anestesiología utilizando la valoración peri anestésica o pre-anestésica necesaria en algunos de los casos. Es importante hacer la evaluación de la lesión, determinar sus límites proximal y distal, grado de estenosis o aproximación de los milímetros de la luz digestiva, longitud de la lesión y de esta manera podrá tomarse la decisión de qué tipo y longitud de prótesis utilizar; cuando no es factible franquear la estenosis, podría considerarse una dilatación, la cual tiene que ser gentil en el diámetro

de dilatador a utilizar, ya que una dilatación mayor o igual al calibre del introductor de la prótesis podría ocasionar la futura migración de ésta u otra complicación como sangrado o perforación. Es recomendable el uso de fluoroscopia para guiar su colocación, así como el uso de endoscopio de menor diámetro (pediatríticos). Los márgenes distal y proximal deben ser marcados y considerarse que la prótesis debe quedar a 2 cm por arriba y 2 cm por abajo de la lesión. Existen diferentes técnicas para realizarla: colocación de clips endoscópicos, inyección de medio de contraste en la submucosa o la colocación de marcaje externo por medio de objetos radiopacos (clips, agujas, entre otros). Una vez hecha esta medición, debe pasarse una guía de alambre a través de la estenosis y dejarla colocada lo más distal posible, el endoscopio es removido dejando la guía en la posición deseada. Es entonces conveniente la elección de la prótesis (dada su longitud, diámetro superior, cubierta, parcialmente cubierta, anti reflujo, entre otros elementos). La elección del tipo de prótesis a utilizar depende de las características de la lesión, en una lesión proximal esofágica es conveniente usar una prótesis de copa pequeña para evitar la sensación de cuerpo extraño, en la lesiones de la unión esófago-gástrica (UEG) podría utilizarse prótesis con sistema anti-reflujo y en lesiones gástricas o duodenales no hay disponibilidad en nuestro medio de prótesis cubiertas, es recomendable utilizar prótesis cubiertas en fistulas traqueo esofágicas o como puente a cirugía u otro tratamiento oncológico (radio-terapia y/o quimioterapia) y parcialmente cubiertas como tratamiento definitivo, evitando de esta manera el sobre crecimiento tumoral o la hiperplasia de tejido, y en los casos de compresión extrínseca o paciente con historia de migración de prótesis puede recomendarse el uso de PMAE no cubiertas. Una vez seleccionada la prótesis, ésta debe pasar a través de la guía o en los casos de la prótesis enterales, las cuales pasan a través del conducto de trabajo del endoscopio (TTS), debe utilizarse un endoscopio terapéutico que tenga un conducto de trabajo mayor a 3.6 mm de diámetro. Se presenta la prótesis fluoroscópicamente antes de su liberación entre los márgenes marcados proximal y distal, y en el caso de las enterales, bajo visión directa se ubica el margen proximal de la prótesis, debe tomarse en cuenta el grado de acortamiento

que tienen (30 a 40%) para considerar su tamaño final y se avanza a través de la guía o por el conducto del endoscopio, su liberación se hace bajo control endoscópico y fluoroscópico (6, 7) (figuras 1 y 2).

TIPOS DE PRÓTESIS

En la actualidad hay diferentes tipos de PMAE que difieren entre ellas en su flexibilidad, la fuerza radial, el grado de acortamiento y el diseño del sistema de liberación. Están realizadas por aleaciones de metal de diversos tipos (nitinol, eligloy o acero), sus características físicas dependen del tipo de aleación y del diámetro usado, el tejido y la configuración de la prótesis, y si es cubierta o parcialmente cubierta. Éstas se encuentran comprimidas dentro de un catéter de liberación. Existen diferentes tipos: Z stent (acero), Wasllstent (acero eligloy), Ultraflex (nitinol), Wallflex y Esophagocoil (Nitinol), Ella, Taewoon (7) (tablas 1 y 2).

MANEJO DEL PACIENTE CON PMAE

La expansión completa de las prótesis usualmente ocurre entre 24 y 48 horas. Después del procedimiento se recomienda dieta líquida en las siguientes 24 h y posteriormente progresar la dieta; algunos pueden llegar a ingerir una dieta normal. Deberá tomarse en cuenta que la motilidad del cuerpo gástrico puede estar afectada por tumores gástricos o infiltración perineural en tumores duodenales (8) en las indicaciones benignas, no está claro cuánto tiempo debe dejarse el stent antes de ser removido. Los factores que influyen en el tiempo con el stent son la causa que lo motivó y longitud de la estenosis. Debe tenerse en cuenta en las estenosis esofágicas benignas (9) que son cortas y la permanencia de las prótesis debe considerarse de 8 a 12 semanas; la indicación es la colocación de PMAE totalmente cubiertas.

RESULTADOS

El éxito técnico en la colocación de las PMAE en esófago se reporta hasta en 95% de los casos y la respuesta clínica es de 90%, el alivio de la disfagia y la tolerancia a la dieta es rápida dentro de las primeras 24 h. En pacientes con fistula traqueo-esofágica, el cierre de ésta se reporta entre 70 y 100% de los casos

(10). En un meta-análisis que examina el manejo de la disfagia en pacientes con cáncer de esófago avanzado que incluye 53 estudios con 3,684 pacientes, donde se analiza PMAE vs. prótesis plásticas, resultan ser más efectivas en alivio de disfagia las PMAE, comparando con braquiterapia demostró que en su inicio es más rápida la paliación, pero la diferencia disminuye gradualmente con el tiempo y permanece en comparación con las PMAE, asimismo, fue asociada con menores efectos adversos (21 vs. 33%), no se encontraron estudios que comparan las diferentes prótesis entre sí, sin embargo, se reporta que no hay diferencias significativas entre la diferentes PMAE cubiertas (11). El uso de PMAE y quimioterapia neoadyuvante es factible presentarse y se reporta alivio de la disfagia en 2.1 puntos, migración en 31% y el retiro fácil en los casos que fueron candidatos a cirugía curativa (12). El éxito técnico y clínico del uso de PMAE en lesiones benignas como fugas después de cirugía oncológica, se reporta de 100% en ambos casos, colocando prótesis totalmente cubiertas. El inicio de la dieta fue entre los días 1 a 3 después de su colocación y fueron retiradas después de los 40 días con una resolución completa de la fuga (4).

El éxito técnico de la colocación de las PMAE enterales se reporta de 90% y el éxito clínico de alrededor de 80% o más (13). Las fallas técnicas generalmente están relacionadas con la dificultad de franquear la estenosis con la guía, dificultades anatómicas por una gran masa debida a un estómago dilatado o anatomía alterada por cirugía previa. Alonso y cols. publican los resultados de 39 pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado con obstrucción de salida gástrica, a 19 se les colocó PMAE y 20 fueron operados con gastroeyuno anastomosis (GYA); el éxito técnico y clínico fue similar, sin embargo, las diferencias se manifiestan en la pronta integración de la vía oral y la estancia hospitalaria a favor de las PMAE (14). Comparando calidad de vida con PMAE de 18 pacientes vs. 14 con sonda nasoyeyunal y sometidos a quimioterapia, el éxito técnico fue de 100% para ambos grupos, la calidad de vida antes de la intervención era mala (EORTC-QLQ-STO) y hubo gran mejoría en el grupo de prótesis y mejor tolerancia a la quimioterapia que en el grupo de sonda (15).

En una revisión sistemática que evaluó 44 estudios comparando colocación de PMAE en 1,046 pacientes vs. GYA en 297 pacientes, no hubo diferencias entre ambas técnicas en cuanto a los resultados técnicos y clínicos, complicaciones tempranas y tardías, y sólo se encontró diferencia en la estancia hospitalaria (16).

COMPLICACIONES

Pueden ser clasificadas como agudas, subagudas y tardías. Se reportan en promedio de 6 % (17). Las agudas pueden ser la perforación o mala liberación. Las subagudas son consecuencia de la localización del tumor y el diseño de la prótesis. Y las crónicas son la impactación de alimento y necrosis secundaria a la presión. Perforación: de 4 a 8%. El diagnóstico temprano de esta complicación requiere mantener al paciente en ayuno, colocación de sonda nasoyeyunal, antibióticos y nutrición parenteral para disminuir la mortalidad relacionada con la perforación que ha sido reportada en 7 a 15% de los casos.

La migración ha sido reportada hasta en 30%, es una complicación que se puede observar frecuentemente en lesiones distales.

La hemorragia puede presentarse en 6% de los casos.

El sobre crecimiento tumoral ocurre en 60% de las prótesis no cubiertas.

La obstrucción de la prótesis ha sido reportada en 5 a 15% de los casos.

CONCLUSIONES

Las PMAE son habitualmente similares y la elección es personal o depende del entrenamiento que se tenga con ellas. No existen guías que definan cuál prótesis deberá usarse, dónde y cuándo. Sin embargo, un consenso general ha emergido basado en múltiples estudios realizados.

Todas las prótesis ofrecen el mismo grado de paliación y no existen diferencias significativas en la tasa de complicaciones y la sobrevida.

En algunos casos, sin embargo, unas son mejores que otras: cuando la estenosis es angulada, friable o con necrosis se sugiere utilizar prótesis más flexibles como la Ultraflex; debe considerarse en la planeación y elección de prótesis: sus diámetros, longitud y grado de

acortamiento (10 al 40%), se sugiere que la decisión tenga base en la evidencia científica, la experiencia personal, la práctica y los recursos. Las prótesis aún se encuentran en evolución y no existe una que se adecúe a todas las indicaciones.

Tabla 1. Diferentes tipos de prótesis metálicas y plásticas esofágicas disponibles en México.

Prótesis	Marca	Material	Longitud	Diámetro	Cubierta	Válvula Anti-reflujo
Ultraflex	Boston Scientific	Nitinol	10/12/15	18/23	NC/PC	No
Wallflex	Boston Scientific	Nitinol	12/12/15 23/28	12/28 23/28	PC/cubierta	No
Esophageal Z Evolution	Cook Cook	Acero inoxidable Nitinol	8/10/12/14 8/10/12.5/15	18/25 20/25	PC PC	Sí (Dual) No
Niti-S	TaeWoong	Nitinol	8/10/12/14	16/20 18/23 20/25	Cubierta	No
FerX-Ella	Ella-CS	Acero inoxidable	9/10.5/12/13.5/15 16.5./18/19.5	20/36	Cubierta	Sí
Polyflex	Boston Scientific	Poliéster	9/12/15	16/20 18/23 21/28	Cubierta	No
Dostent	MI tech	Nitinol	6/9/12	18/30	Cubierta	Sí/No

Tabla 2. Diferentes prótesis metálicas enterales disponibles en México y sus características generales

Tipo de prótesis	Longitud	Diámetro	Fabricante	Endoscopio
Wallstent	60-90	20-22	Boston Scientific	TTS
Wallflex	60-90-120	27-30	Boston Scientific	TTS
Evolution	60-90-120	27-22	Cook	TTS
D-type Enteral	40-60-80-100-120	C/ 18-22 NC/16-24	Taewoong	TTS
Hanaro	C/60-90-110-130 NC/ 80-110-140	18	MI Tech	TTS

Figura 1. Marcaje externo y posicionamiento de la PMAE antes de su liberación.

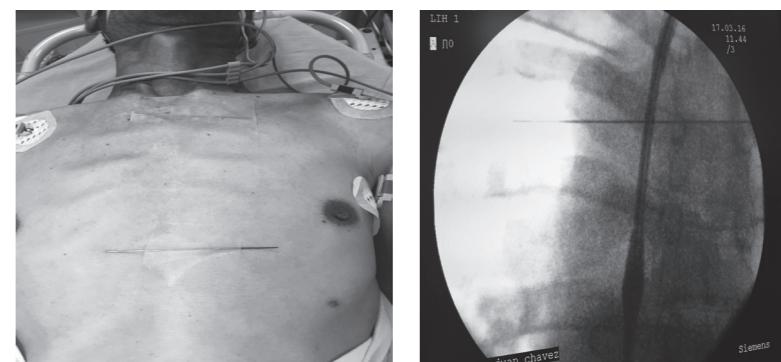
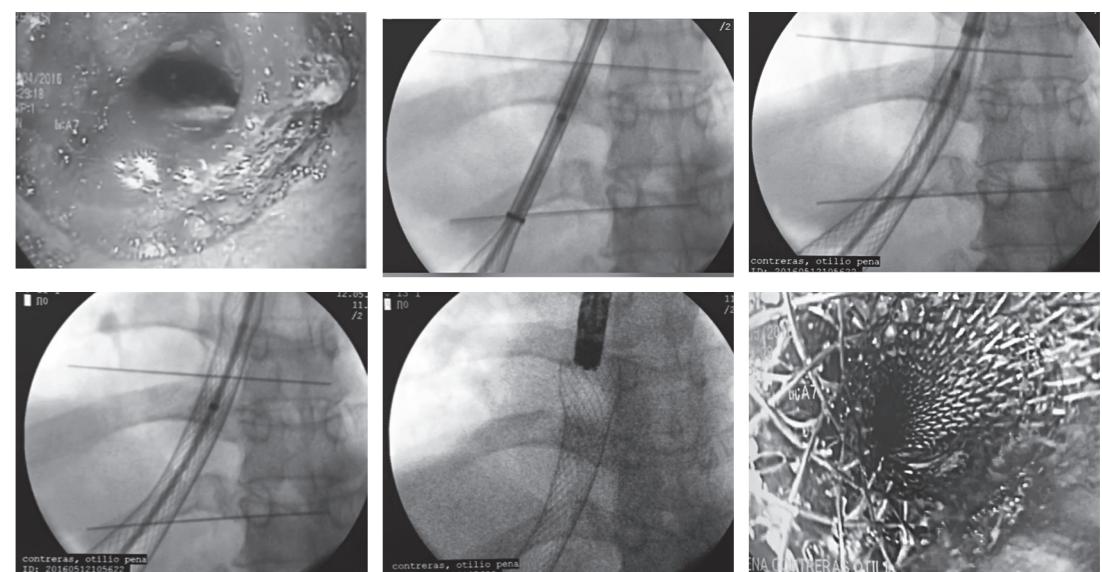


Figura 2. Técnica de colocación de una prótesis metálica en un cáncer de esófago avanzado. Liberación y visión endoscópica.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Leiper K, Morris AI. Treatment of Oesophago-Gastric Tumours. Endoscopy 2000; 34:139.
- Guidelines of the French Society of Digestive Endoscopy (SFED): Esophageal Prostheses. Endoscopy 1998; 30:737.
- Baron TH. A practical Guide for choosing an expandable metal stent for GI malignancies: Is a stent by any other name still a stent. Gastrintest Endosc 2001; 54.
- Alonso-Larraga JO., De la Mora Levy JG., Hernández-Guerrero A, Rodarte-Shade M., Ramírez Solís ME. Prótesis metálicas totalmente cubiertas para el tratamiento de las fugas después de cirugía oncológica esófago-gástrica. Rev de Gastroenterología de México. 2016 <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2016.01.006>
- Baron TH. Expandable Metal Stents for the treatment of cancerous obstruction of the gastrointestinal tract. N Engl J Med 2001; 22.
- Ramírez FC, Dennert B, Zierer S, Sanowski RA. Esophageal self-expandable metallic stents- indications, practice, techniques, and complications: results of a national survey. Gastrointest Endosc 1997; 45.
- Sharma P., Kozarek R. Role of Esophageal Stents in Benign and Malignant Diseases. The Am J Gastroenterol 2010; 105:258-273

8. Adler DG, Baron TH. Endoscopic palliation of malignant gastric outlet obstruction using self-expanding metal stents: experience in 36 patients. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:72.
9. Castaño R, Álvarez O, Lopera J, Sanín E, Nuñez E, García L. Expandable Nitinol Stent for Treatment of Malignant and Benign Esophagorespiratory Fistulas. *Gastrointestinal Endoscopy* 2008; 67: AB 151-152.
10. Rajman I., Siddique I., Ajani J., Lynch P. Palliation of malignant dysphagia and fistulae with coated metal stents: experience with 101 patients. *Gastrointest Endosc* 1998; 48:172-79.
11. Dai Y, Li C, Xie Y et al. Interventions for dysphagia in oesophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD005048.
12. Siddiqui AA, Sarkar A, Beltz S et al. Placement of fully covered self-expandable metal stents in patients with locally advanced esophageal cancer before neoadjuvant therapy. *Gastrointest Endosc* 2012; 76:44-51.
13. Van Hooft JE, Uitdehaag MJ, Bruno MJ et al. Efficacy and safety of the new Wallflex enteral stent in palliative treatment of malignant gastric outlet obstruction (DUOFLEX study): a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2009; 69:1059-67.
14. Alonso Larraga JO, Alvarado JC, Sobrino CS et al. Prótesis metálicas autoexpandibles versus antrectomía en el tratamiento paliativo del adenocarcinoma obstructivo del antro gástrico. *Rev Esp Enferm Dig* 2012; 104:185-89.
15. Trejo-Vázquez F, Alonso-Lárraga O, Hernández-Guerrero A, Sobrino-Cossío S. Calidad de vida y sobrevida en pacientes con cáncer antropilórico paliados con prótesis metálicas autoexpandibles y quimioterapia. *Endoscopia* 2006; 18:37.
16. Jeurnik SM, van Eijck CH, Steyerberg EW et al. Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction. A systematic review. *BMC Gastroenterol* 2007; 7:18-25.
17. Castaño R, Álvarez O, Ruiz MH. Nitinolautoexpandable stent in malignant gastric outlet obstruction. *Endoscopy* 2004; 36(Suppl 1): A242.

Cromoendoscopia y magnificación Endoscopia de imagen mejorada en lesiones pre-malignas

Dr. Arturo Meixueiro Daza

Dr. Fausto García García

Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas

Universidad Veracruzana

Veracruz, Veracruz

El cáncer gastrointestinal (GI) es una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial. La endoscopia desempeña un papel importante en mejorar las tasas de detección temprana, proveyendo un método fácil y preciso de diagnóstico (1).

El uso de endoscopios flexibles para visualizar el tracto GI fue realizado por primera vez por Hirchowitz et al., en 1957. La resolución de la imagen mejoró con el advenimiento del video-endoscopio en 1990 usando dispositivos de carga acoplada (CCD, por sus siglas en inglés) consistiendo en una serie de fotoceldas individuales llamadas elementos de imagen o pixeles; en la actualidad, los endoscopios convencionales tienen una densidad

de 100,000 a 400,000 pixeles. El avance reciente en tecnologías de adquisición de imágenes como endoscopia de magnificación y cromoendoscopia digital (imagen de banda estrecha o angosta NBI y flexible spectral imaging color enhancement FICE) han permitido al endoscopista visualizar detalles más finos de la mucosa y la vasculatura (tabla 1) (2).

APLICACIONES CLÍNICAS

Esófago de Barrett

El esófago de Barrett (EB) es definido por la presencia de metaplasia intestinal especializada cuya prevalencia ha sido estimada de 1 a 2% en la población general y de 5 a 15% en pacientes con enfermedad por reflujo gastro-

Tabla 1. Generalidades en tecnologías de adquisición de imagen

Técnica	Tecnología	Propósito	Aplicación clínica
Alta definición	Pixeles	Realce/resolución de la mucosa	Comparable a técnicas de tinción
Magnificación	Aumento de 150 veces más sin perder resolución	Caracterizar patrón mucoso y vascular	Identificación de neoplasia en EB, lesión gástrica incipiente y pólipos colónicos
Cromoendoscopia digital			
NBI	Cambios en la longitud de onda de la luz (415-540nm).	Realce y contraste entre la vascularidad y la superficie mucosa	Identificación de neoplasia en EB, lesión gástrica incipiente y pólipos colónicos
FICE/i-Scan	Algoritmo electrónico basado en métodos de emisión espectral		

esofágico (ERGE), con un riesgo estimado anual de progresión a adenocarcinoma esofágico (ACE) de 0.1 a 0.5% (3).

En pacientes con sospecha de EB, el Colegio Americano de Gastroenterología (AGA, por sus siglas en inglés) recomienda la toma de al menos 8 biopsias aleatorias; en aquellos con segmento corto al menos 4 biopsias por centímetro en lesiones circunferenciales y una por centímetro en las lengüetas (4).

Los estándares de vigilancia actual requieren la colección de biopsias aleatorias de los 4 cuadrantes cada 1 a 2 cm (protocolo de Seattle) con el objetivo de detectar displasia o neoplasia incipiente (5, 6); sin embargo, la limitación del método ha incrementado el desarrollo de nuevas tecnologías de imagen para incrementar el rendimiento diagnóstico (tabla 2).

La cromoendoscopia digital ha sido evaluada en diferentes estudios, siendo la imagen de banda angosta o estrecha (NBI) la más estandarizada. El EB y la DAG tienen hallazgos característicos que son fácilmente reconocidos por patrones mucosos y vasculares anormales (la metaplasia intestinal tiene una mucosa plana de apariencia vellosa con vasos largos ramificados y DAG es descrita como mucosa distorsionada y angiogénesis irregular); sin embargo, ninguna clasificación formal ha sido validada (9), adicionalmente, la concordancia inter-observador ha sido sólo moderada entre endoscopistas expertos y no expertos (10).

Kara *et al.* (7) reportaron que la endoscopia de luz blanca de alta definición (HD-WLE, por sus siglas en inglés) sola tuvo 79% de sensibilidad para detectar lesiones con displasia de alto grado (DAG). Gupta *et al.* (8) realizaron HD-WLE en 112 pacientes, 34% tuvieron DAG o ACE detectadas en 130 localizaciones; el hallazgo más importante del estudio fue que un tiempo de inspección promedio de más de 1 minuto por cm tenía tasas de detección de lesiones más alta (54.2% vs. 13.3%; p= 0.04) con una tendencia de detección más alta de DAG/ACE (40.2% vs. 6.7%).

Un estudio transversal aleatorizado de 123 pacientes encontró que el NBI sin magnificación detectaba una proporción más alta de pacientes con displasia (30% vs. 21%; p= 0.01), con un menor número de biopsias (3.6 vs. 7.6; p<0.0001) (11).

Similarmente, un estudio de 65 pacientes tuvo mayores tasas de detección de DAG (18% vs. 0%) y displasia de bajo grado (DBG) (57% vs. 43%) con menos biopsias colectadas (8.5 por paciente vs. 4.5 por paciente; p < 0.01) (12).

En un metanálisis reciente que incluyó 7 estudios de cromoendoscopia digital (2 con NBI y 1 con FICE más ácido acético) comparada con endoscopia de luz blanca y biopsias aleatorias encontró un incremento en el rendimiento diagnóstico de 34% en la detección de displasia/cáncer, sin embargo, sin existir diferencia cuando fue comparada con cromoendoscopia convencional (13).

Tabla 2. Ventajas y limitaciones de la cromoendoscopia digital

Técnica	Método	Ventaja	Limitación
Cromoendoscopia			
Digital/virtual	NBI	Incrementa el rendimiento diagnóstico Toma de biopsias dirigidas Fácil adaptación	Número limitado de ECA Omisión de displasia
	FICE	Eficacia semejante a la tinción con colorantes Sin diferencias entre ambos métodos	

Lesiones premalignas gástricas y cáncer gástrico incipiente

A nivel mundial, el cáncer gástrico representa el 4º cáncer más frecuente en hombres y 5º en mujeres con una disminución de la sobrevida a 5 años de 15 a 20%. La incidencia de cáncer gástrico incipiente en Japón es de 15 a 57% siguiendo la implementación de los programas de tamizaje, a pesar de esto, la sensibilidad de la endoscopia en detectar cáncer gástrico ha sido reportada de 77 a 84% (14). Las tecnologías de imagen avanzada parecen mejorar las tasas de detección de lesiones premalignas y cáncer gástrico incipiente.

En un estudio desarrollado por Uedo *et al.* (15) para el diagnóstico de metaplasia intestinal (MI) por NBI y magnificación, 44 áreas gástricas con apariencia de cresta de luz azul sobre NBI y 44 áreas de control (en 34 pacientes) fueron biopsiadas, la sensibilidad y especificidad de dicho hallazgo para demostrar MI fue de 91% y 84%, respectivamente; este hallazgo fue validado posteriormente en una serie prospectiva de 107 pacientes, en total 121 áreas gástricas con MI probada histológicamente y 98 áreas normales, encontrándose una sensibilidad de 89% y especificidad de 93 por ciento.

Bansal *et al.* (16) y Tahara *et al.* (17) encontraron que un patrón de cresta vellosa o fositas tubulovellosas tuvieron alta sensibilidad y especificidad para metaplasia intestinal. Con base en lo antes mencionado, existe mayor detección de lesiones en comparación con endoscopia de luz blanca, pero con alta variabilidad en los sistemas de clasificación.

Con respecto de la detección de cáncer gástrico incipiente, un meta-análisis reciente de 14 estudios que incluyó un total de 2,171 pacientes (18) encontró que la combinación de NBI con magnificación tiene una sensibilidad de 86% y especificidad de 96% comparado con endoscopia de luz blanca (57% y 79%). El rendimiento diagnóstico fue influenciado por el tipo de lesión y tamaño, especialmente las de tipo deprimido (sensibilidad de 64% y especificidad de 96%) y de menos de 10 mm (sensibilidad de 74% y especificidad de 98%, respectivamente), con lo que los autores concluyen que NBI con magnificación es una herramienta útil en el diagnóstico de cáncer gástrico incipiente.

En relación con el uso de FICE, una revisión sistemática (20) que incluyó 7 estudios no pudo obtener resultados debido a la información insuficiente y definiciones diferentes empleadas; sin embargo, fue el inicio para el establecimiento de una clasificación común y estandarización de la semiología de las lesiones con esta tecnología.

No han sido publicados estudios comparando i-Scan con otras técnicas de imagen endoscópica en la detección de cáncer gástrico temprano, reportes de caso han destacado su utilidad en detectar lesiones límitrofes y en lesiones gástricas para permitir biopsias más dirigidas (14).

Las guías de la ASGE (21) y de la ESGE (22) no recomiendan actualmente de manera rutinaria el uso de tecnologías avanzadas de imagen en el diagnóstico de lesiones premalignas gástricas o cáncer gástrico incipiente. El consenso de Asia-Pacífico reciente (23) recomienda el uso de NBI con magnificación para distinguir lesiones gástricas malignas de premalignas sólo después de la detección de lesiones sospechosas con endoscopia de luz blanca, además de recomendar su uso para determinar la extensión, pero no la profundidad de cáncer gástrico incipiente.

Pólips colónicos

El cáncer colorrectal representa la 2ª causa de mortalidad por cáncer en occidente. El riesgo acumulado a lo largo de la vida se ha estimado ser de 6%. El reconocimiento de lesiones con potencial maligno es crucial, debido a que la detección y retiro reduce la mortalidad, siendo el efecto protector mayor en el colon izquierdo que en el proximal; sin embargo, 20 a 30% son todavía perdidos durante la colonoscopia de luz blanca y 2 a 6% de los adenomas colorrectales avanzados y cánceres (24, 25). Es por lo tanto de gran importancia maximizar las tasas de detección de pólipos y es aquí donde la cromoendoscopia digital tendría un beneficio potencial.

En poblaciones de riesgo promedio, el uso de NBI ha sido comparado con endoscopia de luz blanca para detección de lesiones colónicas en 5 meta-análisis (tabla 3). En general, la evidencia de que NBI es mejor para la detección de adenoma no es convincente por el momento.

Tabla 3. Resumen de meta-análisis de cromoendoscopia digital.

Autor	Método	Casos	TDA	PPP	DAP
Pasha et al., 2012	NBI vs WLE	3059	OR 1.01 95% IC 0.74-1.37	OR 1.17 95% IC 0.8-1.71	OR 1.26 95% IC 0.62-2.57
Dinesen et al., 2012	NBI vs WLE	2936	RR 1.06 95% IC 0.97-1.16	RR 1.22 95% IC 0.85-1.76	RR 0.06 95% IC 0.01-0.13
Nagomi et al., 2012	NBI vs WLE	3673	RR 1.03 95% IC 0.92-1.16	RR 1.01 95% IC 0.96-1.06	RR 0.87 95% IC 0.72-1.04
Jin et al., 2011	NBI vs WLE	3049	RR 1.09 95% IC 1.00-1.19		RR 1.96 95% IC 1.09-3.52
Omata et al., 2014	FICE/i-SCAN vs. WLE	3032	RR 1.04 95% IC 0.97-1.23		
	NBI vs WLE	5074	RR 1.03 95% IC 0.96-1.1		

TDA: tasa de detección de adenoma. PPP: pólipos por paciente. DAP: detección de adenoma plano

De manera similar, la detección de pólipos no fue mejorada y sólo en el meta-análisis de Jin *et al.* se incrementó la detección de adenomas planos (RR 1.09, IC 95%, 1.00-1.19; p= 0.02) (25). Sin embargo, en un estudio controlado y aleatorizado que incluyó 100 pacientes sometidos a colonoscopias en tandem se encontró que la combinación de colonoscopia de alta definición y NBI estuvo asociada con una tasa de pérdida menor de pólipos y adenomas en relación con endoscopia de luz blanca (31% y 27% vs. 57 y 49%; p= 0.005 y p= 0.036, respectivamente) (26).

En una revisión sistemática realizada por Van de Broek, la predicción histopatológica de 500 lesiones polipoideas con NBI fue de 89% (27). En el estudio DISCARD (28) la precisión diagnóstica de colonoscopia de luz blanca de alta definición seguida por NBI sin magnificación y cromoendoscopia como fuera requerido, tuvo una sensibilidad de 94% para detección de adenomas y especificidad de 89% para pólipos hiperplásicos, ambos menores de 10 mm. De igual manera, en un metanálisis reciente (29) se evidenció que con NBI había un valor predictivo negativo de 91% en pólipos colorrectales diminutos (< 5mm) para histología de pólipos adenomatosos.

Otras modalidades de cromoendoscopia digital tienen información limitada. En estudios prospectivos, FICE no mejoró la tasa

de detección de pólipos colónicos cuando se comparó con endoscopia de luz blanca o cromoendoscopia con índigo carmín (30, 31, 32).

i-Scan muestra resultados discordantes, en un estudio inicial por Hoffmann *et al.* (33) que comparó colonoscopia de alta definición más i-Scan con colonoscopia de luz estándar, se observó que la primera fue superior en la tasa de detección de adenomas; sin embargo, era difícil deducir si el incremento pudo haber sido sólo por el uso de la alta definición. En un segundo estudio del mismo autor (34) que comparó colonoscopia de alta definición con colonoscopia de alta definición más i-Scan se encontró con esta última mayor cantidad de adenomas.

De igual manera, en un estudio retrospectivo (35) de 501 pacientes, la colonoscopia de alta definición más i-Scan tuvo una tasa de detección de pólipos colorrectales mayor, incluyendo pólipos neoplásicos debido a una mejora en la sensibilidad para detectar lesiones que protruyen. Sin embargo, en un estudio prospectivo, aleatorizado de colonoscopia espalda con espalda i-Scan (36) no estuvo asociado con una mejora en la detección de adenoma y en la prevención de pólipos perdidos.

Tanto FICE con o sin magnificación como i-Scan han demostrado precisión en la caracterización de los pólipos colorrectales con alta sensibilidad y especificidad (36, 41).

Las guías de la ESGE para la detección y diferenciación de neoplasia colorrectal (42) recomienda el uso de rutina de sistemas endoscópicos de luz blanca de alta definición para la detección de neoplasia colorrectal en población de riesgo promedio, el uso de sistemas endoscópicos de luz blanca de alta definición y cromo endoscopia digital o convencional en pacientes con síndrome de Lynch conocido o sospechado y síndrome de poliposis serrada conocido o sospechado. Asimismo, recomienda el uso de cromo endoscopia digital bajo condiciones estrictamente controladas para diagnóstico óptico en tiempo real de pólipos colorrectales diminutos para reemplazar el diagnóstico histopatológico; sin embargo, sugiere que sólo sea realizado por endoscopistas experimentados; así como el uso de NBI para predecir el riesgo de cáncer invasor e invasión de la submucosa en lesiones con un componente deprimido o tumores lateralmente diseminados de tipo mixto o no granular.

Vigilancia en Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)

La EII representa un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer colorrectal, se estima una incidencia acumulada a 10 años de 2%; a 20 años de 8%, y después de 30 años de 18%. El diagnóstico de displasia es el biomarcador de malignidad más rentable, estando presen-

te en 70% de cáncer asociado con EII. La colonoscopia es fuertemente recomendada iniciando 8 a 10 años después del inicio de los síntomas y después cada 1 a 2 años, siendo el objetivo la detección temprana de lesiones no polipoideas y displásicas tempranas e incluye la toma de 4 biopsias aleatorias cada 10 cm más biopsias de lesiones sospechosas (43); sin embargo, debido a múltiples limitaciones en estas recomendaciones, la cromoendoscopia digital ha sido evaluada.

Un estudio transversal involucrando 42 pacientes con EII (44) no mostró diferencia estadística en la detección de displasia entre NBI y endoscopia estándar, aunque NBI detectó 4 pacientes más con displasia. Posteriormente, el mismo grupo en otro estudio (45) no mostró tampoco diferencias en la detección de displasia cuando se comparó NBI y endoscopia de alta definición. Ignjatovic A. *et al.*, en un estudio controlado aleatorizado que incluyó 112 pacientes con colitis ulcerativa de largo tiempo de evolución no detectó diferencias entre NBI y endoscopia estándar, con 5 pacientes teniendo al menos una lesión displásica en cada grupo (46). Pellise *et al.* mostraron que el NBI tiene rendimiento similar a la cromoendoscopia con índigo carmín en detectar displasia en EII, pero se redujo la tasa de biopsias falsas negativas y ayudó a disminuir la duración del procedimiento significativamente (47). Por lo anterior, los estudios han fallado en demostrar eficacia de NBI para la detección de displasia en EII y no se disponen actualmente de estudios con el uso de FICE e i-Scan.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jae-Young Jang. The Past, Present, and Future of Image-Enhanced Endoscopy. Clin Endosc 2015; 48:466-475.
2. Subramanian V, Ragunath K. Advanced endoscopic imaging: a review of commercially available technologies. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12:368.e1-376.e1.
3. Thomas M. Runge, Julian A. Abrams *et al.* Epidemiology of Barrett's Esophagus and Esophageal adenocarcinoma. Gastroenterol Clin N Am 44 (2015) 203-231.
4. Nicholas J. Shaheen, Gary W. Falk *et al.* ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus.
5. Joel H. Rubenstein. Surveillance in Barrett's Esophagus. Utility and Current Recommendations. Gastroenterol Clin N Am 44 (2015) 285-297.
6. Alberto Espino, Maria Cirocco *et al.* Advanced Imaging Technologies for the Detection of Dysplasia and Early Cancer in Barrett Esophagus. Clin Endosc 2014; 47:47-54.

7. Kara MA, Peters FP, Rosmolen WD, et al. High-resolution endoscopy plus chromoendoscopy or narrow-band imaging in Barrett's esophagus: a prospective randomized cross-over study. *Endoscopy* 2005; 37:929-36.
8. Gupta N, Gaddam S, Wani SB et al. Longer inspection time is associated with increased detection of high-grade dysplasia and esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2012; 76:531-8.
9. V. Raman Muthusamy, Stephen Kim, Michael B. Wallace. Advanced Imaging in Barrett's Esophagus. *Gastroenterol Clin N Am* 44 (2015) 439-458.
10. Silva FB, Dinis-Ribeiro M, Vieth M et al. Endoscopic assessment and grading of Barrett's esophagus using magnification endoscopy and narrow-band imaging: accuracy and interobserver agreement of different classification systems (with videos). *Gastrointest Endosc* 2011; 73:7-14.
11. Sharma P, Hawes RH, Bansal A, et al. Standard endoscopy with random biopsies versus narrow band imaging targeted biopsies in Barrett's oesophagus: a prospective, international, randomised controlled trial. *Gut* 2013; 62:15-21.
12. Curvers WL, Bohmer CJ, Mallant-Hent RC et al. Mucosal morphology in Barrett's esophagus: interobserver agreement and role of narrow band imaging. *Endoscopy* 2008; 40:799-805.
13. Qumseya BJ, Wang H, Badie N et al. Advanced imaging technologies increase detection of dysplasia and neoplasia in patients with Barrett's esophagus: a meta-analysis and systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Dec; 11(12):1562-70.
14. Susana Gonzalez. Red-Flag Technologies in Gastric Neoplasia. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 23 (2013) 581-595.
15. Uedo N, Ishihara R, Iishi H et al. A new method of diagnosing gastric intestinal metaplasia: Narrow-band imaging with magnifying endoscopy. *Endoscopy* 2006; 38:819-24.
16. Bansal A, Ulusarac O, Mathur S et al. Correlation between narrow band imaging and nonneoplastic gastric pathology: a pilot feasibility trial. *Gastrointest Endosc* 2008; 67:210-6.
17. Tahara T, Shibata T, Nakamura M et al. Gastric mucosal pattern by using magnifying narrow-band imaging endoscopy clearly distinguishes histological and serological severity of chronic gastritis. *Gastrointest Endosc* 2009; 70:246-53.
18. Ying-Ying Hu, Qing-Wu Lian, Zheng-Hua Lin et al. Diagnostic performance of magnifying narrow-band imaging for early gastric cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015 July 7; 21(25): 7884-7894.
19. Mouri R, Yoshida S, Tanaka S et al. Evaluation and validation of computed virtual chromoendoscopy in early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 1052-1058.
20. Kikuste I, Marques-Pereira R, Monteiro-Soares M et al. Systematic review of the diagnosis of gastric premalignant conditions and neoplasia with high-resolution endoscopic technologies. *Scand J Gastroenterol*. 2013 Oct; 48(10):1108-17.
21. John A. Evans, Vinay Chandrasekhara, Krishnvel V et al. The role of endoscopy in the management of premalignant and malignant conditions of the stomach. Volume 82, No. 1: 2015 Gastrointestinal endoscopy.
22. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy* 2012; 44:74-94.
23. Uedo N, Fujishiro M, Goda K et al. Role of narrow band imaging for diagnosis of early-stage esophagogastric cancer: current consensus of experienced endoscopists in Asia-Pacific region. *Dig Endosc* 2011; 23 Suppl 1: 58-71.
24. Prateek Sharma, Neil Gupta, Ernst J. Kuipers et al. Advanced imaging in colonoscopy and its impact on quality. Volume 79, No. 1: 2014 Gastrointestinal endoscopy.
25. Shara Nguyen Ket, Elizabeth Bird-Lieberman, James E. East. Electronic Imaging to Enhance Lesion Detection at Colonoscopy. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 25 (2015): 227-242.
26. Gross SA, Buchner AM, Crook JE et al. A comparison of high definition-image enhanced colonoscopy and standard white-light colonoscopy for colorectal polyp detection. *Endoscopy* 2011; 43:1045-51.
27. Van den Broek FJ, Reitsma JB, Curvers WL et al. Systematic review of narrow-band imaging for the detection and differentiation of neoplastic and nonneoplastic lesions in the colon (with videos). *Gastrointest Endosc*. 2009; 69(1):124-35.
28. Ignjatovic A, East JE, Suzuki N et al. Optical diagnosis of small colorectal polyps at routine colonoscopy (Detect InSpect ChAracterise Resect and Discard; DISCARD trial): a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2009; 10:1171-1178.
29. ASGE Technology Committee systematic review and meta-analysis assessing the ASGE PIVI thresholds for adopting real-time endoscopic assessment of the histology of diminutive colorectal polyps *Gastrointest Endosc* 2015; 81:502-16.
30. Aminalai A, Rosch T, Aschenbeck J et al. Live image processing does not increase adenoma detection rate during colonoscopy: a randomized comparison between FICE and conventional imaging (Berlin Colonoscopy Project 5, BECOP-5). *Am J Gastroenterol* 2010; 105:2383-2388.
31. Chung SJ, Kim D, Song JH et al. Efficacy of computed virtual chromoendoscopy on colorectal cancer screening: a prospective, randomized, back-to-back trial of Fuji Intelligent Color Enhancement versus conventional colonoscopy to compare adenoma miss rates. *Gastrointest Endosc* 2010; 72:136-142.
32. Pohl J, Lotterer E, Balzer C et al. Computed virtual chromoendoscopy versus standard colonoscopy with targeted indigocarmine chromoscopy: a randomised multicentre trial. *Gut* 2009; 58:73-78.
33. Hoffman A, Sar F, Goetz M et al. High definition colonoscopy combined with i-Scan is superior in the detection of colorectal neoplasias compared with standard video colonoscopy: a prospective randomized controlled trial. *Endoscopy* 2010; 42:827-833.
34. Arthur Hoffmann, Linn Lotha, Johannes Wilhelm Reya et al. High definition plus colonoscopy combined with i-scan tone enhancement vs. high definition colonoscopy for colorectal neoplasia: A randomized trial. *Digestive and Liver Disease* 46 (2014): 991-996.
35. Woo Jung Kim, Sang Young Park, Iksoo Park et al. Increased Detection of Colorectal Polyps in Screening Colonoscopy Using High Definition i-SCAN Compared with Standard White Light. *Clin Endosc* 2016; 49:69-75.
36. Hong SN, Choe WH, Lee JH et al. Prospective, randomized, back-to-back trial evaluating the usefulness of i-SCAN in screening colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 1011-1021.
37. Dos Santos CE, Lima JC, Lopes CV et al. Computerized virtual chromoendoscopy versus indigo carmine chromoendoscopy combined with magnification for diagnosis of small colorectal lesions: a randomized and prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22:1364-1371.
38. Longcroft-Wheaton GR, Higgins B, Bhandari P. Flexible spectral imaging color enhancement and indigo carmine in neoplasia diagnosis during colonoscopy: a large prospective UK series. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23:903-911.
39. Pohl J, Nguyen-Tat M, Pech O et al. Computed virtual chromoendoscopy for classification of small colorectal lesions: a prospective comparative study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:562-569.
40. Hoffman A, Kagel C, Goetz M et al. Recognition and characterization of small colonic neoplasia with high-definition colonoscopy using i-Scan is as precise as chromoendoscopy. *Dig Liver Dis* 2010; 42:45-50.
41. Lee CK, Lee SH, Hwangbo Y. Narrow-band imaging versus IScan for the real-time histological prediction of diminutive colonic polyps: a prospective comparative study by using the simple unified endoscopic classification. *Gastrointest Endosc* 2011; 74:603-609.
42. Michał F. Kamiński, Cesare Hassan, Raf Bisschops et al. Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2014; 46: 435-449.

43. G. E. Tontini, M. Vecchi, M. F. Neurath *et al.* Review article: newer optical and digital chromoendoscopy techniques vs. dye-based chromoendoscopy for diagnosis and surveillance in inflammatory bowel disease.
44. Dekker E, van den Broek FJ, Reitsma JB *et al.* Narrow-band imaging compared with conventional colonoscopy for the detection of dysplasia in patients with longstanding ulcerative colitis. *Endoscopy* 2007; 39:216–221.
45. Van den Broek FJ, Fockens P, van ES *et al.* Narrow-band imaging versus high-definition endoscopy for the diagnosis of neoplasia in ulcerative colitis. *Endoscopy* 2011; 43:108–115.
46. Ignjatovic A, East JE, Subramanian V *et al.* Narrow band imaging for detection of dysplasia in colitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:885–890.
47. Pellise M, Lopez-Ceron M, Rodriguez de MC *et al.* Narrowband imaging as an alternative to chromoendoscopy for the detection of dysplasia in long-standing inflammatory bowel disease: a prospective, randomized, crossover study. *Gastrointest Endosc* 2011; 74:840–848.

Resección mucosaDr. Louis Francois De Giau Triulz ¹Dra. Luz María Castro Reyes ²¹ Médico de base del Servicio de Gastroenterología-Endoscopia Hospital Español de México Ciudad de México² Médico residente de segundo año de Gastroenterología Hospital Español de México Ciudad de México**INTRODUCCIÓN**

Con el advenimiento de avances tecnológicos tanto en endoscopios como en los accesorios para éstos, se han incrementado en forma gradual las opciones terapéuticas intraluminales, que se encontraban limitadas hace unos años a la toma de biopsias y polipectomías sencillas, hasta el avance a las resecciones endoscópicas con alcance oncológico, mucosectomía, resecciones endoscópicas de la mucosa y submucosa, resección de tumores a través de túneles submucosos hasta la resección transmural en casos seleccionados, lo que ha aumentado la complejidad de los estudios endoscópicos limitando su aplicación a grandes centros en los cuales se está familiarizado con estas técnicas, así como con el manejo de sus complicaciones inmediatas y tardías.

El objetivo de esta revisión es dar a conocer el estado actual de la resección endoscópica, identificar sus indicaciones, conocer sus limitaciones, identificar las complicaciones y, si éstas existen, tratarlas a la brevedad.

La resección endoscópica de la mucosa (REM) se desarrolló como una intervención mínimamente invasora, en la cual se puede resecar en su totalidad tanto lesiones benignas como malignas del tracto gastrointestinal en estadio temprano, siempre y cuando se encuentre limitada a las capas superficiales (mucosa, submucosa). Inicialmente desarrollada para tratamiento de lesiones planas sésiles del tracto gastrointestinal (esófago, estómago, duodeno, ámpula de Váter, yeyuno, íleon y colon en sus diferentes segmentos) y

con el avance tecnológico, ha evolucionado a procedimientos más complejos, con mayores requerimientos tanto tecnológicos como de habilidades por parte del operador (1, 3).

Las técnicas más utilizadas para la REM son: a) inyección y corte; b) resección asistida por capuchón; c) resección endoscópica asistida con ligadura, y d) resección endoscópica con instilación de agua. Se debe tener una adecuada selección tanto del paciente como de la lesión, con una evaluación endoscópica adecuada que incluya ultrasonido endoscópico (USE). Antes de iniciar la resección mucosa se debe de realizar una inspección completa identificando de manera correcta los márgenes de la lesión, en particular en las lesiones planas, ya que debido a la manipulación de los tejidos, estos márgenes se pueden confundir y llevar a cabo resecciones incompletas; se debe realizar un marcaje de los márgenes con la punta del asa o con argón plasma. Es necesario contar con una unidad electroquirúrgica que permita tener corriente mixta, y la mayor parte de la resección se realiza con corte mixto; éste tipo de unidades cuenta con aplicaciones importantes como el coagulador Argón plasma (APC), o permite instilar agua a presión en la submucosa facilitando la disección de ésta (2, 5).

a. **Resección endoscópica asistida con inyección.** También conocida como polipectomía asistida con inyección de solución salina, fue introducida en 1955 para su uso con rectosigmoidoscopios rígidos y a partir de 1973 para la colonoscopia flexible. El procedimiento inicia con la inyección de solución al espacio submucoso por debajo de la lesión,

creando un cojinete de seguridad; éste permite el levantamiento de la lesión facilitando la captura y remoción de la lesión con un asa de polipectomía estándar, minimizando el daño mecánico o térmico causado por el electrocauterio en las capas más profundas de la pared intestinal. La lesión se puede resecar en bloque o con resección fraccionada (5, 6).

b. **Resección endoscópica asistida con capuchón.** La resección endoscópica con capuchón también utiliza inyección submucosa para levantar la lesión mucosa que va a ser tratada. Existen accesorios comerciales exclusivos para mucosectomía, que se fijan a la punta del endoscopio. La técnica consta en inyectar solución en la submucosa, acercar la punta del endoscopio al borde proximal de la lesión, aplicar succión y aspirar la lesión completa al interior del capuchón, se cierra un asa de polipectomía convencional y se realiza corte con electrocauterio. Los capuchones comerciales disponibles son transparentes, rectos u oblicuos con un diámetro que oscila entre 12 y 18 mm (7).

c. **Resección endoscópica asistida por ligadura.** Requiere de un equipo especial que realiza ligadura de la lesión a tratar con la técnica convencional de la ligadura de várices, no requiere de inyección submucosa. Se aplica succión directamente a la lesión para introducirla al capuchón, se captura la lesión produciendo un seudo pólipos, a éste se realiza corte con asa de polipectomía por arriba o debajo de la banda. El equipo consta de 6 ligas para poder realizar una resección mucosa amplia (1).

d. **Resección mucosa con instilación de agua.** En esta técnica el aire de la luz del tubo digestivo es aspirado en su totalidad y se instila agua hasta llenar la totalidad de la luz, lo que permite la inmersión de la lesión; la instilación de agua permite observar la totalidad de la lesión sin sobre distender la pared del tracto gastrointestinal, la teoría menciona que la mucosa y submucosa “flotan” y permite separar ésta de la muscularis propia y permite la resección mucosa sin inyección. Esta técnica, en teoría, permite evitar el riesgo de sembrar células malignas al momento de la inyección submucosa y permite abarcar la totalidad de las lesiones planas más fácilmente.

Se ha reportado su uso en el manejo de las lesiones residuales o recurrentes posterior a resección mucosa (1).

e. **Resección endoscópica de la submucosa.** A diferencia de las resecciones mucosas, la resección endoscópica de la submucosa (RESM) es una técnica que permite la disección de las diferentes capas de la pared intestinal, llegando a disecar la capa submucosa, y una vez llegando a ésta se realiza una resección en bloque de las lesiones a tratar, permitiendo la extracción de lesiones de gran tamaño en un solo bloque, haciendo posible una resección completa con menor tasa de recurrencia, pero mayor cantidad de complicaciones. Se requiere de entrenamiento especial y material especial que no se encuentra disponible en todas las unidades de endoscopia.

f. **Resección transmural.** De esta variante de resección existen muy pocos reportes en la literatura mundial, debido a su complejidad y selección de casos limitados; se realiza una resección de todas las capas del tubo digestivo (estómago y colon en el reporte inicial), en pacientes con muy alto riesgo quirúrgico y que permite la resección completa de lesiones que involucran por debajo de la submucosa sin invasión linfática o a distancia en los estudios de imagen. Una vez realizada la resección total, se hace el cierre primario de ésta con una sutura continua a través del mismo endoscopio. Aún se encuentra en investigación y los resultados iniciales son prometedores, pero no está al alcance de todos los centros (16).

Aplicaciones clínicas

La REM es utilizada para el tratamiento definitivo de lesiones pre-malignas o malignas en estadio temprano (T1 N0), si no existe invasión a la submucosa. Se debe de realizar un USE previo a la REM para obtener un estadiaje locoregional adecuado. Por medio de esta técnica se pueden obtener mejores muestras de tejido para estudio histopatológico, así como una determinación más exacta del estadio T. No debe realizarse si existe sospecha clínica de invasión a la submucosa profunda, si no se cuenta con USE, un indicador de invasión es la ausencia de levantamiento mucoso al momento de la inyección submucosa y no debe ser retirada.

La resección mucosa es una variación de la polipectomía estándar en la cual se utilizan accesorios especializados, y dependiendo del tamaño y localización de la lesión, la resección mucosa es un procedimiento técnicamente demandante y consumidor de tiempo, sin embargo, es mucho más simple que la resección endoscópica de la submucosa. El tiempo promedio para la resección mucosa de una lesión gástrica es de 25 minutos, en comparación con 84 minutos de una resección submucosa.

Técnicas adyuvantes

En conjunto con la resección mucosa algunos casos especiales requieren de terapia de ablación de tejido residual. En el esófago, la técnica más frecuente utilizada es la radiofrecuencia para lograr una desaparición total del tejido metaplásico, principalmente en esófago de Barrett con displasia. Para la resección de adenomas planos en el tracto gastrointestinal, y que presenten recurrencia de la lesión o presencia de una resección incompleta, se utiliza la coagulación con Argón plasma o pinza de biopsia caliente. La primera se asocia con un mayor número de recurrencias.

Indicaciones

En esófago, la principal indicación para la resección mucosa es el tratamiento de adenocarcinoma superficial en áreas de esófago de Barrett, la resección de estas lesiones puede ser nodular o de grandes segmentos de la mucosa, está bien demostrado que la resección asistida con ligadura es significativamente más rápida que la resección con capuchón: 34 vs. 50 minutos, respectivamente (P 0.02), sin diferencia en la tasa de eventos adversos o la calidad de los especímenes resecados, tiene una eficacia terapéutica de 98.8% en pacientes de bajo riesgo (displasia de alto grado y cáncer intraepitelial) y 80.4% en pacientes de alto riesgo (invasión submucosa, tumores pobremente diferenciados o evidencia de invasión linfática y/o vascular). Las tasas de recurrencia se reportan de 1.4 a 6.2% en centros de referencia. Esta terapia siempre se realiza en conjunto con ablación de mucosa de Barrett con radiofrecuencia.

En el tratamiento de carcinoma epidermoide, un trabajo proveniente de Asia demuestra que la resección endoscópica de la submucosa es más efectiva que la resección mucosa

para llevar a cabo una resección en bloque 97.1 vs. 49.3%, con una recurrencia de 0.3% vs. 11.5%, respectivamente; no existe diferencia si la lesión es menor de 20 milímetros.

En estómago, ambas técnicas son utilizadas para la resección del cáncer temprano, en Estados Unidos la decisión del tratamiento depende de la disponibilidad y experiencia del endoscopista. Reportes asiáticos evalúan la eficacia de la resección endoscópica de la submucosa (RESM) y la resección mucosa (RM), y el grupo de RESM tiene significativamente menor recurrencia local que la RM 0.7% vs. 6.4%. La RESM es la técnica preferida para el tratamiento del cáncer gástrico temprano en Asia y el papel de la RM se encuentra limitado en pacientes con comorbilidades importantes como cirrosis, enfermedades cardiopulmonares, pacientes ancianos, ya que el tiempo de realización del estudio es menor y se asocia con menores complicaciones en estos pacientes. Se debe de prescribir tratamiento con inhibidor de bomba de protones posterior a la RM que disminuye el riesgo de hemorragia posterior al procedimiento en comparación con la ranitidina. En los pacientes con tumor carcinoide tipo I (asociado con gastritis atrófica) menor de 1 centímetro de diámetro, la RM es el método ideal para tratamiento.

En duodeno, la indicación de RM más frecuente es la resección de lesiones ampulares (adenomas), implica un mayor reto para el endoscopista, ya que se utiliza un endoscopio de visión lateral y requiere de una mayor habilidad y experiencia para la resección de estas lesiones. En lesiones no ampulares, no existen muchos reportes publicados, las tasas de éxito son muy bajas (70%) y se asocian con complicaciones mayores (perforación, hemorragia o estenosis).

En colon, la técnica más utilizada es la resección mucosa con inyección submucosa para las lesiones planas, la tasa de recurrencia con resección completa es de 3% y tan alta como 20% en caso de resecciones fraccionadas. En caso de recurrencia, la técnica más utilizada es la ablación con Argón. En el caso de lesiones malignas no existen reportes de recurrencia posterior a la RM, sin embargo, no se debe intentar si no existe levantamiento de la mucosa al inyectar la submucosa, o en presen-

cia de lesiones excavadas. Existen reportes de resección exitosa de tumores carcinoides submucosos principalmente en recto con técnica de resección asistida con ligadura.

Complicaciones

Los efectos adversos más comunes asociados con la terapéutica endoscópica de las lesiones pre-malignas del tracto gastrointestinal son hemorragia, perforación y estenosis.

En el esófago, la tasa hemorragia que requiere de una intervención es de 1.2%; la presencia de perforación es directamente proporcional a la experiencia del endoscopista para el procedimiento, en centros de alto volumen ésta es de 0.5%, en centros de poco volumen o centros de capacitación ésta puede incrementarse hasta 5%. La perforación es más frecuente en la RESM que en la RM. Una complicación frecuente es la estenosis posterior a la RM y depende directamente del tamaño de la lesión, a lesiones de mayor tamaño, mayor el índice de estenosis. Éstas son tratadas con dilatación endoscópica.

En estómago, la complicación más frecuente es la hemorragia y ésta puede presentarse al momento del procedimiento en 11.5% de los pacientes, o tardía en 5%, el principal factor de riesgo es la presencia de hemorragia al momento de la resección. La perforación tiene una incidencia aproximada de 1 por ciento.

En duodeno, la hemorragia se puede presentar hasta en 19.2% de los casos en lesiones menores de 3 cm y hasta de 57.6% en lesiones gigantes (>3 cm); la perforación se reporta en 2 por ciento.

En el colon, la hemorragia al momento del procedimiento de lesiones mayores de 20 mm se reporta entre 11 y 20%; los factores de riesgo asociados son el tamaño de la lesión, clasificación de Paris 0-IIa + I_s, componente túbulos vellosos y tener bajo volumen de casos al año. La hemorragia clínicamente significativa posterior a una RM se reporta en 6% de los casos. La perforación es rara (<1%), se debe de examinar muy detenidamente el área de resección para descartarla, en caso de identificarla y ser pequeña, está indicado el uso de hemoclips para el cierre de ésta. En caso de una perforación mayor, se debe valorar el uso de clips de mayor tamaño (Ovesco) y/o cirugía.

RESUMEN

La resección endoscópica de la mucosa se ha establecido como una opción terapéutica para lesiones pre-malignas y/o cánceres en estadio temprano particularmente del esófago y colon en centros altamente seleccionados con la capacidad humana y tecnológica para llevar a cabo estos procedimientos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ASGE Technology Committee; Joo Ha Hwang, Vani Konda, Barham K. A Dayyeh et al. Endoscopic mucosal resection: Gastrointest Endosc 2015; 82: 215-226.
2. ASGE Technology Committee; Kantsevoy SV, Adler DG, Conway JD et al. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection. Gastrointest Endosc 2008; 68:11-8.
3. ASGE Technology Committee; Maple JT, Abu Dayyeh BK, Chauhan SS et al. Endoscopic Submucosal Dissection. Gastrointest Endosc 2015; 81:1311-25.
4. ASGE Technology Committee; Tokar JL, Barth BA, Banerjee S et al. Electrosurgical generators. Gastrointest Endosc 2013; 78:197-208.
5. Rosenberg N. Submucosal saline wheal as safety factor in fulguration or rectal and sigmoidal polypi. AMA Arch Surg 1955; 70:120-2.
6. Deyhle P, Jenny S, Fumagalli I. Endoscopic polypectomy in the proximal colon. A diagnostic, therapeutic (and preventive?) intervention [in German]. Dtsch Med Wochenschr 1973; 98:219-20.
7. Inoue H, Endo M, Takeshita K et al. A new simplified technique of endoscopic esophageal mucosal resection using a cap-fitted panendoscope (EMRC). Surg Endosc 1992; 6:264-5.

8. Chaves DM, Sakai P, Mester M et al. A new endoscopic technique for the resection of flat polypoid lesions. Gastrointest Endosc 1994; 40:224-6.
9. Fleischer DE, Wang GQ, Dawsey S et al. Tissue band ligation followed by snare resection (band and snare): a new technique for tissue acquisition in the esophagus. Gastrointest Endosc 1996; 44:68-72.
10. Binmoeller KF, Weilert F, Shah J et al. "Underwater" EMR without submucosal injection for large sessile colorectal polyps (with video). Gastrointest Endosc 2012; 75:1086-91.
11. Friedland S, Shelton A, Kothari S et al. Endoscopic management of nonlifting colon polyps. Diagn Ther Endosc 2013; 2013:412936.
12. Kim HG, Thosani N, Banerjee S et al. Underwater endoscopic mucosal resection for recurrences after previous piecemeal resection of colorectal polyps (with video). Gastrointest Endosc 2014; 80:1094-102.
13. Arebi N, Swain D, Suzuki N et al. Endoscopic mucosal resection of 161 cases of large sessile or flat colorectal polyps. Scand J Gastroenterol 2007; 42:859-66.
14. Brooker JC, Saunders BP, Shah SG et al. Treatment with argon plasma coagulation reduces recurrence after piecemeal resection of large sessile colonic polyps: a randomized trial and recommendations. Gastrointest Endosc 2002; 55:371-5.
15. Burgess NG, Metz AJ, Williams SJ et al. Risk factors for intraprocedural and clinically significant delayed bleeding after wide-field endoscopic mucosal resection of large colonic lesions. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12:651-61; e1-3.
16. Armengol-Miro JR, Abusuboh Abadia M, Dot-Bach J et al. Full-Thickness Endoscopic Resection of Gastrointestinal Cancer: From Animal Experiments to Humans. Gastrointest Endosc 2013; 77, Issue 5, AB458. May.
17. Watanabe K, Ogata S, Kawazoe S et al. Clinical outcomes of EMR for gastric tumors: historical pilot evaluation between endoscopic submucosal dissection and conventional mucosal resection. Gastrointest Endosc 2006; 63:776-82.
18. Anders M, Bahr C, El-Masry MA et al. Long-term recurrence of neoplasia and Barrett's epithelium after complete endoscopic resection. Gut 2014; 63:1535-43.
19. Konda VJ, Gonzalez Haba Ruiz M, Koons A et al. Complete endoscopic mucosal resection is effective and durable treatment for Barrett's-associated neoplasia. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12.
20. Lian J, Chen S, Zhang Y et al. A meta-analysis of endoscopic submucosal dissection and EMR for early gastric cancer. Gastrointest Endosc 2012; 76:763-70. 02-10.
21. Yang Z, Wu Q, Liu Z et al. Proton pump inhibitors versus histamine-2-receptor antagonists for the management of iatrogenic gastric ulcer after endoscopic mucosal resection or endoscopic submucosal dissection: a meta-analysis of randomized trials. Digestion 2011; 84:315-20.
22. Conio M, De Ceglie A, Filiberti R et al. Cap-assisted EMR of large, sporadic, nonampullary duodenal polyps. Gastrointest Endosc 2012; 76:11.
23. Fujishiro M, Yahagi N, Nakamura M et al. Endoscopic submucosal dissection for rectal epithelial neoplasia. Endoscopy 2006; 38:493-7. 60-9.

Tubo digestivo distal

Cáncer de colon

Panorama epidemiológico nacional

Dr. Jorge Pérez Manauta

Hospital Español de México

Ciudad de México

El cáncer colorrectal es la neoplasia más frecuente del aparato digestivo, con una frecuencia de 1'000,000 de casos por año en 2004 y 1'360,000 en 2016 a nivel mundial, afectando a 746,000 hombres y 614,000 mujeres anualmente, ocupando del segundo al tercer lugar como causa de muerte y el cuarto lugar de casos nuevos de diagnóstico de cáncer (1).

En la Unión Americana es la tercera causa de mortalidad por cáncer, tanto en hombres como en mujeres. En la última década, las cifras de frecuencia han mostrado una reducción en la mortalidad cercana a 30% en ambos sexos y en diversos grupos étnicos, considerando a la reducción de factores de riesgo, mejoras en el tratamiento y detección temprana gracias al escrutinio, como los factores más determinantes en dicha reducción.

Cuando menos, parte de la reducción en la mortalidad se debe a una disminución en la incidencia y el escrutinio es el método más efectivo de prevención. Se considera que en Estados Unidos y Europa se ha incrementado dicho método en 60% en individuos de 50 años o mayor edad. Si el escrutinio detecta aquellos pacientes con pólipos pre cancerosos y si éstos son resecados, los cánceres de colon pueden ser prevenidos y la mortalidad reducida. El Estudio Nacional de Pólipos mostró una reducción de alrededor de 50% en aquellos en los que se resecaban los pólipos comparados con la expectativa de mortalidad por cáncer de colon en la población general.

Esta reducción en la incidencia y mortalidad por cáncer de colon debe ser tomada con cautela debido a que el escrutinio abarca

edades por arriba de los 50 años, por tanto, este grupo etario es el más beneficiado en la reducción de cáncer de colon, sin embargo, los reportes de países desarrollados (principalmente Estados Unidos, Canadá y Europa occidental) están alertando acerca del incremento notable de cáncer de colon en poblaciones jóvenes, tanto en hombres como en mujeres, destacando la presencia de cánceres más avanzados (2).

En nuestro país, el escrutinio es realmente muy bajo y los factores de riesgo se incrementan anualmente junto con la mayor edad y esperanza de vida, ya que el cáncer de colon incrementa su aparición conforme aumenta la edad, la obesidad y el incremento en la masa corporal, el tabaquismo, el consumo de alimentos potencialmente dañinos para el colon, entre otros factores que afectan a nuestra población y son motivo de preocupación.

El insistir en fomentar el escrutinio y tomar en cuenta que debe llevarse a cabo no sólo en adultos de 50 o más años de edad, sino también en población joven, deben ser herramientas para mejorar la detección temprana en nuestro país.

En México no disponemos de estadísticas actualizadas sobre incidencia, prevalencia y mortalidad comparables con Estados Unidos, Europa o Japón, sin embargo, de acuerdo con el Sistema Epidemiológico y Estadístico de Defunciones en nuestro país, el cáncer en general representa la tercera causa de mortalidad con 12.7% de defunciones anuales, ocupando el cáncer de colon el noveno lugar en mujeres y el séptimo en hombres en 2003; en cuanto a frecuencia representa ya el segundo lugar en mujeres y el tercero en hombres (3).

Las mejores estadísticas han sido recopiladas por J.J. Villalobos en el INCMNSZ y publicadas en 2006, comparando la frecuencia de esta neoplasia, comprobada por histopatología, en cuatro instituciones de la Ciudad de México que incluyeron al Hospital General de México (HGM), Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" (INCMNSZ), Centro Médico Nacional 20 de Noviembre (CMN20Nov) y Hospital Español (HE), de 1978 a 2003, analizando 8,879 casos de cáncer del aparato digestivo, comparando la frecuencia cada tres años. La frecuencia de cáncer gástrico disminuyó progresivamente en el Hospital General de México a lo largo de

25 años, de 59% a 38%, y en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" de 32% a 24%, permaneciendo razonablemente estables en los otros dos hospitales. Por lo contrario, los casos registrados de cáncer de colon aumentaron significativamente en el Hospital General de México de 15% en 1978 a 36% en 2003, y en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre de 20% en 1978 a 51% en 2003, siendo los hospitales con mayores cambios en los registros, mientras que en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" y en el Hospital Español de México, los cambios no fueron tan notables (4).

Tabla 1 y 2: Tablas comparativas de la incidencia de cáncer de colon en cuatro hospitales de la Ciudad de México.

Tabla 1. Comparación entre HGM y CMN 20 Noviembre.

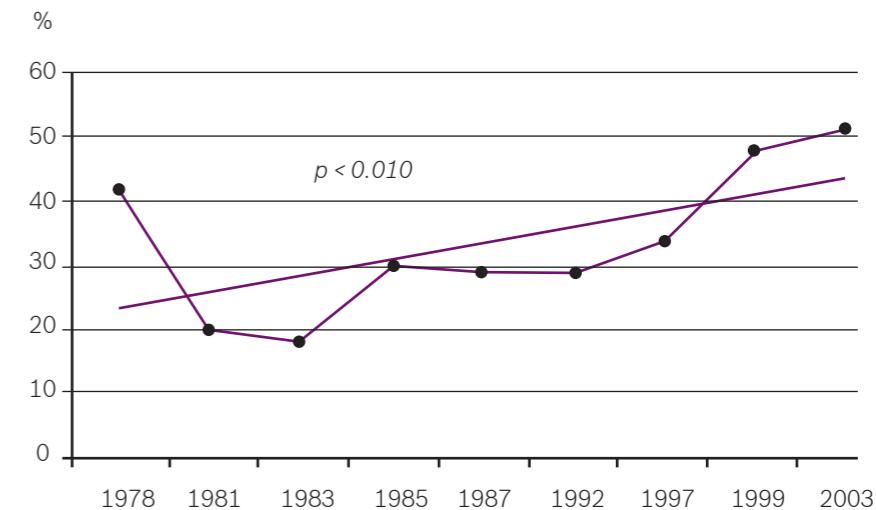
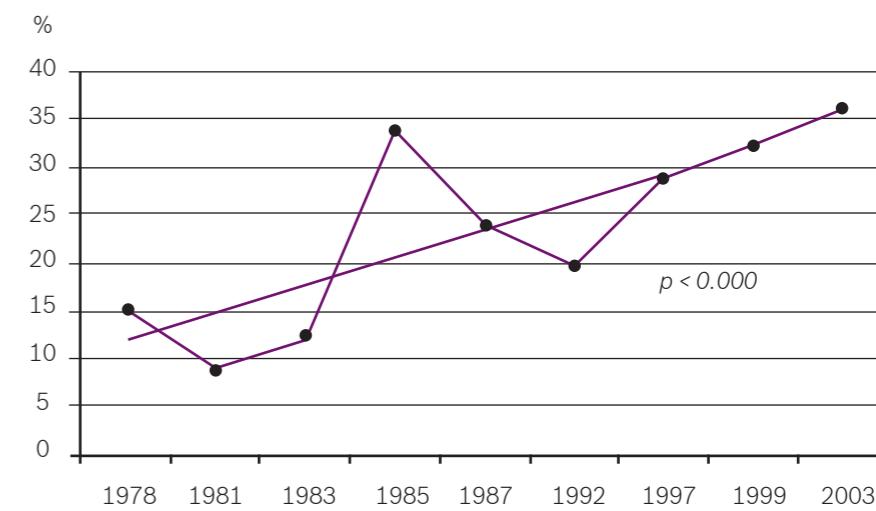
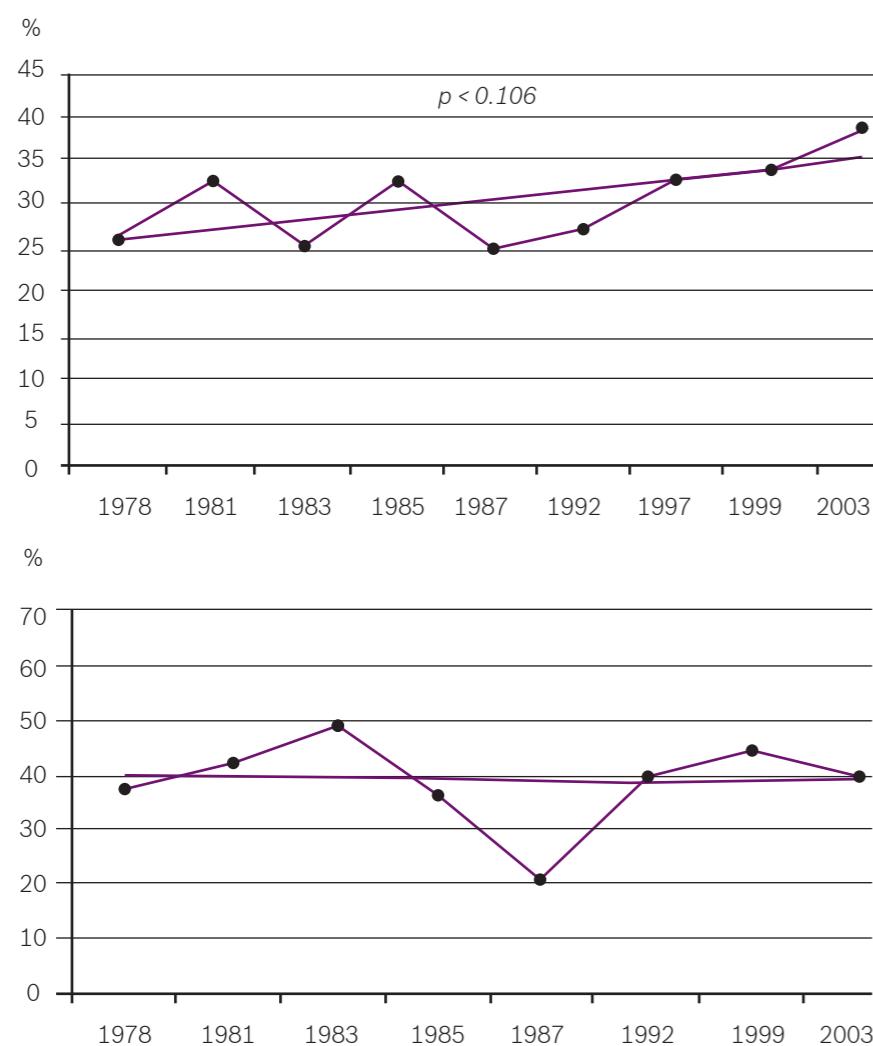


Tabla 2. Comparación entre INCMSZ y HE, tomado de Villalobos JJ y cols. (4).



Todos estos datos están cambiando paulatinamente en nuestro país, el aumento en reportes más confiables, generalmente apoyados por comprobación histopatológica y gracias a los reportes cada vez mejores de Globocam y del INEGI nos muestran que en 2008 el cáncer de colon ocupaba el octavo lugar en mujeres y el sexto lugar en hombres en cuanto a incidencia (5).

Los datos proporcionados por el INEGI en 2015 sitúan al cáncer de colon en México en el segundo lugar en hombres, mientras que ocupa el tercer lugar en mujeres, siendo el grupo etario más afectado el de 50 a 74 años de edad (6, 7).

Hay estados de la República mexicana con mayor mortalidad por cáncer de colon, pero

también con mortalidades bajas. Los datos proporcionados por el INEGI se pueden apreciar en la figura 1.

Las naciones industrializadas tienen las mayores tasas de cáncer de colon (Estados Unidos, Canadá, Europa occidental y Australia), mientras que los países en desarrollo son los que menores tasas presentan (África, Asia meridional y oriental); nuestro país registró siempre tasas bajas, pero esto ha cambiado dramáticamente a partir de 1990, cuando se observa un descenso en el cáncer gástrico aunado a un ascenso que puede considerarse dramático en el cáncer de colon. Si las cifras continúan mostrando esta tendencia, en las proyecciones para el año 2050, el cáncer de colon sólo será superado por el cáncer de pulmón y el cáncer de mama (8).

Figura 1: Representación de la mortalidad por cáncer de colon en las diferentes entidades de la República mexicana. Dato proporcionado por el INEGI (2008).

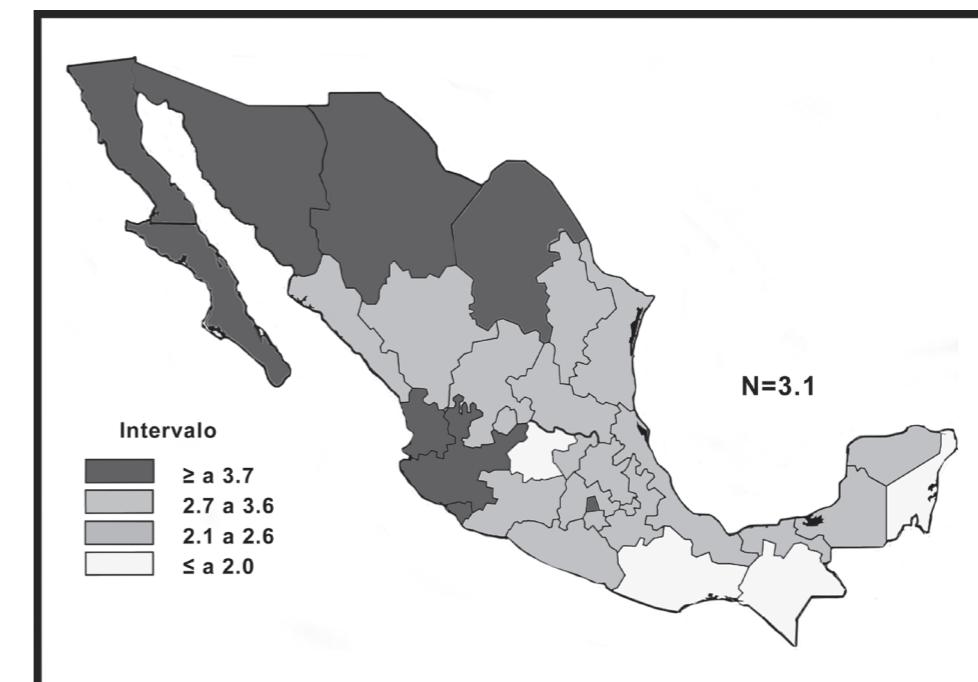
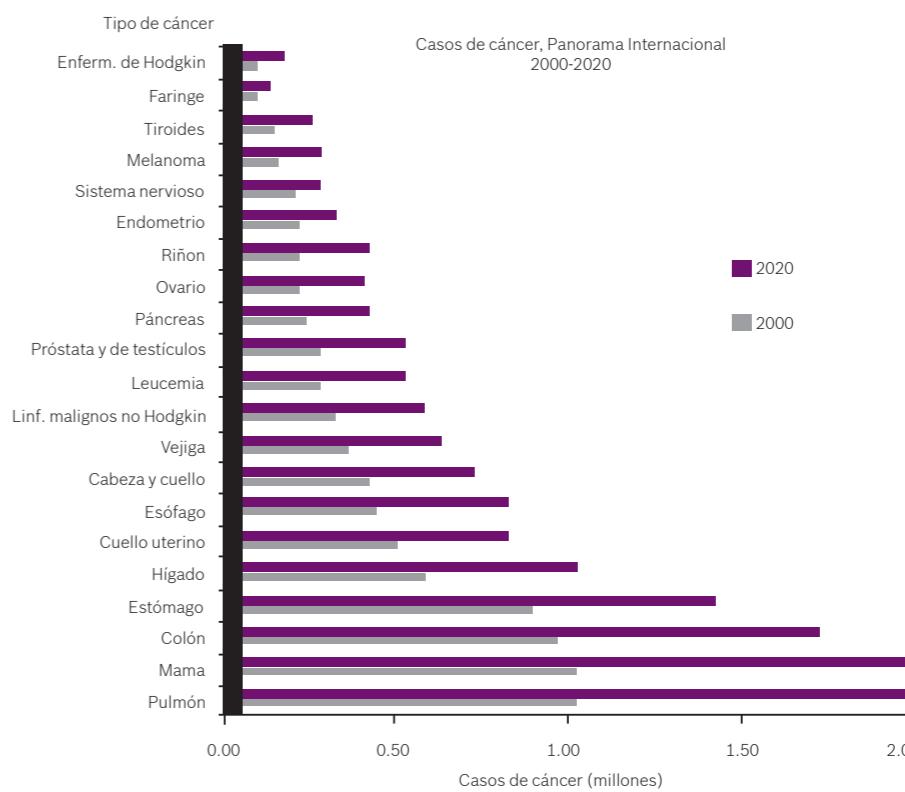


Figura 2: Imagen con la proyección de la incidencia de cáncer de colon en el mundo de 2000 a 2020. Datos proporcionados por GLOBOCAM (2008).



CONCLUSIONES

1. En diferentes grupos de población en México ha habido un aumento del cáncer de colon, en concordancia con lo reportado por los países desarrollados en el mundo, de manera significativa, este aumento corresponde a una disminución en el cáncer gástrico en nuestro país.
2. Es muy posible que el cambio en la dieta del mexicano, en la que ha aumentado el consumo de grasa y proteínas de origen animal, sea un factor que ha favorecido el aumento del cáncer de colon y que el aumento en el consumo de vitaminas A y C hayan contribuido a la disminución del cáncer gástrico. Probablemente también el factor edad ha hecho que se observe con más frecuencia el cáncer de colon, el cual tiene su pico de aparición en México a los 62 años.
3. Es probable también que estos factores hayan contribuido al aumento y mortalidad por cáncer de colon en la República mexicana, cuya tasa ha aumentado a partir de los años 90 y que factores como: variaciones en la dieta, mayor longevidad, obesidad y un aumento
- en la exposición a diversas substancias tóxicas guarden relación con el aumento en el número de neoplasias en general y digestivas en lo particular.
4. Estos hallazgos deben estimular a grupos a seguir investigando y a promover los métodos de escrutinio, haciendo énfasis en extenderlo a grupos etarios más jóvenes.
5. Los análisis basados en población muestran que el cáncer de colon ha escalado su frecuencia en mujeres y que los grupos etarios deben hacernos olvidar el escrutar sólo a personas de 50 a más años. La incidencia de cáncer colorrectal está incrementando en adultos jóvenes y declinando en adultos mayores de 60 años; la evaluación adecuada de la predicción a largo plazo revela la gran posibilidad de un aumento del padecimiento entre gente joven durante las dos décadas siguientes. Las investigaciones a futuro necesitan determinar las causas de esta tendencia e identificar la(s) causa(s) de esta tendencia e identificar las estrategias preventivas y la detección temprana de estas neoplasias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Altobelli E, D'Aloisio F, Angeletti PM. Colorectal cancer screening in countries of European Council outside of the EU-28. *World Gastroenterol* May 28, 2016; 22(20): 4946-4957.
2. Gores GJ, Lieberman D. Good news-bad news: Current Status of GI Cancers. *Gastroenterology* (article in press) 2016; YGAST 60472 AGA.
3. Algunos aspectos epidemiológicos del cáncer en México. Sistema Epidemiológico y Estadística de Defunciones 2003.
4. Villalobos Pérez JJ, Olivera Martínez MA, Loaeza del Castillo A, Villalobos ML, Torres Villalobos GM. Estudio de 25 años de cáncer del aparato digestivo en cuatro instituciones de la Ciudad de México; *Rev Gastroenterol Mex* 2006; 17,4: 460-472.
5. Cáncer de Colon: Guías diagnósticas 2013; *Oncología HGM* 2013, 111: 1-4.
6. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer. Zacatecas 2015, INEGI 30 enero 2015: 1-12.
7. Base de egresos hospitalarios y CONAPO, S.S.A. Proyecciones de población 2010-2050, INEGI 2015.
8. Casos de Cáncer Panorama Internacional, informe OMS, estimación de la OMS 2000.

Cáncer de colon

Métodos de escrutinio: ¿en quién y cómo?

Dr. Francisco Esquivel Ayanegui

Jefe del Servicio de Endoscopia

Hospital General "Miguel Silva"

Morelia, Michoacán

El cáncer colorrectal (CCR) es la neoplasia digestiva más frecuente a nivel mundial. En Estados Unidos de Norteamérica (USA) durante 2014 se reportaron cerca de 137,000 casos nuevos con diagnóstico de CCR y mortalidad anual mayor a 50,000 pacientes (1). El reporte de las guías europeas para el escrutinio y diagnóstico de CCR informan que esta neoplasia es la más frecuente en Europa, con una incidencia anual de 432,000 nuevos casos y la segunda causa de mortalidad por cáncer en 2008, con 212,000 muertes reportadas (2). En México, un reporte del año 2003 (3) sobre la frecuencia relativa de neoplasias malignas del tubo digestivo en las principales instituciones de salud de la ciudad de México, confirma al CCR como la neoplasia más frecuente.

La mayoría de las neoplasias en colon son adenocarcinomas que generalmente se desarrollan en la secuencia: Mucosa normal → Adenoma → Carcinoma, o bien, derivan de alteraciones inflamatorias crónicas como en la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI). A los pacientes que en una colonoscopia inicial se les detecten adenomas o CUCI, deberán ser incorporados a algún programa de vigilancia periódica de acuerdo con las características de la enfermedad.

Diferentes agrupaciones médicas con interés especial en oncología y gastroenterología han propuesto guías de escrutinio y diagnóstico tanto en la población general como en grupos específicos con mayor riesgo. Las recomendaciones de dichas guías y consensos (2, 4, 5, 6 y 7) coinciden en la mayoría de sus criterios, encontrando también algunas

discrepancias originadas principalmente por los índices de incidencia/prevalencia de CCR o de las lesiones precursoras en grupos de población específicos, o bien, de la disponibilidad de recursos para implementar los programas de escrutinio.

Las guías que están dirigidas al escrutinio incluyen la evaluación de sujetos de ambos sexos, asintomáticos y con probabilidad de tener pólipos adenomatosos o cáncer. Los programas de tamizaje deben implementarse en un entorno que incluya: prevención primaria (dieta, estilo de vida), escrutinio con prueba de sangre oculta en heces (SOH) y evaluación oportuna con colonoscopía en poblaciones de riesgo elevado, para de esta manera poder establecer un diagnóstico y tratamiento oportuno (polipectomía, cirugía).

Uno de los métodos más usados en el tamizaje para CCR es la prueba de sangre oculta en heces (SOH). Hay diferentes técnicas para su realización, la que se ha utilizado con mayor frecuencia es la de guayaco (gSOH), de costo accesible para implementarla en población general, pero con algunas dificultades para su realización, ya que se deben recolectar 3 muestras de evacuaciones consecutivas para evitar falsos positivos y requiere de restricciones en la dieta (carne roja, verduras verdes, rábano, melón y betabel), así como el consumo de algunos medicamentos (ácido acetilsalicílico (AAS), antiinflamatorios no esteroideos (AINE), vitamina C y anticoagulantes) al menos 3 días previos a la recolección. Además, el resultado de la prueba puede ser afectado por algunas situaciones específicas como la mens-

truación, hematuria, hemorroides y fisuras anales. La prueba de gSOH tiene sensibilidad y especificidades variables y en general bajas, 34-79% y 4-34%, respectivamente. Por otro lado, algunos reportes establecen que esta prueba tiene una pobre aceptación y adherencia de los pacientes para la realización periódica en los programas de escrutinio, lo que compromete su impacto en la detección y mortalidad del CCR (9).

En años recientes, la implementación de pruebas inmunoquímicas en heces (PIH) ha mejorado los resultados en la detección de lesiones pre-malignas y CCR. En estas pruebas se utilizan anticuerpos monoclonales o policlonales dirigidos contra globina humana. Aunque es de costo mayor a la prueba de gSOH, tiene ventajas importantes como el requerir de una sola muestra de materia fecal, la técnica de detección es automatizada, hay mayor aceptación y adherencia por parte de la población y no requiere de modificaciones en la dieta o consumo de medicamentos (10). En un meta-análisis reciente (11) de 19 estudios, la sensibilidad global de las PIH para CCR fue de 79%, con una especificidad de 94 por ciento.

La sigmoidoscopia flexible y la colonoscopia son procedimientos de suma importancia tanto para detección de lesiones como para seguimiento de pacientes en los que un estudio inicial ha demostrado adenomas o si éstos se han resecado (12). La sigmoidoscopia flexible se ha utilizado en sujetos asintomáticos para investigar CCR temprano; el tiempo de realización es menor al de la colonoscopia, la preparación es más sencilla, habitualmente no se requiere de sedación y las complicaciones son excepcionales, si no se requiere polipectomía. En las poblaciones con alto riesgo para CCR se prefiere la colonoscopia. Es un procedimiento invasivo que en la mayoría de los casos ($\pm 95\%$) y en condiciones de preparación (limpieza) adecuada del colon, permite la visualización completa del órgano. Se realiza bajo sedación, el riesgo de complicaciones es bajo y con las mejoras técnicas de los equipos actuales (cromoendoscopia, magnificación, endomicroscopia) se puede detectar todo tipo de lesiones, además de permitir la toma de tejido e incluso resección completa de adenomas para estudio histopatológico y

corroboration diagnóstica. Además, la colonoscopia es el procedimiento de elección en la vigilancia periódica, después de la resección de adenomas en el estudio de escrutinio inicial (13).

Los estudios de imagen para visualizar el colon, como el enema baritado con doble contraste (EBDC) y la colonografía por tomografía computarizada (CTC), llegan a utilizarse como pruebas de escrutinio para CCR, principalmente en sitios donde no hay disponibilidad para la realización de procedimientos endoscópicos; para ambos estudios se requiere de limpieza colónica previa. El EBDC tiene menor sensibilidad que la colonoscopia y la CTC, puede haber falsos positivos por artefactos, además, las lesiones planas o pólipos menores de 6 mm con frecuencia no son detectados (sensibilidad < 50%). La CTC ha mostrado sensibilidad y especificidad por arriba de 90% en pólipos de 10 mm o mayores y puede disminuir a menos de 50% en lesiones menores de 6 mm o planas. En la actualidad, se le considera como estudio de elección en casos de colonoscopia fallida o estenosis infranqueable. Si los estudios radiológicos demuestran alguna lesión o generan duda diagnóstica deberá realizarse colonoscopia para descartar o corroborar posibles lesiones, tomar biopsias o resear pólipos.

Para implementar un programa de escrutinio, es fundamental la estratificación adecuada de poblaciones en riesgo para el desarrollo de CCR (14). En general, se consideran tres categorías: 1) sujetos con riesgo bajo (promedio), 2) individuos con riesgo intermedio, y 3) población con alto riesgo para desarrollar cáncer colorrectal.

Se consideran como sujetos con riesgo bajo (promedio) a los adultos mayores de 50 años, asintomáticos y sin otros factores de riesgo para CCR. Existen discrepancias en las recomendaciones para el tamizaje en este grupo, que en buena medida se explican por las cifras de incidencia de CCR en diferentes regiones, por análisis de costo-beneficio de los estudios a realizar, por disponibilidad de los recursos a utilizar en el tamizaje y, desde luego, por preferencias del médico y del paciente. De esta manera, hay quienes sugieren utilizar la detección de

sangre oculta en heces (gSOH o PIH) anual o bien anualmente como única prueba de tamizaje. Otros se inclinan solamente por sigmoidoscopia flexible cada 5 años, o bien, la combinación de estos dos estudios con los mismos intervalos de seguimiento. También se ha sugerido la realización de EBDC o CTC cada 5 años. La colonoscopia será obligatoria ante la positividad o alta sospecha diagnóstica de CCR en algún otro estudio de escrutinio.

En la categoría de riesgo intermedio están considerados los individuos con historia personal o familiar de pólipos adenomatosos o CCR esporádico o de familiares con enfermedad inflamatoria intestinal. En este grupo, la estrategia de tamizaje puede ser similar al grupo de riesgo promedio, sin embargo, ante la sospecha de lesión neoplásica, en algunos sitios se sugiere la realización de un procedimiento endoscópico (sigmoidoscopia flexible o colonoscopia) inicial.

En la categoría de alto riesgo para desarrollar CCR se encuentran los pacientes portadores de alguno de los síndromes hereditarios de poliposis o cáncer. En USA y Europa representan entre 25 y 30% de individuos en riesgo y en este grupo es de vital importancia la implementación de estrictos y oportunos programas de detección y vigilancia, ya que el riesgo de cáncer es elevado y en la mayoría de los casos aparece a temprana edad.

A continuación se enlistan los diferentes síndromes hereditarios y se comentan en cada uno de ellos las características clínicas principales, alteraciones genéticas conocidas y la guía de vigilancia periódica.

1) Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF): es una enfermedad autosómica dominante, con mutación del gen APC (más de 90%) en localización cromosomal 5q21. Se caracteriza por gran cantidad de adenomas (cientos o miles) en colon y que se desarrollan durante la adolescencia, se asocia con otras neoplasias como osteomas, odontomas, tumores desmoides y neoplasias perianales. El riesgo de desarrollar CCR es de 90% a la edad de 40 años. Una vez diagnosticada, se recomienda vigilancia con colonoscopia anual, hasta que se realice colectomía. Familiares en primer grado de pacientes con

PAF deben ser estudiados (sigmoidoscopia flexible o colonoscopia) antes de los 15 años de edad.

2) Cáncer de colon hereditario no polipósico (CCHNP): también denominado como síndrome de Lynch, es de origen autosómico dominante, con mutación en genes de reparación de ADN hMSH2 y hMLH1 en localizaciones cromosomales 2p16 y 3p21. Corresponde aproximadamente a 4% de los casos de CCR. Los pacientes CCHNP tienen un riesgo de desarrollo de cáncer de 80% en algún momento de la vida y también mayor riesgo de tener carcinoma en otros órganos como estómago, ovarios, intestino delgado, sistema urinario o hepatobiliar y cerebro. El diagnóstico se basa en los criterios de Amsterdam, que incluyen: 1) ≥ 3 familiares directos con síndrome de Lynch o con cánceres relacionados (endometrio, intestino delgado, útero o pelvis renal); 2) ≥ 1 persona con CCR es familiar en primer grado de otros 2 casos; 3) dos o más generaciones sucesivas afectadas; 4) un caso de CCR diagnosticado antes de los 50 años. La vigilancia debe hacerse con colonoscopia anual o bianual entre los 20 y 40 años, pudiendo recomendarse revisión anual después de los 40 años.

3) Poliposis asociada a MUTYH (PAM): Síndrome autosómico recesivo, se debe a mutación del gen MYH (enzima de reparación del ADN), de localización cromosomal 1p32-34. La cantidad de pólipos generalmente es semejante a la PAF atenuada (< 100), aunque pueden presentarse casos con un número mayor. Los pacientes con mutación en los dos alelos MYH tienen un riesgo acumulado de desarrollar CCR de 80% a la edad de 80 años. Se sugiere vigilancia con colonoscopia cada 1 o 2 años, dependiendo del número de adenomas.

4) Síndrome de Peutz-Jeghers: es autosómico dominante, se relaciona con mutación de gen LKB1/STK11 en localización cromosomal 19p13.3. Se caracteriza por pólipos hamartomatosos múltiples, localizados a lo largo del tubo digestivo, y puede asociarse con otros carcinomas de localización extra-colónica (duodeno, ileon, vía biliar, páncreas, ovarios, testículos y mama), además de las características maculas hiperpigmentadas

en piel y mucosa oral. Se debe realizar la colonoscopia de escrutinio en la adolescencia, con intervalos de vigilancia posteriores, que serán definidos por los hallazgos iniciales.

5) Síndrome de Poliposis Juvenil: es una condición autosómica dominante. Se ha relacionado con mutación en genes SMAD4 y PTEN con localizaciones comosomales 18q21.1 y 10q22-23. Se caracteriza por la aparición de múltiples pólipos de retención mucosa (mal llamados hamartomas), de localización en colon, estómago o cualquier otro sitio del tubo digestivo. Las manifestaciones clínicas más frecuentes (obstrucción y/o sangrado) inician desde la infancia, pudiendo requerir de resección de los segmentos afectados. El riesgo de CCR se incrementa cuando hay adenomas sincrónicos o pólipos juveniles mixtos. No hay un programa de vigilancia definido, ya que una vez hecho el diagnóstico, la mayoría de los pacientes requiere cirugía radical a temprana edad.

En relación con la enfermedad inflamatoria intestinal, fundamentalmente CUCI, se sugiere seguimiento anual con colonoscopia y biopsias cada año, iniciando entre los 8 y 10 años del inicio de la enfermedad.

En los últimos años, los avances en tecnología genómica han permitido conocer las alteraciones genéticas específicas de los diferentes síndromes hereditarios que im-

plican lesiones con riesgo aumentado para CCR (16, 17). Actualmente, se trabaja en la determinación de alteraciones genéticas específicas en saliva, sangre y heces, lo que abre un panorama prometedor para poder hacer, en un futuro tal vez no lejano, programas de escrutinio con pruebas genéticas no invasivas a grupos de riesgo, lo que permitiría la detección y diagnóstico oportunos con impacto en la morbi-mortalidad por cáncer colorrectal.

Se puede concluir que el CCR es la neoplasia del tubo digestivo más frecuente, habitualmente desarrollado a partir de alguna condición pre-neoplásica como los pólipos (adenomas/hamartomas) o enfermedad inflamatoria y que, con implementación de programas rigurosos de escrutinio y vigilancia, se ha demostrado un impacto positivo en la detección y manejo oportunos, con reducción en las cifras de mortalidad por CCR. En nuestro país, aunque desconocemos cifras precisas en relación con la frecuencia de CCR y de lesiones precursoras, éstas parecen ser menores a las reportadas en Estados Unidos y Europa, por tanto, debe evaluarse con cautela, en términos de costo-beneficio, la implementación de los programa de tamizaje sugeridos en guías internacionales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Cancer Society. Cancer facts & figures 2014. Atlanta: American Cancer Society; 2014.
- Quirke P et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: Pathology. *Endoscopy* 2012; 44(Suppl 3):SE116-SE130.
- González T et al. Variaciones en un periodo de 24 años del cáncer colorrectal y gástrico en México. *Rev Gastroenterol Mex* 2003; 68:120-125.
- Nogueira de Rojas JR et al. Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento del carcinoma de colon y recto. *Rev Gastroenterol Mex* 2008; 73(2):114-117.
- Winawer S et al. Tamizaje del Carcinoma Colorectal. Organización Mundial de Gastroenterología (WGO) guías prácticas de la alianza internacional para cáncer digestivo. World Gastroenterology Organization 2007.
- Rex DK et al. American College of Gastroenterology Guidelines for colorectal cancer screening 2008. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:739-750.
- Levin B et al. American Cancer Society Colorectal Cancer Advisory Group; US Multi-Society Task Force; American College of Radiology Colon Cancer Committee. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps,

- 2008: A joint guidelines from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008; 134:1570-1595.
- Halloran SP et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition: Fecal occult blood testing. *Endoscopy* 2012; 44(Suppl 3):SE65-SE87.
 - Gellad ZF et al. Longitudinal adherence to fecal occult blood testing impacts colorectal cancer screening quality. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:1125-1134.
 - Tinmouth J et al. Faecalimmunochemical tests versus guaiac faecal occult blood tests: what clinicians and colorectal cancer screening program organizers need to know. *Gut* 2015; 64:1327-1337.
 - Lee JK et al. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 160:171-180.
 - Atkin WS et al. Guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition. Colonoscopic surveillance following adenoma removal. *Endoscopy* 2012; 44 (suppl 3):SE151-SE153.
 - Lieberman DA et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: A consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2012; 143:844-857.
 - Schreuders EH et al. Colorectal cancer screening: a global overview of existing programs. *Gut* 2015; 64:1637-49.
 - Rubenstein JH et al. Clinical guidelines: American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Diagnosis and Management of Lynch Syndrome. *Gastroenterology* 2015; 149:777-782.
 - Carethers JM. DNA Testing a Molecular Screening for Colon Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12:377-381.
 - Stoffel EM & Boland CR. Genetics and genetic testing in hereditary colorectal cancer. *Gastroenterology* 2015; 149:1191-1203.

Estrategia de vigilancia post-polipectomía

Dr. Gerardo E. Reed San Román

Gastroenterología y Endoscopia

Hospital Christus Muguerza UPAEP

Puebla, Puebla

El método más confiable para el diagnóstico de pólipos en el colon es la colonoscopia, ya que además de identificar las lesiones (pediculados, sesiles, aserrados) nos permite la toma de biopsias y realizar polipectomía terapéutica en la mayoría de los casos. Pero el diagnóstico definitivo es histopatológico y de ello dependerá su pronóstico y manejo subsiguiente. Existen varias clasificaciones acerca de los pólipos del colon, y nuestro interés en especial es conocer cuál tiene un potencial maligno, y es en ellos en los que debemos tener una estrategia de seguimiento y vigilancia posterior a su extirpación. A través de muchos años, la literatura apoya la hipótesis de que la mayoría de los cánceres del colon nacen y se desarrollan a partir de los pólipos adenomatosos benignos.

Las tres características principales que correlacionan con el potencial maligno de los pólipos adenomatosos son el tamaño, tipo histológico y el grado de displasia.

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER COLORRECTAL EN ESTADOS UNIDOS

Se ha calculado que en 2016, 134,000 personas en Estados Unidos de Norteamérica padecerán cáncer de colon o recto, 49,000 de los cuales morirán por dicha causa. Aproximadamente 15% de los pacientes es menor de 50 años de edad. Se estima que entre 20 y 53% de la población americana de 50 años o más tiene adenomas de colon. Entre 3.4% y 7.6% clasificados desde el punto de vista histológico como avanzados

Clasificación de los pólipos colorrectales

- A) Pólipos neoplásicos
 - 1) Benignos (Adenomas)
 - Adenoma tubular
 - Adenoma tubulovelloso
 - Adenoma veloso
 - 2) Malignos (Carcinoma)
 - Carcinoma no invasivo
 - Carcinoma *in situ*
 - Carcinoma intramucoso
 - Carcinoma invasivo (a través de la muscularis mucosa)
 - 3) Pólipos Aserrados
 - Pólipo/adenoma Sesil aserrado
 - Adenoma aserrado tradicional
- B) Pólipos mucosos no-neoplásicos
 - Pólipo hiperplásico
 - Pólipo juvenil
 - Pólipo Peuts-Jeghers
 - Pólipo inflamatorio
 - Pólipo mucoso (mucosa normal con forma polipoide)

y de 0.2 a 0.6% de adenocarcinomas. Los adultos en Estados Unidos tienen un riesgo de 5% de desarrollar en su vida un adenocarcinoma.

La prevalencia de los pólipos adenomatosos está dada por cuatro factores: el riesgo inherente de cáncer de colon en la población estudiada, la edad, el sexo y la historia familiar de cáncer colorrectal. El estimar la incidencia de nuevos adenomas requiere examinar el colon en varias ocasiones. Existen estudios de vigilancia posterior a polipectomía (o posterior a la resección de cáncer) y estudios de intervalo en personas quienes inicialmente tuvieron un examen endoscópico negativo.

Los adenomas encontrados en personas que recibieron polipectomía se consideran como recurrentes, mientras que los encontrados después de una colonoscopia negativa son clasificados como incidentales.

La mayoría de los pacientes con pólipos colónicos no presenta síntomas del tubo digestivo o tiene molestias inespecíficas, cuando los hay, el principal es sangrado y con menos frecuencia constipación, diarrea, flatulencia, adelgazamiento de las heces, dolor cólico o cuadros suboclusivos en casos de pólipos grandes. Se ha descrito un síndrome de diarrea secretora en pacientes con adenomas vellosos.

MANEJO POSTPOLIPECTOMIA

Porcentajes de recurrencia de los pólipos
En los pacientes en quienes un adenoma colorrectal se extirpó por completo existe la posibilidad de desarrollar subsecuentes neoplasias (metacrónicas), la frecuencia y tiempo de presentación no son del todo comprendidos. En estudios retrospectivos a largo plazo, el riesgo acumulado de recurrencia de adenoma es casi lineal, siendo de 20% a 5 años y llegando hasta 50% después de 15 años.

Se considera que hasta un tercio de los pacientes que fueron llevados a polipectomía desarrollará adenomas recurrentes. El porcentaje de recurrencia a un año es tan bajo como 5-15%, pero puede haber rangos hasta de 30-45% en estudios prospectivos. Al-

gunos trabajos sugieren que el tamaño del pólipo > 1cm, displasia severa, histología vellosa y edad avanzada son factores de riesgo para recurrencia.

La U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society recomiendan una colonoscopia completa al momento de la polipectomía, retirar todos los pólipos existentes y la próxima colonoscopia deberá ser individualizada de acuerdo con el riesgo de adenomas.

Las recomendaciones para la realización de la colonoscopia post polipectomía parten de la base de que se realizó una colonoscopia completa, que fue adecuada y que todos los pólipos fueron removidos y mandados a estudio histopatológico.

LOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA LA DETECCIÓN DE ADENOMAS Y CARCINOMAS COLORRECTALES EN PACIENTES CON ALTO RIESGO SON LOS SIGUIENTES A PARTIR DE LOS 50 AÑOS (Se pueden realizar uno de ellos o la combinación de varios)

A) **Colonoscopia óptica.** Ésta examina el colon completo, permite tomar biopsias y retirar pólipos, requiere en algunos casos de suspender la anti coagulación, tiene 90% de sensibilidad para detectar lesiones >10 mm de diámetro. Se pueden realizar tinciones (cromo-endoscopia). Requiere de sedación, y tiene riesgos de complicaciones en 0.3-0.6%. Es operador dependiente. Tiene un costo elevado (intervalo entre cada estudio de 10 años).

B) **Colo-tac.** Examina el colon completo, rápidamente, tiene pocas complicaciones, puede detectar patología extra colónica, tiene una sensibilidad de 90% para lesiones >10mm. No requiere sedación, tiene mínima radiación, no se pueden tomar biopsias ni extirpar lesiones. Costo elevado. requiere de colonoscopia en caso de detectar cualquier lesión (intervalo entre cada estudio 5 años).

C) **Sigmoidoscopia flexible.** Simple y rápida, se requiere de menor preparación del colon (comparado con colonoscopia y colo-tac), pocas complicaciones, reduce únicamente la incidencia de cáncer en el colon

distal, tiene la limitación de la no visualización de todo el colon. No requiere sedación, es operador dependiente (intervalo cada 5 años).

D) Sangre oculta en heces (guayaco). Es una prueba simple, es aplicada ampliamente, requiere de una dieta de cinco días, tiene falsos positivos, poca sensibilidad (intervalo cada año).

E) Examen inmuno químico fecal. Es específico para detectar hemoglobina humana, no requiere de dieta, no disponible en todos los laboratorios, es caro (intervalo anual).

F) Examen de ADN en heces. Mucho mayor sensibilidad para detectar cáncer colorrectal.

tal, hasta de 92%, y para detectar adenomas avanzados en 42%. Costo elevado. No disponible en muchos centros (intervalo no determinado aún).

CONCLUSIONES

La importancia de realizar una vigilancia adecuada en los pacientes que fueron llevados a colonoscopia y polipectomía radical en conocer el reporte histopatológico y de ahí partir a realizar una estrategia de seguimiento de acuerdo con el tipo de pólipos y de su potencial de malignidad. Existen también estudios complementarios que nos pueden orientar y darnos datos para poder adelantar la fecha de la colonoscopia.

Hallazgos en la colonoscopia	Próxima colonoscopia (años)
No pólipos	10
Pequeños (<10mm) pólipos hiperplásicos en recto y sigmaoides	10
1-2 (<10mm) adenomas tubulares	5-10
3-10 adenomas tubulares	3
1 o más adenomas tubulares >10 mm	3
1 o más adenomas vellosos	3
Adenomas con alto grado de displasia	3
> 10 adenomas	3
Lesiones aserradas	
Pólips aserrados sesiles <10 mm sin displasia	5
Pólips aserrados sesiles >10 mm	3
Pólips aserrados sesiles con displasia	3
Adenoma aserrado tradicional	3
Síndrome de poliposis aserrados	1

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Strum B, Williamson. Colorectal Adenomas N Engl J Med 2016; 374:1065-75.
2. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR, Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer: Gastroenterology 2012; 143:844-57.
3. Martinez ME, Baron JA, Lieberman DA et al. A pooled analysis of advanced colorectal neoplasia diagnoses after colonoscopic polypectomy. Gastroenterology 2009; 136:832-41.
4. Levine JS, Hanen DJ. Adenomatous polyps of the colon N Engl J Med 2006; 355:2551-7.
5. Cancer facts & figures 2016. Atlanta: American Cancer Society, 2016 (<http://www.cancer.org/acs/groups/content@research/documents/document/acspc-047079.pdf>).
6. Robertson DJ, Imperiale TF. Stool testing for colorectal cancer screening Gastroenterology 2015; 149:1286-93.
7. Shaukat A, Mongin SJ, Geisser MS et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. N Engl J Med 2013; 369:1106-14.
8. Corley DA, Jensen CD, Marks AR et al. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. N Engl J Med 2014; 370:1298-306.
9. Kahi CJ, Rex DK, Imperiale TF. Screening, surveillance, and primary prevention for colorectal cancer: a review of the recent literature. Gastroenterology 2008; 135:380-99.
10. Williams JG, Pullan RD, Hill J et al. Management of the malignant colorectal polyp: ACP-GBI position statement. Colorectal Dis 2013; 15:1-38.
11. Morson BC, Bussey HJR. Magnitude of risk for cancer in patients with colorectal adenomas. Br J Surg 1985; 72 (suppl):S23-5.

Cáncer de colon: avances terapéuticos

Dr. Teófilo López Contreras

Oncología Médica

Adscrito al Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca (HRAEO)
Oaxaca, Oaxaca

El cáncer de colon es una enfermedad que tiene buenas opciones terapéuticas y es curable cuando la enfermedad se encuentra limitada al intestino. La cirugía es el estándar de tratamiento donde aproximadamente 50% de los pacientes se cura. La enfermedad metastásica y la recidiva después de un tratamiento primario de cirugía y quimioterapia es grave y causa la muerte de los pacientes.

INCIDENCIA Y MORTALIDAD

En 2012, a nivel mundial, el cáncer de colon y recto ocuparon el tercer lugar en incidencia en hombres por debajo del cáncer de pulmón y próstata, y el segundo lugar en mujeres por debajo del cáncer de mama, reportándose 1'360,602 casos nuevos y 693,933 defunciones. En México, en 2012, se estimaron 8,651 casos nuevos y 4,684 defunciones (1). En Estados Unidos, en 2016, se estimaron 95,270 casos nuevos y 49,190 defunciones (2).

FACTORES DE RIESGO

El cáncer de colon esporádico representa 95% de los casos, siendo la edad el principal factor de riesgo, ya que 90% de los casos se diagnostica después de los 50 años.

Aproximadamente 5% del cáncer de colon se presenta en personas con afecciones hereditarias como poliposis familiar y síndromes no polipósicos (3, 4). Otras afecciones comunes que aumentan el riesgo de cáncer de colon son:

- CUCI
- Enfermedad de Crohn

- Antecedentes personales de cáncer colorrectal o adenomas
- Antecedentes de cáncer colorrectal o adenomas en parientes de primer grado
- Antecedentes personales de cáncer de mama, endometrio u ovario
- Tabaquismo
- Consumo de carnes rojas y/o procesados
- Consumo de alcohol
- Diabetes mellitus
- Sedentarismo
- Síndrome metabólico
- Obesidad (5, 6).

AGRUPAMIENTO TNM

Tumor primario (T)

TX: El tumor primario no puede ser evaluado

T0: No hay evidencia de tumor primario

Tis: Carcinoma *in situ*

T1: El tumor invade la submucosa

T2: El tumor invade la capa muscular propia

T3: El tumor invade la capa muscular propia y los tejidos pericolorrectales

T4a: Tumor que perfora peritoneo visceral

T4b: El tumor invade directamente o se adhiere a otros órganos o estructuras adyacentes

Ganglios linfáticos regionales (N)

NX: Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados

N0: Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales

N1: Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos regionales

N1a: Metástasis en un ganglio linfático regional

N1b: Metástasis en 2-3 ganglios linfáticos regionales

N1c: Depósito tumoral en la subserosa, mesenterio, o tejido no peritonealizados

N2a: Metástasis en 4-6 ganglios linfáticos regionales

N2b: Metástasis en siete o más ganglios linfáticos regionales

Metástasis a distancia (M)

M0: No hay metástasis a distancia

M1a: Metástasis limitada a un solo órgano o sitio

M1b: Metástasis en más de un órgano o el peritoneo

Etapas clínicas y sobrevida a 5 años

0: TisN0M0; I: T1-2N0M0 (> 95%);

IIA: T3N0M0 (85,5%);

IIB: T4aN0M0 (79,6%);

IIC: T4bN0M0 (58,4%);

IIIA: T1-2 N1/N1cM0 (87,6%)

o T1N2aM0 (68,5%);

IIIB: T3-T4aN1/N1cM0 o T2-3N2aM0

o T1-2N2bM0 (60 a 68,7%);

IIIC: T4aN2aM0 o T3-4aN2bM0 o

T4bN1-2M0 (19,7 a 34,9%);

IVA: qqTqqNM1a;

IVB: qqTqqNM1b 20% (7).

Para una adecuada valoración del estado de la enfermedad a nivel de ganglios linfáticos es necesaria una adecuada disección ganglionar, por lo que se requiere un mínimo de 12 ganglios linfáticos (8).

HISTOLOGÍA

Los adenocarcinomas son los tumores más frecuentes del colon, pudiendo en ocasiones ser sitio primario de tumores neuroendocrinos (9).

PATOLOGÍA

El cáncer de colon es estadificado adecuadamente después de la exploración quirúrgica del abdomen y el examen patológico de la pieza quirúrgica, dicho informe debe incluir: grado de diferenciación del cáncer, profundidad de la invasión y extensión a estructuras y órganos adyacentes (T); número de ganglios evaluados (N); y evaluación de metástasis a distancia y a otros órganos abdominales como el peritoneo o metástasis a ganglios no regionales, estado de los márgenes tanto proximal como distal, toda esta información es importante para determinar el riesgo de recaída y el beneficio de un tratamiento adyuvante, además de que es útil determinar el pronóstico del paciente (10, 11, 12).

PROTOCOLO DE ESTUDIO

Los pacientes que se presentan con cáncer de colon invasivo deberán completar su protocolo de estudio para determinar si son apropiados para la resección quirúrgica de la lesión, el protocolo incluye: revisión de patología, colonoscopia completa, biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, tiempos de coagulación, antígeno carcinoembrionario, TAC de tórax-abdomen y pelvis simple y contrastada. La tomografía por emisión de positrones (PET-CT) sólo debe de considerarse en enfermedad oligometastásica potencialmente resecable al diagnóstico (13).

TRATAMIENTO

Etapa clínica 0 y I

El tratamiento estándar es la resección quirúrgica oncológica, debido a que se trata de una enfermedad localizada, la posibilidad de curación es alta con una sobrevida a 5 años > 95%. La quimioterapia no otorga beneficio en este grupo de pacientes (8).

Etapa clínica II

El tratamiento es la resección quirúrgica oncológica, con el retiro adecuado de ganglios linfáticos >12, el uso de quimioterapia adyuvante no tiene beneficio en pacientes sin factores de riesgo y con inestabilidad de microsatélite de alta frecuencia (MSI-H); estos pacientes tienen un riesgo bajo de recurrencia.

Pacientes que presentan factores de riesgo (tumores primarios perforados u obstruidos, tumores T4, células en anillo de sello, aneuploides, pobremente diferenciados, con invasión vascular o perineural, < de 12 ganglios resecados) deben recibir tratamiento de quimioterapia adyuvante por 6 meses con esquemas basados en fluoropirimidinas oral o IV.

Así lo demostró el estudio QUASAR de quimioterapia adyuvante donde un total de 2,963 pacientes en estadio II fueron aleatorizados, con un seguimiento de 5.5 años, este estudio demostró una reducción relativa del riesgo de recurrencia de 22% ($p=0.001$) y de 18% en la disminución del riesgo de muerte ($p=0.008$). Con un aumento absoluto de 3.6% en la sobrevida global favoreciendo al grupo que recibe quimioterapia adyuvante basada en fluorouracilo y ácido folínico (14).

El uso de fluoropirimidina oral (capecitabina) es igualmente adecuado ya que ha demostrado su eficacia clínica.

Etapa clínica III

La resección quirúrgica oncológica seguido de quimioterapia adyuvante con esquemas basados en fluoropirimidinas oral o IV combinadas con oxaliplatino durante 6 meses es el estándar de tratamiento en este grupo de pacientes.

El estudio MOSAIC aleatorizó 2,246 pacientes con cáncer de colon en estadio II y III a recibir quimioterapia con fluorouracilo y ácido folínico *versus* fluorouracilo, ácido folínico más oxaliplatino (FOLFOX4), los resultados mostraron que FOLFOX4 adyuvante prolonga la sobrevida global en los pacientes con cáncer de colon en estadio III en comparación con los pacientes que recibieron fluorouracilo y leucovorin sin oxaliplatino. Asimismo, en este estudio se demuestra

que el uso de oxaliplatino no beneficia a los pacientes en estadio II de la enfermedad. La sobrevida a 6 años en pacientes con cáncer de colon en estadio III que recibieron esquemas de fluorouracilo ácido folínico y oxaliplatino (FOLFOX4) fue de 72.9% y de 68.7% en los pacientes que recibieron fluorouracilo y ácido folínico (IC 95%, 0.65–0.97, $P = 0.023$) (15).

Enfermedad metastásica, etapa clínica IV

El objetivo de la quimioterapia en la enfermedad metastásica es aumentar la sobrevida y hasta el momento no existe un tratamiento con finalidad curativa, la sobrevida es de 20% a 5 años.

La estrategia de tratamiento óptimo para los pacientes con cáncer de colon metastásico debe ser discutida por un equipo multidisciplinario de expertos con el fin de identificar la estrategia de tratamiento óptimo para los pacientes. La evaluación debe incluir, por los menos: examen clínico, biometría hemática, pruebas de funcionamiento hepático, antígeno carcinoembionario, TAC de tórax abdomen y pelvis y la determinación de la mutación de K-ras y N-ras. El tratamiento de la enfermedad metastásica se divide en dos grupos: 1) enfermedad metastásica resecable y 2) enfermedad metastásica irresecable.

Enfermedad metastásica resecable

Se recomienda la administración de quimioterapia neoadyuvante (pre-operatoria) con FOLFOX4 o su modificación FOLFOX6 sin el uso de anticuerpos monoclonales, la quimioterapia con FOLFOX se administra por 2 a 3 meses seguida de resección quirúrgica (del tumor primario y de la metástasis), seguido de quimioterapia adyuvante (post-operatoria) por 3-4 meses (hasta completar 12 ciclos incluyendo quimioterapia neoadyuvante y adyuvante). Otra opción sólida para considerar, especialmente cuando las lesiones son muy pequeñas, es simplemente la resección quirúrgica seguida de quimioterapia adyuvante con FOLFOX durante 12 ciclos. Las tasas de resecabilidad para lesiones únicas, ya sea metástasis hepáticas o pulmonares, es de 83%. La sobrevida libre de progresión a 3 años se mejora con la resección de las metástasis, siendo de 36.2% cuando se usa quimioterapia neoadyuvante y de 28.1% si se realiza la resección de las

metástasis seguido de quimioterapia (16). El uso de quimioterapia basado en capecitabina y oxaliplatino esquema (XELOX) es igualmente eficaz.

Enfermedad metastásica irresecable

El tratamiento de la enfermedad metastásica irresecable ha mostrado cambios importantes en la última década, mejorando las expectativas de vida de los pacientes; antes de 1985 sólo se ofrecía a los pacientes medidas de soporte y su sobrevida era muy corta, de tan sólo unos pocos meses. Los primeros fármacos activos fueron fluorouracilo y leucovorin, permaneciendo éstos como únicas opciones de tratamiento durante 15 años. Con el desarrollo de nuevos fármacos se incorporan al manejo oxaliplatino e irinotecan mejorando las expectativas de vida de los pacientes, en la última década la incorporación de nuevos fármacos que actúan sobre blancos específicos se aprobaron por la FDA mejorando aún más la sobrevida (tabla 1).

MANEJO ACTUAL

La determinación del estado del K-ras y N-ras es importante para la selección del tratamiento y determina el uso de anticuerpos monoclonales los cuales mejorarán la sobrevida global.

Tabla 1. Fármacos aprobados para el tratamiento del cáncer de colon metastásico

Año	Medicamento	Mecanismo de acción	Sobrevida global
Antes de 1985	Medidas de soporte		5 meses
1985	Fluorouracilo	Inhibe la síntesis de ADN	10-12 meses
2000	Irinotecan	Inhibe la síntesis de ADN	14-16 meses
2001	Capecitabina	Inhibe la síntesis de ADN	14-16 meses
2004	Oxaliplatino	Inhibe la síntesis de ADN	14-16 meses
2004	Bevacizumab	Anti VEGF	20 meses
2009	Cetuximab	Anti EGFR	23 meses
2010	Panitumumab	Anti EGFR	23.9 meses
2012	Aflibercept	Anti VEGF	30 meses
2013	Regorafenib	Anti VEGF	30 meses
2015	Ramucirumab	Anti VEGF	30 meses

*VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular), EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico).

SELECCIÓN DE TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON K-RAS Y N-RAS SALVAJE

Las opciones de tratamiento en este grupo de pacientes son esquemas de quimioterapia con FOLFOX o FOLFIRI (fluorouracilo, ácido folínico e irinotecan) asociados a un anticuerpo monoclonal como bevacizumab, un anticuerpo dirigido contra el VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular). El primer estudio de fase III que evaluó la adición de bevacizumab al régimen de quimioterapia en pacientes sin tratamiento previo mostró una mayor tasa de respuesta (45 vs. 35%, $p = 0.004$), sobrevida libre de progresión (SLP) (10.6 frente a 6.2 meses $p <0.001$) y sobrevida global (SG) (20.3 frente a 15.6 meses $p <0.001$) en comparación con el placebo asociado con quimioterapia (17).

Cetuximab (anticuerpo contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico-EGFR) combinado con quimioterapia demostró ser eficaz en un estudio aleatorizado (CRYSTAL) con 1,198 pacientes, en el grupo de pacientes con K-ras salvaje aumento la tasa de respuesta objetiva (RO) (57.3 versus 39.7%, $p<0.001$), aumentó la SLP (9.9 versus 8.4 meses; HR= 0.696; $p = 0.0012$) y en la sobrevida global (23.5 versus 20 meses; HR= 0.796; $p = 0.0093$) (18).

Panitumumab (anticuerpo humanizado contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico-EGFR) también fue avalado en combinación con FOLFOX4 en un estudio fase III aleatorizado (PRIME) con 1,183 pacientes en el grupo de pacientes con K-ras salvaje demostró aumento de la tasa de respuesta (57 versus 48%; p=0.02) y SLP (10 versus 8.6 meses, p=0.01), favoreciendo a los pacientes que reciben panitumumab con aumento de la sobrevida global (23.9 versus 1.7 meses; HR=0.88; p=0.17) (19).

SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON K-RAS Y N-RAS MUTADO

El tratamiento de quimioterapia de primera línea debe estar basado en fluoropirimidinas oral (capecitabina) o IV (5Fluorouracilo) combinada con oxaliplatino más bevacizumab, el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico no es eficaz en este grupo de pacientes, por tanto, se debe evitar su uso.

QUIMIOTERAPIA DE RESCATE

Los pacientes con enfermedad metastásica o recurrente que reciben tratamientos de primera línea presentan progresión de la enfermedad y deben recibir tratamiento de quimioterapia de segunda línea y subsiguientes; el objetivo del tratamiento en estos pacientes es mejorar la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global, no tiene finalidad curativa.

La elección del tratamiento depende del primer esquema utilizado: si se utilizó quimioterapia basada en oxaliplatino el régimen de segunda línea debe contener irinotecan y viceversa, en caso de pacientes con K-ras salvaje que utilizaron cetuximab o panitumumab asociado con quimioterapia de primera línea deben recibir bevacizumab como anticuerpo monoclonal de segunda línea, y por lo contrario, pacientes con K-ras y N-ras salvaje que utilizaron bevacizumab como anticuerpo monoclonal de primera línea deben recibir cetuximab o panitumumab como esquema de segunda línea asociado con quimioterapia.

Los pacientes con K-ras y N-ras mutado reciben tratamiento de quimioterapia de segunda línea y el uso de bevacizumab debe ser considerado si hubo adecuada respuesta al régimen de primera línea que contenía bevacizumab.

Otras opciones de segunda línea incluyen afibercept. En el estudio VELOUR se aleatorizaron 1,226 pacientes a recibir quimioterapia de segunda línea más afibercept, los resultados mostraron beneficio en la sobrevida global (SG) (13.5 versus 12.06 meses) sin significancia estadística en sobrevida global, y en la SLP (6.9 versus 4.67 meses) favoreciendo estos resultados al grupo de afibercept (20).

Ramucirumab demostró eficacia en el estudio RAISE, 1,072 pacientes previamente tratados con oxaliplatino y bevacizumab fueron aleatorizados a recibir FOLFIRI más ramucirumab versus placebo; los resultados en SG (13.3 versus 11.7 meses; HR= 0.84; p= 0.0219) y en SLP (5.7 versus 4.5 meses; HR= 0.79; p= 0.0005) favoreciendo al grupo de ramucirumab (21).

Regorafenib aprobado por la FDA para pacientes con enfermedad refractaria; el estudio CONCUR fase III aleatorizado 2:1 entre regorafenib y placebo demostró beneficio en SG mediana de 8.8 versus 6.3 meses (HR= 0.550; p= 0.00016) a favor del grupo de regorafenib (22).

TRATAMIENTOS FUTUROS

Inmunoterapia

Un estudio fase II evaluó la eficacia de pembrolizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado anti-PD-1 en pacientes politratados, mostrando tasa de respuesta de 40% (23).

Medicina personalizada

Otra opción de tratamiento se basa en perfiles mutacionales, el principio del tratamiento es dirigirlo contra mutaciones puntuales, ya se encuentran con estudios con drogas Anti Her-2 mutación presente en 5% de pacientes con cáncer de colon, en estos estudios se usa una combinación de trastuzumab-lapatinib con respuestas globales de 34% (24).

Así, 43 pacientes con mutación de BRAF V600 fueron tratados con drabafenib (inhibidor selectivo de BRAF) y trametinib (inhibidor selectivo de MEK), se mostraron tasas de respuestas objetivas de 12% siendo una respuesta completa con duración > 36 meses, 56% de respuestas globales, y sobrevida libre de progresión de 3.5 meses (25).

Actualmente se encuentra en curso el estudio fase III para confirmar estos resultados, en este estudio se incluyen pacientes con cáncer de colon y habrá que esperar los resultados en un tiempo relativamente corto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide 2012.
2. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2016. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2016. May 19, 2016.
3. Thorson AG, Knezetic JA, Lynch HT: A century of progress in hereditary non polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). Dis Colon Rectum 42 (1): 1-9, 1999.
4. Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guide lines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. Also: update 2001—testing for early lung cancer detection. CA Cancer J Clin 51 (1): 38-75; quiz 77-80, 2001 Jan-Feb.
5. Ransohoff DF, Lang CA: Screening for colorectal cancer. N Engl J Med 325 (1): 37-41, 1991.
6. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA et al. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. N Engl J Med 331 (25): 1669-74, 1994.
7. Leonard L. Gunderson, John Milburn Jessup, Daniel J. Sargent, Frederick L. Greene, and Andrew K. Stewart, Revised TN Categorization for Colon Cancer Based on National Survival Outcomes Data, J Clin Oncol 28:264, 2010.
8. Gonen M, Schrag D, Weiser MR. Nodal staging score: a tool to assess adequate staging of node-negative colon cancer. J Clin Oncol 2009; 27:6166-6171.
9. Saclarides TJ, Szeluga D, Staren ED: Neuroendocrine cancers of the colon and rectum. Results of a ten-year experience. Dis Colon Rectum 37 (7): 635-42, 1994.
10. Fujita S, Shimoda T, Yoshimura K et al. Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal cancer undergoing curative resection. J Surg Oncol 2003; 84:127-131.
11. Liebig C, Ayala G, Wilks J et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. J Clin Oncol 2009; 27:5131-5137.
12. Quah HM, Chou JF, Gonen M et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. Dis Colon Rectum 2008; 51:503-507.
13. Moulton CA, GU CS, Law CH et al. Effect of PET before liver resection on surgical management for colorectal adenocarcinoma metastases: a randomized clinical trial, JAMA 311:1863, 2014.
14. Quasar Collaborative Group, Gray R et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomized study. Lancet 370:2020, 2007.
15. André T, Boni C, Navarro M et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. J Clin Oncol 27 (19): 3109-16, 2009.
16. Bernard Nordlinger, Holmdorff, Bengt Glimelius et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomized controlled trial. Lancet. 2008 Mar 22; 371(9617): 1007-1016.
17. Herbert Hurwitz, M.D., Louis Fehrenbacher, M.D., William Novotny et al. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer N Engl J Med 350; 2335, 2004.

18. Eric Van Cutsem, M.D., Ph.D., Claus-Henning Köhne, M.D., Erika Hitre, M.D. et al. Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 360; 1408, 2009.
19. J. Y. Douillard, S. Siena, J. Cassidy, Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 25; 1346, 2014.E
20. Eric Van Cutsem, Josep Tabernero, Radek Lakomy et al. Addition of Aflibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an Oxaliplatin-Based Regimen. *J Clin Oncol* 30:3499, 2012.
21. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL. et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomized, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 16:499, 2015.
22. Li J, Qin S, Xu R et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16:619, 2015.
23. Dung T. Le, Jennifer N. et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372:2509-2520.
24. Salvatore Siena, Andrea Sartore-Bianchi, Sara Lonardi et al. Trastuzumab and lapatinib in HER2-amplified metastatic colorectal cancer patients (mCRC): The HERACLES trial. *J Clin Oncol* 33: abstr 3508, 2015.
25. Ryan B. Corcoran, Chloe E. Atreya, Gerald S., Combined BRAF and MEK Inhibition With Dabrafenib and Trametinib in BRAF V600-Mutant Colorectal Cancer, *J Clin Oncol* 33:4023, 2015.

Actualidades en el tratamiento quirúrgico del cáncer de páncreas

Dr. Rolando Rómulo García Matus

Cirujano Oncólogo

Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca
Oaxaca, Oaxaca

El adenocarcinoma es el cáncer más común del páncreas, en la actualidad representa un problema de salud pública. Durante el año 2015 se estima que fueron diagnosticados 367,000 nuevos casos, y 359,000 muertes fueron asociadas con este cáncer (1, 2); es la cuarta causa de muerte por cáncer en países desarrollados y se calcula que en la próxima década será la segunda causa de muerte por cáncer (3).

Uno de los factores de riesgo es la edad, pues la incidencia se incrementa notablemente después de los 50 años y el pico más alto ocurre entre los 70 y 80 años (4). A continuación, describimos las recomendaciones actuales sobre el estudio preoperatorio de los pacientes con cáncer de páncreas; nos enfocamos particularmente en el tratamiento quirúrgico de los pacientes clasificados como resecables y borderline resecables.

EVALUACIÓN PREOPERATORIA

El adenocarcinoma del páncreas continúa siendo uno de los tumores más letales; no obstante, una mejor selección de los casos que van a resección quirúrgica asegurando márgenes libres, combinada con quimioterapia perioperatoria ha mejorado la supervivencia (5) de estos pacientes.

La evaluación preoperatoria de los pacientes con sospecha de cáncer pancreático demanda un protocolo bien establecido, incluye una adecuada evaluación del estado funcional, estado nutricio, función hepática, determinación de marcador tumoral Ca 19.9, comorbilidades del paciente y estudio

propio del tumor. Se recomienda realizar una tomografía multi-corte, con un protocolo específico para tumores del páncreas, cortes milimétricos en una fase pancreática y portal que incluya abdomen y tórax; la reconstrucción multiplanar de la TC nos permite observar en forma más precisa la relación del tumor primario con la vasculatura venosa y arterial (6).

La RMN es útil para evaluar lesiones hepáticas indeterminadas, cuando se sospecha de tumores pancreáticos no visibles en la TC, o cuando existe alergia al medio de contraste utilizado en la TC. La colangiopancreatografía por RMN sin medio de contraste no está recomendada, excepto cuando existe alergia al medio de contraste. En ausencia de enfermedad metastásica, el cáncer de páncreas puede ser clasificado como: resecable, borderline resecable o localmente avanzado-irresecable. Para ello debe observarse la relación del tumor con los vasos venosos y arteriales (arteria hepática común, vasos mesentéricos, las primeras ramas de la arteria mesentérica), cuando la relación del tumor con el diámetro del vaso es menor a 180° se clasificará como "abutment", cuando es mayor de 180° se clasifica como "encasement" (7).

También es necesario observar otros datos indirectos como presencia de trombosis, variantes anatómicas de la arteria hepática, presencia de estenosis del tronco celiaco o arteria mesentérica superior o placa de ateroma en su primera porción, en tales casos, el aporte sanguíneo de la arteria hepática se hace a través de la mesentérica superior vía

arteria gastroduodenal, en este caso la pancreatoduodenectomia está contraindicada, ya que la ligadura de la arteria gastroduodenal significaría una interrupción del aporte sanguíneo arterial al hígado (8, 9, 10). La presencia de ganglios linfáticos mayores a 1 cm con anomalías en su morfología o con cambios por necrosis deben ser buscados intencionalmente.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO. TUMORES RESECABLES O BORDERLINE RESECABLES

La pancreatoduodenectomia u operación de whipple fue descrita primero por el cirujano alemán Kausch en 1909 (11). En 1898, Sir William Halsted había publicado la resección exitosa de un tumor periampular en una paciente con ictericia obstructiva, resecando parte del duodeno y el tumor, sin resecar la cabeza del páncreas (12). Sin embargo, fue hasta 1935 cuando el cirujano estadounidense Allen Whipple difundió el procedimiento que hasta la fecha lleva su nombre (13). En su primer reporte, el Dr. Whipple describe tres casos exitosamente resecados, dos de los tres sobrevivieron, inicialmente la operación fue realizada en dos tiempos quirúrgicos. Debido a la alta mortalidad y morbilidad, el procedimiento no fue extensamente practicado; es hasta las décadas de los 80 y 90 con los avances de la cirugía que la mortalidad debida a este procedimiento bajó notablemente, llegando en la actualidad a ser menor a 5%. Los factores relacionados directamente con la disminución de la mortalidad son: la mejor selección de los casos, el conocimiento de la anatomía, el conocimiento de los puntos clave en la técnica quirúrgica, disminución del tiempo quirúrgico, disminución de la hemorragia transoperatoria, el avance en el conocimiento de la anestesia y el manejo postoperatorio por parte de la terapia intensiva. En manos experimentadas, la operación tiene un tiempo quirúrgico menor a 5.5 horas, una media de hemorragia trasoperatoria de 350 ml y mortalidad menor a 5% (14); sin embargo, la morbilidad permanece alta: hasta de 20-60% (15).

En relación con el abordaje quirúrgico, diversas técnicas han sido publicadas intentando incorporar observaciones de los patrones

de diseminación linfática más frecuentes para prevenir las recurrencias después de resecciones estándar; Cubilla (16) estudió los patrones de diseminación linfática en pacientes con cáncer de la cabeza del páncreas encontrando que los ganglios frecuentemente afectados están localizados en los bordes superiores e inferiores del páncreas que habitualmente no son resecados en una operación estándar; la clasificación japonesa establece grupos ganglionares específicos. Kayahara y cols. (17) establecieron que hasta 76% de los pacientes con cáncer de la cabeza del páncreas tenía diseminación linfática y los grupos más afectados fueron las estaciones 13a y 13b (pancreaticoduodenales posteriores) en 51%, seguido de la estación 14 (arteria mesentérica superior); en 37% las estaciones 17a y 17b (pancreaticoduodenales anteriores), en 33%, y la estación 16 (peri aórticos) en 16%; en este sentido, continúa siendo controversial la extensión de la linfadenectomía; en el meta análisis hecho por Svoronos (18) se concluye que no existe una ventaja en términos de supervivencia en pacientes sometidos a disección linfática extensa peri-aortica con cáncer de cabeza de páncreas, pero sí incrementa la morbilidad, principalmente la diarrea crónica (18).

El tipo de anastomosis pancreato yeyuno ducto-mucosa o invaginación del yeyuno al páncreas; anastomosis del páncreas al estómago, ligadura del conducto pancreático, drenaje externo del conducto pancreático, utilidad de un *stent* interno del conducto pancreático, así como la anastomosis biliointestinal tiene variantes pequeñas, utilidad de una sonda en T, sutura continua, puntos separados, preservación del píloro o no, continúan siendo puntos de controversia. Diversos meta-análisis han sido enfocados a probar si una variante en la técnica es mejor que otra para prevenir una de las complicaciones más temidas: la fistula pancreática postoperatoria, y por consecuencia la utilidad de octreotide. A pesar de la evidencia publicada, la mayoría de estos puntos permanece en controversia. Lo cierto es que la mejor oportunidad de tratamiento para los tumores originados en la región biliopancreática continúa siendo hasta el momento la pancreatoduodenectomía.

En la actualidad, la indicación más común de la operación de Whipple es la presencia de una neoplasia pre maligna o maligna en la cabeza del páncreas o en una de las estructuras de la región periampular; la pancreatitis crónica dolorosa puede ser tratada con este procedimiento (19).

La colangiografía retrógrada endoscópica ayuda a descomprimir la vía biliar y a mejorar la función hepática de los pacientes. Dentro de este procedimiento, al colocar un *stent* algunos cirujanos seleccionan meticulosamente a los pacientes por la posibilidad de pancreatitis y el posible incremento de las complicaciones de la derivación biliodigestiva, ya que la inflamación secundaria puede contribuir a las fugas biliares en el postoperatorio inmediato.

De 10 a 15 % de los pacientes tiene diseminación extensa no valorable con estos estudios (20); por esta razón, algunos cirujanos inician el procedimiento con un abordaje laparoscópico, aun cuando en la actualidad hay cada vez más reportes de Whipple laparoscópico el procedimiento estándar es abierto.

El abordaje quirúrgico ha sido descrito y se utilizan varios tipos de incisiones: subcostal bilateral, media, transversal, en nuestro hospital preferimos la incisión media abdominal amplia que nos asegura mínimo trauma de los tejidos blandos que permite conservar la integridad de los músculos, movilización amplia del colon y duodeno, hemostasia completa, uso adecuado del retractor de Thompson y sus valvas, y nos asegura una adecuada posición del paciente para el monitoreo anestésico transoperatorio, e iluminación eficiente (21).

En nuestro hospital utilizamos la técnica de “arteria primero”, que ha sido ampliamente descrita desde 1992 (22, 23); este abordaje (24, 25, 26) inicia con la disección de los vasos mesentéricos por debajo del meso colon transverso, lo cual permite evaluar al inicio la relación del tumor con la arteria y vena mesentérica, asegurando la resección del tejido retroperitoneal y peri neural que rodea la arteria mesentérica superior, extendiendo la resección circunferencial del borde retroperitoneal para mejorar la tasa de R0 (27), así mismo facilita la disección ganglionar que nos permitirá estadificar mejor el N, y ha probado ser una técnica segura y eficiente en pancreatoduodenectomia cuando la arteria mesentérica superior (SMA) es un factor “borderline” de resecabilidad (28, 29). Otra ventaja que nos ofrece es evitar el paso de “no retorno”, es decir, el corte del páncreas sin antes determinar si los vasos mesentéricos están o no invadidos, comparado con el abordaje clásico que es técnicamente demandante en pacientes obesos; el abordaje “arteria primero” expone con claridad los vasos mesentéricos y disminuye las posibilidades de una hemorragia masiva durante la pancreatoduodenectomia (30, 31).

Si la resección quirúrgica es el factor más importante que determina los resultados en pacientes con adenocarcinoma del páncreas (32), es importante estandarizar la orientación de la pieza quirúrgica por parte del cirujano y la evaluación histológica de los márgenes quirúrgicos (33, 34), lo cual nos permitirá emitir las recomendaciones necesarias sobre las indicaciones del tratamiento adyuvante en estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015, CA Cancer J Clin. 65, 5-29 (2015).
2. Kleeff J, Korc M, Apte M, La Vecchia C, Johnson CD, Biankin AV, Neale RE, Tempero M, Tuveson DA, Hruban RH, Neoptolemos JP. Pancreatic cancer. Nat Rev Dis Primers. 2016 Apr 21; 2:16022. doi: 10.1038/nrdp.2016.22.
3. Rahib L, Smith BD, Aisenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. Cancer Res. 2014 Jun 1; 74(11):2913-21. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0155.
4. 4. <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/type/pancreatic-cancer/treatment/statistics-and-outlook-for-pancreatic-cancer>
5. Beth A, Helmink, Rebecca a, Kamram I, Nipun B, Alexander A. Advances in the Surgical Management of Resectable and Borderline Resectable Pancreas Cancer. Surg Oncol Clin N Am. 25 (2016) 287 – 310.
6. Al-Hawary, Francis IR, Chari ST et al., Pancreatic Ductal Adenocarcinoma radiology reporting template: Consensus Statement of the Society of Abdominal Radiology and American Pancreatic Association. Radiology 2014 Jan 270(1): 248-260.
7. National Comprehensive Cancer network, Inc versión 1.2016, 03/22/16.
8. Pernes JM et al. Syndrome d'ischémie digestive chronique: place des techniques de revascularisation endovasculaire. Sang Thrombose Vaisseaux vol 23 numero 8 octobre 2011.
9. Horton KM, Talamini MA, Fishman EK. Median arcuate ligament syndrome: evaluation with CT angiography. Radiographics. 2005 Sep-Oct; 25(5):1177-82.
10. Farma JM, Hoffman JP. Nonneoplastic celiac axis occlusion in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. Am J Surg. 2007 Mar; 193(3):341-4; discussion 344.
11. Kausch W. Das carcinoma der papilla duodeni und seine radikale entfeinung. Beitr Z Clin Chir. 1912; 78:439-486.
12. Halsted WS. Contributions to the surgery of the bile passages, especially of the common bile duct. Boston Med Surg J. 1899; 141:645–654.
13. Whipple A, Parsons WB, Mullins CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. Ann Surg. 1935; 102:763–779.
14. Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. Ann Surg. 2006; 244(1):10.
15. Bai XL, Zhang Q, Masood N, Masood W, Gao SL, Zhang Y, Shahed S, Liang TB. Duct-to-mucosa versus invagination pancreaticojjunostomy after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis. Chin Med J (Engl). 2013 N.
16. Cubilla AL, Fortner J, Fitzgerald PJ, lymph node involvement in carcinoma of the head of the pancreas area. Cancer 1978; 41:880 -7 ov; 126(22):4340-7.
17. Kayahara M, Nagakawa T, Ueno K et al. Surgical strategy for carcinoma of the pancreas head area based on clinicopathological analysis of nodal involvement and plexus invasion. Surgery 1995; 117: 616-23.
18. Svoronos C, Tsoulfas G, Katsourakis A, Noussios G, Chatzitheoklitos E, Marakis NG. Role of extended lymphadenectomy in the treatment of pancreatic head adenocarcinoma: review and meta-analysis. ANZ J Surg. 2013 Oct 28.
19. Duffy JP, Hines OJ, Liu JH, Ko CY, Cortina G, Isacoff WH, Nguyen H, Leonardi M, Tompkins RK, Reber HA, Improved survival for adenocarcinoma of the ampulla of Vater: fifty-five consecutive resections. Arch Surg. 2003; 138(9):941.
20. Kazanjian KK, Reber HA, Hines OJ Laparoscopic gastrojejunostomy for gastric outlet obstruction in pancreatic cancer. Am Surg. 2004; 70(10): 910.
21. Meeks GR, Trenhaile TR. Management of abdominal incisions. J Pel Surg. 2002; 6:295.
22. Nakao A, Takagi H. Pancreatoduodenectomy, non-touch isolation technique using catheter – bypass of the portal vein and imanaga method. Shujutsu 1992; 46:1457-1463.
23. Nakao A. The Mesenteric Approach in panreatoduodenectomy. Dig Surg. 2016; 33(4): 308-13.
24. Strasberg SM, Drebin JA, Lineham D. Radical anterograde modular panreatosplenectomy 2003 May; 133(5):521-7.
25. Kawabata Y, Tanaka T, Ishikawa N, Hayashi H, Tajima Y. Modified total meso-pancreatoduodenum excision with pancreaticoduodenectomy as a mesopancreatic plane surgery in borderline resectable pancreatic cancer. Eur J Surg Oncol. 2016 May; 42(5):698-705.
26. Pessaux P, Varma D, Arnaud JP. Pancreaticoduodenectomy: superior mesenteric artery first approach. J Gastrointest Surg. 2006 Apr; 10(4):607-11.
27. Sanjay P, Takaori K, Govil S, Shrikhande SV, Windsor JA. 'Artery-first' approaches to pancreaticoduodenectomy. Br J Surg. 2012 Aug; 99(8):1027-35. doi: 10.1002/bjs.8763. Epub 2012 May 9. Review.
28. Peng F, Wang M, Zhu F, Tian R, Shi CJ, Xu M, Wang X, Shen M, Hu J, Peng SY, Qin RY. "Total arterial devascularization first" technique for resection of pancreatic head cancer during pancreaticoduodenectomy. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2013 Oct; 33(5):687-91.
29. Weitz J, Rahbari N, Koch M, Büchler MW. The "artery first" approach for resection of pancreatic head cancer. J Am Coll Surg. 2010 Feb; 2010(2): 1-4.
30. Kawabata Y, Nishi T, Tanaka T, Tajima Y. Safety and Feasibility of a Pancreaticoduodenectomy with Total Meso Pancreatoduodenum Excision: Analysis in Various Periampullary Disorders. Hepatogastroenterology. 2014 May; 61(131):821-7.
31. Tashiro S, Uchino R, Hiraoka T, Tsuji T, Kawamoto S, Saitoh N, Yamasaki K, Miyauchi Y. Surgical indication and significance of portal vein resection in biliary and pancreatic cancer. Surgery. 1991 Apr; 109(4):481-7.
32. Wagner M, Redaelli C, Lietz M, Seiler CA, Friess H, Buchler MW. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. Br J Surg 2004; 91:586-94.
33. Redefining the R1 resection in pancreatic cancer. Verbeke CS, Leitch D, Menon KV, McMahon MJ, Guillou PJ, Anthoney A. Br J Surg. 2006 Oct; 93(10):1232-7.
34. John BJ, Naik P, Ironside A, Davidson BR, Fusai G, Gillmore R, Watkins J, Rahman SH. Redefining the R1 resection for pancreatic ductal adenocarcinoma: tumour lymph nodal burden and lymph node ratio are the only prognostic factors associated with survival. HPB (Oxford). 2013 Sep; 15(9):674-80.

Carcinoides y linfomas de tubo digestivo

Dr. Ricardo Humberto Raña Garibay

Hospital Español de México

Ciudad de México

TUMOR CARCINOIDE

Introducción

Los tumores carcinoides están presentes en muchos órganos, principalmente en el aparato digestivo, pulmón y menos frecuentemente en riñón y ovarios. En su mayoría, el término de carcinoides se aplica a tumores neuroendocrinos bien diferenciados histológicamente. En cambio, el término carcinoma neuroendocrino se le aplica a los tumores, menos frecuentes, neuroendocrinos de alto grado o pobremente diferenciados (1). La mayoría de los carcinoides se diagnostican incidentalmente, y es probable que ello sea derivado de un mayor número de estudios de gabinete (por ejemplo, ultrasonido abdominal y tomografía axial computarizada) o de estudios endoscópicos de escrutinio. Se estima que en Estados Unidos la incidencia actual es aproximadamente es de 1 por 100,000 (2).

Aproximadamente 50% de los pacientes es asintomático, sin embargo, aquellos que presentan síntomas pueden sufrir de sangrado, dolor, cambios en el hábito intestinal o presentar Síndrome Carcinoide (SC). Este último se constituye por un conjunto de síntomas generados por varios factores neurohumorales, siendo los más frecuentes el flushing y la diarrea. En la mayoría de los pacientes este síndrome se produce cuando el tumor ha metastatizado a hígado; sin embargo, los tumores de bronquio y ovario pueden liberar hormonas directamente a la circulación, produciendo el síndrome carcinoide sin la necesidad de las metástasis (3, 4). En el caso de estos tumores bronquiales,

de manera particular, el flushing se acompaña de sudoración, lagrimeo, salivación y edema.

Clasificación

El término de tumor carcinoide está entrando en desuso y ahora se prefiere el de tumor neuroendocrino (NET) de bajo grado, o bien, diferenciados, y para los carcinomas: carcinoma neuroendocrino (NEC) de alto grado o pobremente diferenciado. Esto diferencia entre ambos tumores, de un crecimiento lento de los tumores neuroendocrinos, a la rápida progresión de los carcinomas neuroendocrinos (carcinomas de células pequeñas y grandes).

En un intento de establecer mejor los criterios de diagnóstico entre estos tumores, la Organización Mundial de la Salud (WHO, por sus siglas en inglés) y la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos (ENET) han creado un algoritmo diagnóstico usando características histológicas [número de mitosis / 10 campos de alto poder (CAP)] y características inmunohistoquímicas basadas en el índice Ki67 (5).

- NET bien diferenciado: Índice Ki67 <20% o <20 mitosis/10 CAP.
- NET de bajo grado (carcinoide G1): Índice Ki67 <3% o < 2 mitosis /10 CAP.
- NET de grado intermedio (carcinoide atípico G2): Índice Ki67 2-20% o 2-20 mitosis/10 CAP.
- NEC pobremente diferenciado [carcinoide neuroendocrino de alto grado G3 (carcinoma de células pequeñas/carcinoma de células grandes)]: Índice Ki67 >20% o > 20 mitosis/10 CAP.

Diagnóstico

Como se mencionó anteriormente, la mayoría de los carcinoides es asintomática y se diagnostica incidentalmente. Por tanto, los protocolos de diagnóstico de las NET y de NEC están basados sobre aquellas lesiones encontradas durante estudios de escrutinio y el estudio de metástasis hepáticas sin un tumor diagnosticado.

Los métodos de imagen con mayor índice de certeza diagnóstica son: Tomografía Axial Computarizada Multicorte (TACMc) y la Resonancia Magnética (RM), de utilidad para complementar el estudio de una lesión incidental, así como la TACMc, la RM, el gammagrama con octreotide marcado (OctreoScan) y la endoscopia gastrointestinal (panendoscopia, enteroscopia y colonoscopia) pueden detectar NET o NEC metastásico sin un primario conocido y que presenta síndrome carcinoide. En cuanto a la TACMc en particular, su capacidad para detectar un tumor neuroendocrino desconocido que se presenta con síndrome carcinoide depende de la localización del tumor. Los carcinoides de yeyuno e ileon, los gástricos tipo 1 y tipo 2 y la mayoría de apéndice, así como los superficiales, son difíciles de detectar y se requiere experiencia por parte del radiólogo. Sin embargo, los tumores grandes de intestino delgado, que metastatizan a mesenterio, los de colon o los grandes tumores apendiculares, son más sencillos de diagnosticar (6). La RM es muy sensible para las metástasis hepáticas, aunque en lesiones muy pequeñas puede perder esta sensibilidad (7). Otros estudios indicados para este propósito y con la capacidad de visualizar en su totalidad el intestino, son la enteroscopia por TAC y la videocápsula; sin embargo, esta última no se recomienda de rutina sin la valoración de la permeabilidad intestinal por medio de una cápsula simulada, debido al riesgo de que una lesión tumoral produzca oclusión intestinal y la videocápsula quede retenida y se requiera cirugía para su extracción. La presencia de masas mesentéricas es indicativa de tumor primario localizado en el intestino delgado (8). Por último, se está valorando el uso de PET-TC con marcas de octrotido para establecer cuál va a ser su papel en el diagnóstico de tumores primarios en pacientes con SC y primario desconocido.

El diagnóstico de Síndrome Carcinoide (SC) se basa en el cuadro clínico de flushing y diarrea, ambos con un gran número de patología diferente a tumores neuroendocrinos como diagnóstico diferencial y que tiene que ser descartado. Por ejemplo, en el caso de flushing se dividen en (9):

- Fisiológicas:
 - Menopausia, bebidas calientes, estrés, anafilaxia

- Medicamentos o drogas:
 - Alcohol (solo o con disulfiram o clorpromazina)
 - Diltiazem
 - Nitrato de amilo
 - Niacina
 - Levodopa
 - Bromocriptina

- Enfermedades:
 - Mastocitosis sistémicas
 - Leucemia basofílica granulocítica crónica
 - VIPoma
 - Feocromocitoma
 - Carcinoma medular de tiroides
 - Carcinoma renal
 - Síndrome de Taquicardia Postural Ortostática (POTS, en inglés)

El diagnóstico de SC se puede hacer a través de la medición de excreción urinaria de ácido 5-hidroxindolacético (5-HIAA): sensibilidad 90% y especificidad 90%. En tumores neuroendocrinos sin SC la sensibilidad es muy baja. Los alimentos ricos en triptófano y serotonina dan falsos positivos, por lo que hay que evitarlos 3 días antes del examen. Los niveles por arriba de 100 mg/día aseguran el diagnóstico de SC, ya que por debajo de estas cifras, patologías como malabsorción intestinal, EC y enfermedad de Whipple pueden dar cifras de 30 mg/día; en los NET de estómago, duodeno, bronquios, colon y recto, así como genitourinarios no producen serotonina y no son detectables por este método. Existe otro método de medición para los tumores que no son detectables por medio de 5-HIAA, es la detección de serotonina; sin embargo, no está disponible de manera comercial, sólo para protocolos de investigación. La medición plasmática de serotonina y de 5-HIAA no están validadas, por lo que no se recomiendan.

La determinación de cromogranina A es útil para el diagnóstico de NET, pero depende del nivel de corte que se use, por lo que la sensibilidad y la especificidad pueden ser muy variables, por lo que no se recomienda su uso para el escrutinio de estas tumoraciones, a pesar de que los tumores bien diferenciados produzcan cantidades importantes de cromograninas (10).

Estadaje

El estadaje de los NET y NEC se hace con base en estudios con TACMc. Los estudios de RM y OctreoScan son menos prácticos.

En cuanto a los sistemas de estadaje, la WHO recomendó el uso de la clasificación TNM; sin embargo, las propuestas de la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos (ENETS, por sus siglas en inglés) y del Comité Conjunto Americano sobre Cáncer (AJCC, por sus siglas en inglés) han generado una clasificación TNM para los NET de apéndice e intestino delgado, pancreáticos y ampulares, colorrectales y gástricos (11, 12). Dichos cambios responden a que el pronóstico es diferente para cada uno de los tumores neuroendocrinos o carcinomas neuroendocrinos.

Tratamiento

El tratamiento de los NET y NEC es la resección endoscópica, ya sea por la simple polipectomía o endoscopia avanzada (resección endoscópica de la mucosa o la disección endoscópica de la submucosa) y quirúrgica por la resección de la tumoración y metástasis de ser posible.

Apéndice: el pronóstico y el tratamiento es determinado por el tamaño del tumor. La apendicectomía está indicada en tumores < de 2cm que no invaden el mesoapéndice; sin embargo, cuando el mesoapéndice está tomado, está indicada la colectomía derecha (13).

Intestino delgado: de localización principalmente de ileon a 60 cm de la válvula ileocecal. Este tipo de tumor tiene la capacidad de metastatizar independientemente de su tamaño. En el caso de tumores sin metástasis, la resección del segmento afectado es suficiente. Por otro lado, en el caso de mppularesestásis distantes, la resección del tumor es

necesaria para evitar las complicaciones propias del crecimiento tumoral: obstrucción intestinal, sangrado y perforación. El pronóstico depende del estadaje, de acuerdo con la AJCC la sobrevida a 10 años es:

- Estadio I: 95%
- Estadio IIA: 95%
- Estadio IIB: 77%
- Estadio IIIA: 68%
- Estadio IIIB: 77%
- Estadio IV: 42%

Ampulares: estos tumores son raros y tienen una alta tasa de metástasis (algunos casos con metástasis ocultas) aun en tumores < 2cm. Su sistema de clasificación es igual que el de intestino delgado. El tratamiento que se ha propuesto es la pancreatodudodectomía para los casos resecables; sin embargo, debido al tipo de cirugía propuesto, se pide que se individualice la decisión al caso en particular (14).

Colon y recto: La mayoría de estos tumores es pequeño (< 0.6 cm) y localizado (82%), por lo que la tasa de sobrevida a 5 años para este tipo de NET alcanza 88%; en comparación con los de colon, que tienen una conducta más agresiva y cuya sobrevida a 5 años es de aproximadamente 62 por ciento.

El pronóstico de NET de recto se valora por el TNM. De acuerdo con esto, las metástasis se observaron en 2% de NET de recto que median < 1.0 cm, 10%-15% para NET de 1.0 a 2.0 cm y de 60%-80% para los que median más de 2 cm. Por otro lado, se han reportado metástasis sólo en 2% de NET que, aunque tenían un tamaño de 2 cm, no habían invadido la muscularis propia, comparado con 48% de los que ya la habían invadido. Los de colon, como se mencionó anteriormente, son más agresivos y se distribuyen de igual forma entre los localizados, regionales y por estadio de las metástasis. La tasa de sobrevida a 5 años es de 76% en tumores localizados y de 72% en aquellos que tienen involucro a ganglios regionales (15).

En cuanto al tratamiento de los NET rectales, éste se guía por el tamaño del tumor y su capacidad de invasión a la pared, así como la presencia de metástasis.

Si el tumor diagnosticado por endoscopia es menor de 1 cm y no se demuestra invasión a la muscularis mucosae por ultrasonido endoscópico, el paciente podrá ser resecado endoscópicamente, ya que la tasa de metástasis es muy baja.

Si el tumor tiene 1-2 cm de tamaño y en el ultrasonido endoscópico muestra que está confinado a la submucosa (T1) o aunque el tumor sea pequeño y tiene invasión a la muscularis (T2) y/o presencia de metástasis ganglionares, podrá ser tratado por medio de escisión transanal o resección anterior + escisión del mesorrecto.

Si el tumor es mayor a 2 cm, deberá de ser tratado como cualquier carcinoma rectal, es decir, mediante resección anterior (resección abdominoperineal) (16).

En cuanto a los tumores colónicos, como ya se mencionó, su naturaleza es más agresiva y más de 2/3 partes de los tumores resecados ya tienen involucro ganglionar. Éstos deben ser tratados como cualquier adenocarcinoma, siendo el pronóstico y sobrevida a 5 años, dependiente del estadio TNM que presenten (17).

Gástricos: los NET gástricos se dividen en tres categorías:

- **Tipo 1:** se asocian con gastritis crónica y representan 70%-80% de todos los carcinoides gástricos. Crecen en respuesta a la hipergastrinemia, su curso clínico es indolente y no representan riesgo de mortalidad, con sobrevidas prolongadas.
- **Tipo 2:** en general son generados también por hipergastrinemia, la cual estimula múltiples focos de carcinoide. La causa principal no es la gastritis atrófica como en los tipo 1, sino en respuesta a elevaciones importantes de gastrina secundaria a Síndrome de Zollinger-Ellison (pancreáticos o duodenales). Representan aproximadamente 5% de los NET gástricos.

El tratamiento para los tumores tipo 1 y 2 mas pequeños de 2 cm es la resección endoscópica con vigilancia estricta cada 6-12 meses, debido a que el fenómeno desencadenante (hipergastrinemia de cualquier ori-

gen) permanece presente. Aunque el cambio de fenotipo de estos NET a comportamiento más agresivo es raro, se ve fundamentalmente en los tumores mayores de 2 cm, en los cuales se recomienda como tratamiento la antrectomía; cirugía más radical sólo para tumores de >2cm, que se extiendan a todo el grosor de la pared gástrica, pobremente diferenciados (NEC) o que sangren concomitantemente.

- **Tipo 3:** este tipo de NET gástrico no es debido a atrofia gástrica, pero tampoco a Síndrome de Zollinger-Ellison; son designados como esporádicos y su conducta es más agresiva que otros, 65% de los especímenes resecados ya muestran metástasis a ganglios locales o a hígado. Su tratamiento fundamentalmente es la gastrectomía parcial o total de acuerdo con el tamaño del tumor, mismo parámetro que rige el riesgo de metástasis, por lo que tumores de menos de 2 cm o tumores <1 cm que invaden la muscularis propia, podrían resecarse endoscópicamente, aunque es preferible el tratamiento quirúrgico (18).

Por último, en cuanto al seguimiento post tratamiento, para tumores pequeños de intestino delgado y colon, así como para los gástricos, rectales y apendiculares menores de 2 cm, se recomienda TACMc de abdomen y pelvis, 5-HIAA urinaria y cromogranina A sérica cada 6 meses los primeros 2 años, anualmente los siguientes cuatro años y cada 2 años hasta completar 10 años posterior al tratamiento quirúrgico.

Para los tumores gástricos < 2cm se recomienda panendoscopia cada 6 meses por tres años; después el seguimiento endoscópico se puede hacer anual.

No se recomienda vigilancia a los tumores apendiculares < 2cm y los rectales < 1 cm y los rectales superficiales de 1-2 cm. Puede realizarse proctoscopia de acuerdo con el caso en particular cada 6-12 meses (19).

LINFOMAS DE TUBO DIGESTIVO

Introducción

Los linfomas de tubo digestivo pueden ser primarios o secundarios. Los linfomas primarios corresponden de 1% a 4% de todos

los tumores malignos del aparato digestivo. Por otro lado, los linfomas secundarios son el resultado del involucro extraintestinal de otros tipos de linfoma. Los linfomas del tubo digestivo pueden ser de linfocitos B y linfocitos T.

Los linfomas primarios del tubo digestivo (LPTD) pueden definirse como aquellos linfomas que generan en el paciente síntomas gastrointestinales y/o el linfoma se encuentra confinado exclusivamente al tubo digestivo. Estos linfomas pueden involucrar un órgano o segmento de órgano únicamente, o bien, puede haber múltiples aéreas afectadas, así como pueden tener involucro de ganglios locales o a distancia. La mayoría de los linfomas GI son linfomas no Hodgkin (NHL), aunque existen reportes de linfoma de Hodgkin.

La sintomatología es vaga y generalmente matizada por el órgano involucrado. En cuanto a la distribución en el tubo digestivo, existen varios reportes tanto de Europa y Estados Unidos, donde el estómago es el sitio más frecuente (68%-75%), seguido de intestino delgado (incluye duodeno) 9%, región ileo-cecal (7%), múltiples sitios involucrados (6%-13%), recto 2%, colon 1% y esófago 0.2%. En particular en Estados Unidos, la mayoría de los linfomas gástricos son linfomas de células B de la zona marginal extraganglionar tipo MALT (mucosa associated lymphoid tissue) y los linfomas de células B grandes tipo difuso (LCBGD). Este último es el tipo más frecuentemente encontrado en intestino delgado (33%), seguido por el linfoma de células del Manto (22%), linfoma folicular (21%) y linfoma de Burkitt (9%).

Incidencia

La incidencia del linfoma gástrico es 3.8/1'000,000 personas año (PA), intestino delgado 0.4/1'000,000 PA, y el colorrectal 0.6/1'000,000 PA. Aunque el linfoma gástrico es el más frecuente, su incidencia ha ido disminuyendo, en parte por la erradicación del *Helicobacter pylori*. En cuanto al género, en los linfomas MALT, LCBGD y Burkitt predomina el sexo masculino. En los demás tipos de linfoma no hay predominancia de sexo (20).

Factores predisponentes

Helicobacter pylori (*Hp*): la infección por *Hp* está asociada de manera importante con el desarrollo de linfomas gástricos, en especial con el linfoma de células B de la zona marginal tipo MALT (LCBZM-MALT), y en menor grado con otros tipos de linfoma.

Enfermedades autoinmunes: éstas incluyen artritis reumatoide, Síndrome de Sjögren, LES y granulomatosis con poliangeitis (granulomatosis de Wegener). La terapia inmunosupresora propia del manejo de estas enfermedades podría estar involucrada en la génesis de los linfomas, más que la enfermedad en sí.

Inmunodeficiencia e inmunosupresión: las causas congénitas de inmunodeficiencia (Síndrome de Wiskott-Aldrich, ataxiatelangiectasia, agamaglobulinemia ligada al cromosoma X, entre otras) y las adquiridas (infección por VIH, inmunosupresión iatrogénica) se asocian con linfomas de células B, los cuales muestran una conducta muy agresiva y gran diseminación en el momento del diagnóstico. Aunque la mayoría de estos linfomas es secundario, los linfomas primarios de estómago e intestino delgado han sido reportados.

Enfermedad Celiaca (EC): los pacientes con enteropatía por EC tienen un riesgo aumentado de desarrollar linfoma de células T asociado con la enteropatía (EATL, por sus siglas en inglés), en 5% de todos los pacientes con EC, en especial con evoluciones de más de 30 años. Se han descrito también linfomas de células B, pero no son tan frecuentes.

Enfermedad inflamatoria intestinal (EII): aunque se han reportado algunos casos de linfomas en EII, la realidad es que no hay certeza de que la colitis ulcerativa crónica o la enfermedad de Crohn sean las causas de dichos linfomas, ya que tales reportes incluyen a todos los enfermos con EII que se encuentran en terapia inmunosupresora, ya sea con inmunomoduladores (azatioprina o 6-MCP tienen un riesgo de 4x de tener linfoma) o con terapia biológica, los cuales han sido implicados en la patogénesis de los linfomas.

Hiperplasia nodular linfoide (HNL): esta condición es benigna en niños y autolimitada; sin embargo, en el adulto se asocia con inmunodeficiencia o la presencia de giardiasis. La asociación de HNL + inmunodeficiencia + linfoma está aún en controversia, sin embargo, la mejor asociación existe entre los linfomas y HNL sin la presencia de inmunosupresión.

Linfoma de esófago: la afectación de los linfomas primarios en el esófago son raros, menos de 1% de todos los linfomas primarios. Generalmente, el esófago se afecta más por extensión del compromiso gástrico o mediastinal de otros linfomas. Sin embargo, los linfomas primarios de esófago, cuando se presentan, afectan el tercio distal de éste. Su sintomatología en las fases iniciales es vaga y cuando el tamaño es importante se puede presentar odinofagia o disfagia. No existe un tratamiento bien establecido para este tipo de localización, más bien se establece por la estirpe histológica (22).

Linfoma de estómago: es el linfoma más frecuente, 68% a 75% de todos los linfomas gastrointestinales. El linfoma gástrico primario abarca 3% de todos los tumores gástricos y 10% de todos los linfomas. Los síntomas no son específicos:

- Dolor epigástrico 78% a 93%
- Anorexia 47%
- Pérdida de peso 25%
- Náusea y/o vómito 18%
- Sangrado de tubo digestivo no evidente 19%
- Saciedad temprana
- Los síntomas inherentes a todo linfoma (síntomas sistémicos B) como fiebre y sudoraciones nocturnas en 12%

El diagnóstico se hace con base en la historia clínica completa, la exploración física (palpación de una masa en epigastrio) y basada en la exploración endoscópica con corroboración histopatológica. Una vez hecho el diagnóstico, se puede realizar UE para ver la profundidad de invasión y la presencia de ganglios linfáticos. Por otro lado, la imagen de UE puede correlacionar con la estirpe histológica; en un estudio se demostró que las imágenes de extensión superficial o de infiltración difusa correlacionaban con el linfoma de células B de la zona marginal extraganglionar tipo MALT, mientras que las lesiones formadoras de masa correlacionaban con el linfoma de células B grandes de tipo difuso. El UE solo tiene un exactitud de 66%, mientras que si correlaciona con las biopsias endoscópicas (preferentemente biopsias jumbo, por aspiración, por resección mucosa o con asa de polipectomía) la exactitud diagnóstica alcanza 90%, por lo que ambos estudios deben ser complementarios y no intentar realizar UE solamente para investigar una lesión gástrica vista por radiología o TACMc (23).

Aunque puede haber todos los subtipos de linfomas en el estómago, la mayoría se distribuye por igual entre los dos subtipos:

- Linfoma de células B de la zona marginal tipo MALT: 38% a 48%
- Linfoma de células B grandes de tipo difuso: 45% a 59%
- Linfoma de células del manto: 1%
- Linfoma folicular: 0.5% a 2%
- Linfoma de células T periféricas 1.5% a 4%

Estadiaje: el estadiaje de los linfoma gástricos es mejor si se sigue la clasificación de Lugano, en lugar de la de Ann Arbor, debido a que este último no incluye la profundidad de invasión tumoral, la cual es un factor pronóstico.

Clasificación de Lugano:

Estadio I: El tumor está confinado al tubo digestivo. Este puede ser una lesión primaria única o múltiple. Lesiones no infecciosas.

Estadio II: El tumor se extiende hacia el abdomen: Se subdivide para incluir localización de involucro ganglionar.

Estadio IIa: Involucro de ganglios locales (para-gástricos o para-intestinales)

Estadio IIb: Involucro de ganglios distantes (para-aórticos, para-cávales, pélvicos o ganglios inguinales para la mayoría de los tumores y los para-mesentéricos para linfomas de intestino)

Estadio E: El tumor penetra la serosa e involucra órganos o tejidos adyacentes

Estadio III: No existe este estadio en la clasificación

Estadio IV: Involucro extraganglionar diseminado o ganglios supradiafragmáticos concomitantes

TRATAMIENTO DE LINFOMAS GASTROINTESTINALES

Linfoma de células B de la zona marginal tipo MALT

Estadio tipo I/II: *Hp+* deben ser tratados para erradicar el *Helicobacter pylori*; los *Hp-*; aquellos en los que la erradicación fracasó o aquellos con translocación t(11;18) deben ser tratados con radiación local (25 a 30 Gy). Respuesta terapéutica: completa 98% y promedio 100%. Sin recaída local 94% a 98%; sobrevida a 5 años 77% a 94 por ciento.

Estadio IV: *Hp+* son tratados para erradicación de *Helicobacter pylori* y se siguen hasta que se vuelvan a presentar los síntomas o reciban tratamiento con inmunoterapia y/o quimioterapia [rituximab (respuesta promedio 77% y completa 46%) + flubarabina (mejora los resultados, pero con efectos secundarios hematológicos). Si se suma a rituximab, se agrega clorambucil, mejoran los resultados, pero la sobrevida promedio no mejora].

La resección quirúrgica está reservada para complicaciones como perforación, sangrado u obstrucción (24).

Linfoma tipo MALT no gástrico: se dividen en linfoma por enfermedad inmunoproliferativa de intestino delgado (IPSID, por sus siglas en inglés) que secreta cadenas pesadas alfa y el Linfoma Occidental tipo MALT que no secreta cadenas pesadas alfa.

Linfoma por enfermedad inmunoproliferativa de intestino delgado (IPSID): en estadios no avanzados el uso de antibióticos de manera similar para *Hp* y para tratar *Campylobacter jejuni* pueden llevar a regresión del linfoma. En casos avanzados o sin respuesta a la terapia inicial, se da quimioterapia combinada con radiación.

Linfoma tipo MALT no IPSID no gástrico: el tratamiento depende del estadio de la enfermedad, la cual es casi siempre avanzada en el momento del diagnóstico. En estadios limitados se trata con radiación local, en casos avanzados inmunoterapia + quimioterapia. Este mismo manejo se reserva para el linfoma folicular.

Linfoma de células B grandes tipo difuso (DLBCL, por sus siglas en inglés): se recomienda combinación de quimioterapia mas inmunoterapia (R-CHOP) con o sin radioterapia.

Linfoma intestinal de células T asociado con enteropatía: debido a su excelente respuesta a quimioterapia, se recomienda ésta más trasplante autólogo de células hematopoyéticas.

Linfoma folicular: tanto la variedad duodenal como la intestinal son raras, por lo que no hay suficientes casos como para establecer un tratamiento ideal, por lo que se han propuesto 4 estrategias:

- Esperar y observar (puede haber regresiones espontáneas y muy pocos pacientes progresan a linfoma folicular nodular, ellos son tratados con quimioterapia).
- Radioterapia
- Monoterapia con Rituximab
- Quimioterapia con y sin radioterapia

Todas las estrategias han demostrado utilidad en los pacientes en los que se utilizaron, por lo que no se puede dar una recomendación.

Linfoma de célula del Manto: en los casos de linfomatosis polipoide la cirugía podría tener utilidad, en especial en los casos de sangrado y obstrucción; sin embargo, esto no es muy común y se prefiere la quimioterapia más radiación.

Linfoma de Burkitt gastrointestinal: se recomienda quimioterapia como tratamiento de primera línea; sin embargo, la cirugía puede ser necesaria para evitar el sangrado y evitar la perforación durante la quimioterapia (25).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. N Engl J Med 1999; 340:858
2. Yao JC, Phan AT, Chang DZ et al. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. J Clin Oncol. 2008; 26(34):56660
3. Merg A, Wirtzfeld D, Wang J et al. Variability of endoscopic and excisional treatment of early rectal carcinoids. J Gastrointest Surg. 2007; 11:893-897
4. Niederle MB, Hackl M, Kaserer K et al. Gastropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging base on WHO and European Neuroendocrine Tumor Society clasificación: an analysis based on prospectively collected parameters. Endocr Relat Cancer 2010. Oct 5; 17:909-18.
5. Pape UF, Perren A, Niederle B et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunio-ileon and the appendix including goblet cell carcinomas. Neuroendocrinology 2012; 95:135.
6. Ganeshan D, Bhosale P, Yang T et al. Imaging features of carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. AJR Am J Roentgenol 2013; 201:773.
7. Dromain C, de Baere T, Baudin E et al. MR imaging of hepatic metastases from neuroendocrine tumors: comparing four techniques. AJR Am J Roentgenol 2003; 180:121.
8. Strosberg JR, Shibata D, Kvolvs LK. Intermittent bowel obstruction due to a retained wireless capsule endoscope in a patient with a small bowel carcinoid tumor. Can J Gastroenterol 2007; 21:113.
9. Sjöblom SM. Clinical presentation and prognosis of gastrointestinal carcinoid tumors. Scand J Gastroenterol. 1988; 23:779.
10. O'Toole D, Grossman A, Gross D. et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. Neuroendocrinology 2009; 90:194.
11. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trott A, editors. AJCC cancer staging manual (7th ed). New York, NY: Springer; 2010.
12. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A. et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastrointestinal Neuroendocrine Neoplasms. Neuroendocrinology 2016; 103:119-124.
13. Pape U, Niederle B, Costa F et al. ENETS Consensus Guidelines for Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix (Excluding Goblet Cell Carcinomas). Neuroendocrinology 2016; 103:144-152.

14. Landerholm K, Zar N, Andersson RE et al. Survival and prognostic factors in patients with small bowel carcinoid tumour. Br J Surg 2011; 117:3332.
15. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis de 13,715 carcinoid tumors. Cancer. 2003; 97:934-959.
16. Tsai BM, Finne CO, Nordestam JF et al. Transanal endoscopic microsurgery resection of rectal tumors: outcomes and recommendations. Dis Colon Rectum. 2010; 53:16-23.
17. Caplin M, Sundin A, Nilson O et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms. Neuroendocrinology 2012; 95:88.
18. Jordan PH Jr, Barroso A, Sweeney J. Gastric carcinoids in patients with hypergastrinemia. J Am Coll Surg 2004; 199:552.
19. Arnold R, Chen YJ, Costa F et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: follow-up and documentation. Neuroendocrinology 2009; 90:227.
20. Warrick J, Lou J, Robirds D et al. Gastrointestinal lymphomas in a North American population: clinicopathologic features from one major central-midwestern United States tertiary medical center. Diagnostic Pathology 2012; 7:76.
21. Koriaris LG, Drugas G, Katzman PJ, et al. Management of gastrointestinal lymphomas. J Am Coll, Surg 2003; 197:127-141.
22. Saddoughi SA, Taswell J, Harmsen WS et al. Surgical Resection of Rare Esophageal Cancers. Ann Thorac Surg. 2016; 101:311-5.
23. Fischbach W, Goebeler-Kolve ME, Greiner A. Diagnostic accuracy of EUS in the local staging of primary gastric lymphoma: results of a prospective, multicenter study comparing EUS with histopathologic stage. Gastrointest Endosc 2002; 56:696.
24. Yoon SS, Coit DG, Portlock CS, Karpeh MS. The diminishing role of surgery in the treatment of gastric lymphoma. Ann Surg 2004; 240:28.
25. Shannon EM, MacQueen IT, Miller JM et al. Management of Primary Gastrointestinal Non-Hodgkin Lymphomas: a Population-Based Survival Analysis. J Gastrointest Surg, 2016; 20:1141-1149.

Tumores del Estroma Gastrointestinal (GIST)**Dr. Raúl Marín Pineda**MD Clínica
Oaxaca, Oaxaca

Son sarcomas de tejidos blandos, relativamente raros y potencialmente letales originarios de la pared GI, mesenterio, omento y retroperitoneo. Representan 1-3% de las neoplasias del tracto GI y 80% de las de origen mesenquimatoso. Generalmente son esporádicos, aunque existe una asociación clara con neurofibromatosis tipo 1. Se definen por su histología y mutación de un conductor kinasa-activador en KIT o en PDGFRA (platelet-derived growth factor receptor α) demostrable por inmunohistoquímica (IHQ). Su incidencia es de 10-15/millón/año, la edad promedio de aparición en la 7a. década (10-100 años) y su frecuencia es similar en ambos sexos. Su diagnóstico es incidental en 18%, su localización gástrica en 55.6%, en intestino delgado 31.8%, colorrectal 6%, otros 5.5% y esofágica 0.7%. El 49% es >5 cm y 13% <2 cm. Aplicando criterios NIH, 15% son de muy bajo, 30% bajo, 22% bajo-intermedio y 33% alto riesgo (1).

PATOLOGÍA E INMUNOHISTOQUÍMICA

Se originan en las células intersticiales de Cajal del plexo mientérico; por ende, pueden ocurrir en todo el tracto GI. Macroscópicamente son de aspecto submucoso con extensión a la mucosa y serosa proyectándose a la cavidad abdominal comprimiendo órganos adyacentes. Son 3 fenotipos histológicos: de células fusiformes (70%), epiteloides (20%) y mixtos (10%). El primero muestra células monótonas en fascículos con formación de palizadas, núcleo uniforme, citoplasma escaso eosinófilo con vacuolas perinucleares que comprimen y provocan una hendidura al núcleo, la actividad mitótica es baja, el material extracelular es

hialinizado; frecuente en intestino delgado. El segundo se conforma por células redondas, con abundante citoplasma claro y citoplasma perinuclear vacuulado, se disponen en grupos, tienden a un patrón perivascular; frecuentes en estómago y omento (2). Con IHQ expresan en forma casi universal (95%) la proteína proto-oncogene c-kit detectable dirigida vs. la proteína Kit (CD117); 5% de GIST carece de esta expresión. DOG-1, una proteína de función desconocida, es un marcador IHQ más sensible con el beneficio adicional de detectar 36% de los GIST Kit negativos (3). Su caracterización genética y mutacional, especialmente en GIST c-kit/DOG-1 negativos, debería ser un estándar, excepto en GIST rectales y <2 cm no tributarios de tratamiento; además, aporta al diagnóstico y predice la respuesta a imatinib. Si la IHQ y análisis genético son negativos, proceden las inmunotinciones para actina y S-100 buscando neoplasias de músculo liso o neurales. El informe patológico debe incluir histología, índice mitótico [# de mitosis/50 HPF (high power field)], IHQ y mutaciones genéticas [la mayoría en kit afectan el exon 11 (60%) e infrecuentemente exon 9 (15%), 13 o 17 (5%)]; en la pieza quirúrgica debe describirse si existen bordes libres y cápsula intacta o no (2, 4, 5).

CUADRO CLÍNICO

18% son asintomáticos. Los síntomas varían por su localización, tamaño, patrón de crecimiento y metástasis sintomáticas, a saber: disfagia y pérdida de peso en GIST esofágicos; HTDA, dispepsia, dolor o masa palpable en los gástricos; hemorragia, dolor, masa pal-

pable u oclusión en los del intestino delgado; ictericia obstructiva en el duodeno; dolor, hemorragia o trastornos defecatorios en los rectales; ascitis, abscesos o abdomen agudo en GIST perforados; dolor abdominal o masa palpable en los del mesenterio, omento o retroperitoneo; ocasionalmente hay datos clínicos de afectación pancreática, hipotiroidismo, insuficiencia hepática aguda, entre otros (4, 5).

MALIGNIDAD

Es evidente en caso de invasión a órganos adyacentes, metástasis (hepáticas en 50%), implantes o recidiva. La dificultad estriba cuando no hay metástasis. Los criterios principales de riesgo son el tamaño, número de mitosis y su localización. Por ejemplo, lesiones de 2-5 cm con <5 mitosis/50 HPF son de bajo riesgo; las mismas con >6 mitosis tienen riesgo intermedio-alto. Los GIST de intestino delgado, recto, fundus y UEG son de riesgo alto. El riesgo de metástasis post-resección se valora con los criterios NIH (número de mitosis y tamaño), AFIP (localización e índice de proliferación) y NIH modificado (agrega la localización y ruptura de la cápsula); con limitaciones, pero han demostrado confiabilidad y aplicabilidad (tabla 1) (2, 6).

DIAGNÓSTICO

Se establece mediante los criterios morfológicos, clínico-patológicos, de IHQ y su análisis molecular, sobre todo en casos ambiguos. El cuadro clínico determina el abordaje inicial. En sujetos con dolor abdominal o masa palpable, la TC con contraste es el método de imagen de elección; caracteriza y analiza su relación con la pared GI; además, identifica signos de malignidad y de mal pronóstico y los estadifica. Típicamente se observa una masa dependiente de la pared del tracto GI proyectándose a la cavidad; bien definida, con seudocápsula y coeficientes de atenuación variables dependiendo de su tamaño (>6 cm muestran necrosis central y eventualmente se comunican con la luz gástrica), ulceración en la mucosa en 50%, sin metástasis y con desplazamiento de órganos vecinos; sólo las lesiones muy grandes son infiltrantes. El diagnóstico diferencial incluye adenocarcinomas y linfomas (7). El siguiente paso es la biopsia escisional, ecoguiada o por imagen (US, TC) con la técnica apropiada para limitar

el riesgo de siembra; en metástasis, biopsia guiada por TC o US. En pacientes con disfagia, síntomas dispépticos, HTDA, HTDB o síndrome anémico, el diagnóstico suele obtenerse con EGD, colonoscopia, enteroscopia con cápsula o enteroscopios mono/doble ballón; su aspecto clásico es el de un tumor submucoso con un pliegue "en puente" (*bridging fold*), con frecuencia umbilicados/ulcerados y localizados en el corpus o la región cardiofundica (figura 1). Las biopsias con pinza estándar, jumbo o biopsia sobre biopsia son de utilidad limitada; en consecuencia, se han desarrollado técnicas innovadoras como la biopsia endoscópica asistida con incisión de la mucosa (8) o retracción-ligadura-destechamiento-biopsia (9) y ésta además con un efecto terapéutico. El ultrasonido endoscópico (USE) es para muchos el método ideal, define el tamaño, movilidad, extensión, ecogenicidad y capa de origen (comúnmente la 4^a) y tiene pocas complicaciones. El tamaño >4 cm, bordes extraluminales irregulares, focos ecogénicos y espacios quísticos sugieren malignidad; con 3 signos presentes la sensibilidad es de 80-90%. La precisión diagnóstica de la biopsia ecoguiada por aspiración con aguja (EUS-FNA) es 80-85%, un poco inferior con trucut (EUS-Core Biopsy), es operador-dependiente y el espécimen puede ser insuficiente para el recuento de mitosis (4, 5, 10). Una revisión sistemática de 2014 cuestiona la evidencia de su valor diagnóstico (11). En el caso de lesiones >2 cm, la ESGE recomienda biopsia escisional laparoscópica o quirúrgica y EUS-FNA en caso de riesgo quirúrgico alto, GIST esofágico, del cardias o irresecables (12).

TRATAMIENTO

Es multidisciplinario y multimodal. La única opción curativa es la resección. Lesiones <2 cm asintomáticas pueden vigilarse con USE anual. Lesiones >2 cm deben ser removidas. En el recto, USE y biopsia escisional a todos. El tipo de cirugía depende del órgano, tamaño, localización, estado clínico y la decisión del enfermo; debe tener como estándar la resección completa evitando en lo posible resecciones multiviscerales y alta morbilidad; la linfadenectomía y márgenes libres amplios son innecesarios. Los objetivos de la resección con cirugía abierta son la resección completa (R0), mantener intacta

su seudocápsula, exploración, detección de metástasis y sólo imperativamente resección extensa y en bloque. De la cirugía laparoscópica, resección de todos los GIST no gástricos, considera el manejo de márgenes microscópicos para cada paciente, aceptable con R0 factible y debe cumplir con criterios oncoquirúrgicos. En GIST localizado, el tratamiento estándar es su resección completa (R0, o R1 en lesiones de bajo riesgo). En lesiones <8 cm, es adecuada la resección laparoscópica en cuña en GIST gástricos y segmentaria en el intestino delgado; en lesiones mayores, con cirugía abierta, gastrectomía distal, total, resección intestinal y resección en bloque en lesiones del omento o mesenterio (4, 5, 13, 14). En casos selectos, las metástasis pueden ser removidas con cirugía. En GIST gástricos pequeños (1-3 cm) se ha demostrado la factibilidad de su resección endoscópica con disección de la submucosa, túnel submucoso o resección transmural pura o híbrida (LECS) (13, 14). Con LECS (Laparoscopic Endoscopic Cooperative Surgery) se ha logrado la resección tumoral con márgenes mínimos; consiste en la resección seromuscular laparoscópica y disección de la mucosa/submucosa endoscópica; así, se puede estandarizar la resección tumoral submucosa independientemente de su localización en el estómago (15).

Terapia adyuvante: posresección de lesiones con riesgo intermedio-alto se inicia mesilato de imatinib 400 mg/día, un inhibidor de la tirosina-kinasa (TKI) con actividad vs. ABL, BCR-ABL, KIT, PDGFRA, PDGFRB y CSF1R. Su estructura emula al ATP, se une competitivamente a sus sitios de unión de la kinasa blanco evitando su fosforilación y la señalización, inhibiendo la proliferación y sobrevivencia celular. En enfermos con GIST avanzado e imatinib la sobrevida es de 35-49%/9 años. La presencia y tipo de mutaciones KIT o PDGFRA predice la respuesta, con mutaciones en el exón 11 hay mejor respuesta/sobrevida y lo contrario ocurre con mutaciones en el exón 9. En tumores cuya resección implica alta morbilidad la terapia neoadyuvante con imatinib es favorable y aumenta la probabilidad de resección con márgenes libres. En enfermedad local irresecable, metastásica o recurrente, imatinib tiene alta probabilidad de respuesta. 10-20% presenta resistencia

primaria definida como progresión o enfermedad inestable después de 6 meses con respuesta clínica inicial (mutación Kit exón 9 o no detectable la mutación de kinasa: GIST salvaje). La resistencia secundaria se define cuando no hay ninguna respuesta inicial durante 6 meses (nuevas mutaciones en KIT o PDGFRA o en kit exón 11). En tales escenarios, se debe escalar a 800 mg/día. Su toxicidad se manifiesta por astenia, náusea, diarrea, dolor abdominal, alteraciones en PFH, neumotoxicidad, leucopenia y hemorragia GI (14, 16). Sunitinib es un TKI oral de 2^a línea activo vs. KIT, PDGFRA, VEGFR (*vascular endothelial growth factor receptor*) con beneficio clínico significativo y sostenido (tiempo medio de progresión 27.3 vs. 6.4 semanas) en caso de resistencia o intolerancia a imatinib (14, 17). Tiene mayor efectividad en mutación primaria kit exón 9. En caso de resistencia a imatinib y sunitinib, los TKI de 2^a generación han mostrado utilidad destacando el Regorafenib, otro TKI con actividad anti KIT, PDGFR y VEGFR. Todos los pacientes deben ser vigilados con TC, RMN o PET en los siguientes 3-5 años.

Figura 1



Tabla 1. Estratificación del riesgo de metástasis (10).

# de mitosis	Tamaño (cm)	Estómago	Yeyuno/íleon	Duodeno	Recto
<5/50 HPF	<2 cm	Nulo	Bajo	Bajo	Bajo
	>2, <5	Bajo	Moderado	Alto	Alto
	>5, <10	Bajo	Moderado	Alto	Alto
>5/50 HPF	<2 cm	Nulo	Alto	NA	Alto
	>2, <5	Moderado	Alto	Alto	Alto
	>5, <10	Alto	Alto	Alto	Alto
<10					

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Søreide K, Sandvik MO, Søreide AJ et al. Global epidemiology of GIST: A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiology* 2016; 40: 39-46.
- Miettinen M, Lasota J. GIST: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol*. 2006; 23:70-83.
- Liegl B, Hornick JL, Corless CL et al. Monoclonal antibody DOG1.1 shows higher sensitivity than KIT in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors, including unusual subtypes. *Am J Surg Pathol* 2009; 33:437–446.
- Iorio, R. A. Sawaya, F. K. Friedenberg. Review article: the biology, diagnosis and management of GIST. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39:1376–1386.
- ESMO. GIST: Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento. *Ann of Oncology* 2014; 25(S3):21–26.
- Jones RL. Practical Aspects of Risk Assessment in GIST. *J Gastrointest Canc* 2014; 45:262-267.
- Chourmouzi D, Sinakos E, Papalavrentios L et al. GIST: a pictorial review. *J Gastrointestin Liver Dis*, 2009; 18:379-383.
- Ihara E, Honda K, Hata Y et al. *Gastrointest Endosc* 2014. Tu1157. DDW abstracts
- Binmoeller FK Janak N. Shah NJ et al. *Gastrointest Endosc* 2013; 77:803-808.
- Akahoshi K, Sumida Y, Matsui N et al. Preoperative diagnosis of GIST by EUS-guided fine needle aspiration. *World J Gastroenterol* 2007; 13:2077-82.
- Beshir AM, Alawamy M, Wells MM et al. GIST: a Systematic Review of Diagnostic Yield and Complication Rates of Endoscopic Ultrasound Fine Needle Biopsy. *Gastroint endosc* 2014; 79:AB423.
- Dumonceau JM, Polkowski M, Larghi A et al. Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: ESGE-Clinical Guideline. *Endoscopy* 2011; 43:897-912.
- Joo KM, Park JJ, Kim H. Endoscopic versus surgical resection of GI stromal tumors in the upper GI tract. *Gastrointest Endosc* 2016; 83:318-26.
- Rammohan A, Sathyanesan J, Rajendran K et al. A gist of gastrointestinal stromal tumors: A review. *World J Gastrointest Oncol* 2013; 15:102-112.
- Hiki N, Yamamoto Y, Fukunaga T, Yamaguchi T, Nunobe S, Tokunaga M, Miki A, Ohyama S, Seto Y. Laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for GIST. *Surg Endosc* 2008; 22:1729-1735.
- Balachandran PV, DeMatteo R. GIST tumors: Who should get imatinib and for how long? *Adv Surg* 2014; 48:165-183.
- Reichardt P, Kang KY, Rutkowski P. Clinical Outcomes of Patients with Advanced GIST: Safety and efficacy in a worldwide treatment-use trial of sunitinib. *Cancer*, 2015; 121:1405-1413.

Colangiocarcinoma

Dr. Miguel Ángel Mercado*

Dr. Adrián Ransom Rodríguez*

Dr. Juan David Hernández Acevedo*

Dr. Jorge Eduardo Flores Vivanco*

*Dirección de Cirugía

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Ciudad de México, México

El colangiocarcinoma es un tumor maligno originado del epitelio biliar aunque también puede proceder de una transdiferenciación de hepatocitos una transdiferenciación de hepatocitos (Imagen 1) (1), se considera poco frecuente al representar sólo 2-3% de las neoplasias del tracto gastrointestinal. Es el proceso maligno más frecuente de las vías biliares y el segundo en frecuencia del sistema hepatobiliar después del hepatocarcinoma, representando un 10-15%. Su incidencia es cada vez mayor, principalmente en Asia del Este, donde existe mayor prevalencia de hepatolitiasis y fasciolasis hepática (2, 3). De acuerdo con su localización, el colangiocarcinoma se clasifica como intrahepático, perihilar y/o distal (3).

EPIDEMIOLOGÍA

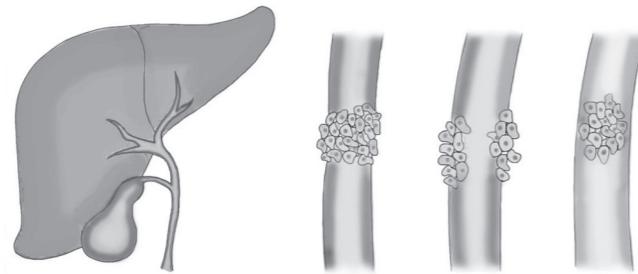
Su prevalencia en general es mayor en varones, sin embargo, en hispanos es más frecuente entre las mujeres (1.5 vs. 0.9 por cada 100,000) (4). En orden descendente en frecuencia de neoplasias de la vía biliar primarias se encuentran los tumores hiliares (50-67%), distales (27-42%) y finalmente los

intrahepáticos (6-8%). Su mayor incidencia está registrada en Tailandia (>80 por cada 100,000 personas) y es mucho menor en países occidentales. La edad media de presentación es a los 50 años, siendo más tarde en países occidentales (65 años) (5, 6).

ETIOLOGÍA

La mayoría de los colangiocarcinomas se genera en un contexto esporádico (60%), sólo 20-30% de los casos presentan factores de riesgo asociados (7). Entre las causas predisponentes más importantes se encuentran la colangitis esclerosante primaria (CEP), hepatolitiasis, infección crónica por VHB y VHC y quistes de colédoco, especialmente en enfermedad de Caroli. Otros causas relacionadas, aunque de menor importancia, son la edad avanzada, sexo masculino, enfermedad intestinal inflamatoria, pancreatitis crónica, parasitosis hepática (*Opisthorchis viverrin* y *Clonorchis sinensis*), asbestosis, nitrosaminas, isoniacida y contraceptivos orales y tabaquismo en pacientes con CEP (2, 8, 9).

Imagen 1. Proliferación del colangiocarcinoma



PATOGENESIS

La inflamación biliar crónica es un factor importante que contribuye a colangiocarcinogénesis, probablemente a través de alteraciones genéticas y epigenéticas que ocasionan un desbalance de oncogenes y genes supresores tumorales. En un estudio reciente, Kongpetch et al. demostraron una serie de mutaciones genéticas altamente recurrentes (TP53, KRAS, SMAD4, BRAF, MLL3, ARID1A, PBRM1 y BAP1) conocidas por estar implicadas en el control del ciclo celular, vías de señalización celular y dinámica de la cromatina (10). La IL-6 es una interleucina proinflamatoria que puede ser sintetizada por las células de colangiocarcinoma por un mecanismo de autoestimulación del receptor de IL-6, lo que origina la activación de las vías JAK/STAT3, p38, MAPK, ERK1/2 y PI3K/Akt, todas ellas asociadas con el proceso de carcinogénesis (3, 10).

CLASIFICACIÓN

El colangiocarcinoma perihilar se tipifica utilizando la clasificación de Bismuth-Corlette que incluye cuatro tipos (tabla 1). Macroscópicamente, se dividen con base en el patrón de crecimiento en formadores de masa (intrahepáticos), periductal infiltrante (extrahepáticos) o papilar intraductal (11). La estirpe histológica más frecuente es el adenocarcinoma en 90% de las ocasiones, mostrando estructuras tubulares y/o papilares y estroma fibroso como hallazgos microscópicos (5, 12).

Tabla 1. Clasificación de Bismuth-Corlette de colangiocarcinoma perihilar

Tipo	Localización anatómica
I	Conducto hepático común distal a la confluencia biliar
II	Involucra la confluencia biliar
IIIa	Confluencia biliar y con ducto hepático derecho
IIIb	Confluencia biliar y conducto hepático izquierdo
IV	Extensión a la bifurcación del conducto hepático izquierdo y derecho o multifocal

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico debe sospecharse inicialmente con la presentación clínica en un paciente con factores de riesgo y debe corroborarse con estudios de imagen y/o métodos invasivos, apoyándose con estudios bioquímicos.

Presentación clínica

El cuadro clínico en etapas tempranas es inespecífico, pero cuando son sintomáticos suelen cursar con dolor en hipocondrio derecho, pérdida de peso, anorexia, diaforesis e ictericia. La presentación habitual en colangiocarcinomas confinados a la vía biliar extrahepática es con ictericia y patrón colestásico en las enzimas hepáticas, ocasionalmente desarrollan colangitis secundaria al proceso obstructivo (2).

Diagnóstico imagenológico

Los estudios radiológicos son necesarios para valorar la extensión loco-regional, metástasis a distancia y el estadio de la enfermedad. Para diferenciar un colangiocarcinoma intrahepático de un carcinoma hepatocelular puede utilizarse una tomografía computarizada (TC) dinámica o una resonancia magnética (RMN), ambas son capaces de detectar tumores > 2 cm. La presentación típica en TC es una masa hepática hipodensa en la fase no contrastada con márgenes irregulares y realce del reborde periférico en fase arterial. Además, puede detectar involucro arterial o de la vena portal en 93% de los casos, por lo cual es particularmente útil como estudio preoperatorio

(13, 14). En cambio, en una RMN se encontrarán imágenes hipointensas en T1 e hipointensas en T2 con hipointensidad central, que suelen corresponder a áreas de fibrosis.

La colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) es el estudio imangenológico de elección en la evaluación del tumor perihiliar primario con una sensibilidad de 95%. El uso de tomografía por emisión de positrones (PET) se reserva para casos dudosos o para colangiocarcinomas intrahepáticos >1 cm y <2 cm (especificidad 95-100% y 94-100% para metástasis distales). Sin embargo, su sensibilidad y especificidad es menor para identificar tumores perihiliares (69% y 67%), así como para detectar afectación ganglionar (13-38%). La colangiografía permite visualizar el árbol biliar, pero al ser un método invasivo no suele utilizarse como procedimiento inicial, salvo en ciertas excepciones (15, 16).

Técnica endoscópica

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) es un estudio de gran utilidad para la detección de colangiocarcinomas perihiliares y distales, cuenta con la ventaja de ser un estudio diagnóstico y terapéutico. Permite la colocación de endoprótesis (*stents*) en la vía biliar en casos obstructivos y realizar cepillados del epitelio biliar para su análisis citológico. Aunque el diagnóstico por este medio puede tener alta especificidad (61-100%), la sensibilidad es muy baja (9-24%) (17). Por lo anterior, se recomienda el uso concomitante de hibridación fluorescente *in situ* (FISH, por sus siglas en inglés) para incrementar la sensibilidad citológica al detectar aneuploidías en las células epiteliales (18, 19).

Marcadores tumorales

Los marcadores tumorales son inespecíficos, pero pueden tener valor diagnóstico. Entre éstos se incluyen el antígeno carbohidratado (CA 19-9) y el antígeno carcinoembrionario (ACE). La elevación sérica de CA 19-9 por más de 63 U/L del basal tiene una sensibilidad de 90% (20). Sin embargo, debe recordarse que este marcador puede incrementarse también en presencia de procesos infecciosos, inflamatorios o en presencia de otros tumores, por lo cual sólo deben considerarse como medidas diagnósticas com-

plementarias. Los pacientes con colangiocarcinoma irresecable tienen típicamente un CA 19-9 más elevado en comparación con pacientes con enfermedad en estadios resecables. Algunos estudios determinaron que los niveles preoperatorios de CA 19-9 mayores de 100 U/ml se asociaron con una peor supervivencia libre de enfermedad después de la resección quirúrgica (21).

La Angiopoyetina-2 es un nuevo marcador tumoral. Es secretado por la vasculatura del tumor, se ha reportado que concentraciones elevadas de éste son predictores de colangiocarcinoma. Sin embargo, se necesitan más estudios para validar los resultados (22, 23).

ESTADIAJE Y PRONÓSTICO

Es importante realizar una estadificación adecuada, ya que de ello dependerá el tratamiento y, por tanto, el pronóstico. De acuerdo con las nuevas guías europeas, los estudios de elección para valorar la resecabilidad y presencia de metástasis intra y/o extrahepáticos, así como de invasión portal y arterial son la TC y la RMN (A1), mediante el sistema TNM (24).

COLANGIOPRISTINOMA INTRAHEPÁTICO

El número de tumores y su diferenciación, la metástasis a ganglios linfáticos y la invasión vascular son factores pronósticos independientes para el colangiocarcinoma intrahepático. El tamaño del tumor como factor pronóstico ha sido controversial. Sin embargo, en estudios recientes se ha asociado un mayor tamaño con un peor pronóstico (25).

Diversos sistemas de estadaje se han propuesto para colangiocarcinoma intrahepático. En la séptima y más reciente edición del American Joint Cancer Committee/Union Internationale Contre le Cancer (AJCC/UICC) se revisó el sistema de clasificación del TNM para el colangiocarcinoma intrahepático, en donde excluyeron el tamaño tumoral como factor pronóstico independiente de la supervivencia. Sin embargo, este sistema está limitado en su valor preoperatorio, ya que requiere un diagnóstico histológico del tumor tanto en etapas *in situ* como en T4 (2, 26).

Tabla 2. TNM y AJCC/UICC sistema de estadaje para colangiocarcinoma perihiliar (2)

AJCC/UICC Estadio	Tumor	Nódulo	Metástasis
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a-b	N0	M0
IIIa	T3	N0	M0
IIIb	T1-3	N1	M0
IVa	T4	N0-1	M0
IVb	Cualquier T	N2	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

COLANGIOPRISTINOMA PERIHILIAR

Para el colangiocarcinoma perihiliar, las metástasis a ganglios linfáticos, diferenciación tumoral, invasión perineural, márgenes quirúrgicos y niveles de bilirrubina se han identificado como factores pronósticos independientes (2). Algunos estudios sugieren también el estado funcional, las comorbilidades y las concentraciones séricas de albúmina como factores pronósticos (27).

Actualmente existen dos grandes sistemas de estadaje para colangiocarcinoma perihiliar, The Memorial Sloan-Kettering Cancer System (MSKCC) y el sistema de estadificación de la séptima edición del AJCC/UICC, aunque este último es el más utilizado (tabla 2) (2, 26). En un estudio retrospectivo reciente, Ebata et al. evaluaron el sistema modificado del TNM por el AJCC/UICC, encontraron que la supervivencia de los tumores T3 y T4 no fueron significativamente diferentes con respecto del TNM original y que la supervivencia de los pacientes en estadio III y IV fue similar (2, 28).

COLANGIOPRISTINOMA DISTAL

Para el colangiocarcinoma distal, los factores pronósticos independientes son la profundidad de la invasión tumoral, la metástasis en los ganglios linfáticos, la invasión vascular microscópica, la invasión en el páncreas, los márgenes de resección quirúrgica y la invasión perineural. En la actualidad, el único sistema de estadificación disponible para estos tipos de tumor TNM avalado por la séptima edición de la AJCC/UICC (2).

TRATAMIENTO

El tratamiento del colangiocarcinoma se basa en la posibilidad de resecabilidad o no del tumor; el único tratamiento potencialmente curativo es la resección quirúrgica completa, aunque infortunadamente 70 a 90% de ellos cursa con enfermedad irresecable al momento del diagnóstico (31).

VÍAS BILIARES EXTRAHEPÁTICAS

Tumores resecables

La resección quirúrgica es la única estrategia terapéutica curativa en el colangiocarcinoma y es la más aceptada por las guías

terapéuticas, el tipo de resección quirúrgica a emplear dependerá de la localización. Los criterios determinantes de resecabilidad más importantes son la invasión portal o de la arteria hepática, así como la volumetría del hígado residual, metástasis intrahepática o a distancia, así como la presencia de invasión a ganglios linfáticos (24-31).

La resección R0 o resección curativa con márgenes libres es el objetivo final y se asocia con mayores tasas de supervivencia y menores tasas de recurrencia (9). Independientemente de la técnica terapéutica elegida, se debe confirmar el estatus de resección R0 (31).

Tratamiento quirúrgico de colangiocarcinoma de la vía extrahepática

Éste dependerá de la localización del tumor dentro de la vía biliar extrahepática.

1. Tumor hilar (Klatskin): la técnica recomendada es la realización de una hepatectomía extendida con resección del segmento caudado, asociado o no a una extensión con hepatectomía derecha o izquierda dependiendo de la extensión del tumor, resección biliar, linfadenectomía hilar hasta el tronco celíaco y reconstrucción con hepatoyeyuno anastomosis. La técnica no-touch lleva la resección en bloque del hilio hepático sin manipulación del tumor (32). La indicación de trasplante hepático en pacientes con tumor de Klatskin se basa en el protocolo utilizado en la Clínica Mayo, éste incluye dimensión radial del tumor <3 cm, ausencia de metástasis intra y extrahepáticas, sin radiación abdominal previa, sin biopsia transperitoneal del tumor y sin intento previo de resección de las vías biliares. El esquema de tratamiento incluye la quimio-radioterapia e inmunosupresión previo al trasplante con dos dosis de radioterapia externa con 4500cGy en un intervalo de 15 días, durante este paso se agrega al tratamiento 5-fluorouracilo en infusión venosa, posteriormente se indica braquiterapia a 1 cm del tumor y se agrega al esquema Capecitabina. Después de la braquiterapia, ésta se divide en dos dosis cada 2-3 semanas hasta el trasplante; la inmunoterapia se realiza con prednisona, micofenolato y tacrolimus. En este protocolo se observaron

mejores resultados en la sobrevida de los pacientes con 90% a 5 años (33).

2. Tumor del tercio medio del colédoco: se realiza la extirpación del segmento afectado hasta conseguir bordes negativos y reconstrucción con hepatoyeyuno anastomosis, la linfadenectomía no es necesaria (32).

3. Tumor del colédoco distal: el tratamiento quirúrgico es similar al de un ampuloma de Vater y corresponde a una pancreato-duodenectomía (30, 32).

DRENAJE DE LA VÍA BILIAR

Debido a que este tipo de tumores se asocia con colestasis al momento del diagnóstico, se debe realizar drenaje de la vía biliar preoperatoriamente, se prefiere el drenaje por CPRE con la colocación de endoprótesis. Las complicaciones incluyen pancreatitis aguda, perforación duodenal, obstrucción y migración del catéter, siendo el más importante la colangitis aguda. La colangiografía transparietohepática (CTPH) muestra una incidencia menor de colangitis preoperatoria, pero se asocia con un mayor riesgo de hemorragia, migración del catéter y diseminación del tumor en el trayecto de éste hasta en 5%; se ha observado mayor riesgo de complicaciones postquirúrgicas principalmente infecciosas en los pacientes que se someten a este tipo de procedimientos (32).

Embolización portal preoperatoria

Su objetivo es aumentar el volumen hepático remanente en aquellos casos que el volumen se considere insuficiente en la volumetría, por lo que disminuye el riesgo de falla hepática tras la cirugía (35).

Vías biliares intrahepáticos

El tratamiento de este tipo de tumores se realiza similar al de un tumor hepático y los criterios de irresecabilidad son similares a los de la vía biliar extrahepática.

Resección quirúrgica

Es el único tratamiento que ha mostrado posibilidad de cura en este tipo de tumores, pero tiene un pobre pronóstico en la sobrevida de 40-50% a 3 años. La decisión de efec-

tuar una hepatectomía derecha o izquierda está determinada por la invasión a la vía biliar, se debe realizar una volumetría hepática para estimar la función hepática residual. En caso de que el remanente hepático sea insuficiente, estará indicado el trasplante hepático a pesar de presentar alto índice de recidivas (34).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fan B, Malato Y, Calvisi DF, Naqvi S, Razumilava N, Ribback S et al. Cholangiocarcinomas can originate from hepatocytes in mice. *J Clin Invest* 2012; 122:2911-2915.
2. Bergquist A, Von Seth E. Epidemiology of Cholangiocarcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015 Apr; 29(2):221-32.
3. Ghouri YA, Mian I, Blechacz B. Cancer review: Cholangiocarcinoma. *J Carcinog*. 2015; 14:1. doi:10.4103/1477-3163.151940.
4. International classification of diseases for oncology (ICD-O). In: Organisation GSWH; 2000.
5. Burgos San Juan L. Colangiocarcinoma: Actualización, diagnóstico y terapia. *Rev Med Chil*. 2008; 136(2):240-248. doi:10.4067/S0034-98872008000200015.
6. Bragazzi MC, Carpino G, Venere R, Semeraro R, Gentile R et al. Cholangiocarcinoma: epidemiology and risk factors. *Translational Gastrointestinal Cancer* 2012; 1:21-32.
7. Plentz RR, Malek NP. Clinical Presentation, Risk Factors and staging systems of Cholangiocarcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015 Apr; 29(2):245-52. doi: 10.1016/j.bpg.2015.02.001.
8. Lee CH, Chang CJ, Lin YJ, Yeh CN, Chen MF, Hsieh SY. Viral hepatitis associated intrahepatic cholangiocarcinoma shares common disease processes with hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2009; 100:1765-1770.
9. Olnes MJ, Erlich R. A review and update on cholangiocarcinoma. *Oncology*. 2004; 66(3):167-179. doi:10.1159/000077991.
10. Kongpetch S, Jusakul A, Ong CK et al. Pathogenesis of cholangiocarcinoma: From genetics to signalling pathways. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015; 29(2):233-244. doi:10.1016/j.bpg.2015.02.002.
11. DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg*. 2007; 245(5):755-762. doi:10.1097/01.sla.0000251366.62632.d3.
12. Hirohashi K, Uenishi T, Kubo S et al. Macroscopic types of intrahepatic cholangiocarcinoma: clinicopathologic features and surgical outcomes. *Hepatogastroenterology*; 49(44):326-329.
13. Valls C, Guma A, Puig I, Sanchez A, Andia E, Serrano T et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: CT evaluation. *Abdom Imaging* 2000; 25: 490-496.
14. Lee HY, Kim SH, Lee JM, Kim S-W, Jang J-Y, Han JK et al. Preoperative assessment of resectability of hepatic hilar cholangiocarcinoma: combined CT and cholangiography with revised criteria. *Radiology*. 2006; 239(1):113-21.
15. Blechacz B, Komuta M, Roskams T, Gores GJ. Clinical Diagnosis and Staging of Cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012; 8(9):512-22.
16. Blechacz BR, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Clin Liver Dis*. 2008; 12:131-50. ix.
17. Harewood GC, Baron TH, Stadheim LM, Kipp BR, Sebo TJ, Salomao DR. Prospective, blinded assessment of factors influencing the accuracy of biliary cytology interpretation. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99(8):1464-9.
18. Kipp BR, Stadheim LM, Halling SA, Pochron NL, Harmsen S, Nagorney DM et al. A comparison of routine cytology and fluorescence in situ hybridization for the detection of malignant bile duct strictures. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99(9):1675-81.
19. Halling KC, Kipp BR. Fluorescence in situ hybridization in diagnostic cytology. *Hum Pathol*. 2007; 38(8):1137-44.

20. Levy C, Lymp J, Angulo P, Gores GJ, Larusso N, Lindor KD. The value of serum CA 19-9 in predicting cholangiocarcinomas in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci.* 2005; 50(9):1734-40.
21. Tamandl D, Herberger B, Gruenberger B, Puhalla H, Klinger M, Gruenberger T. Influence of hepatic resection margin on recurrence and survival in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:2787-2794.
22. Metzger J, Negm A a, Plentz RR, Weismüller TJ, Wedemeyer J, Karlsen TH et al. Urine proteomic analysis differentiates cholangiocarcinoma from primary sclerosing cholangitis and other benign biliary disorders. *Gut.* 2013; 62(1):122-30.
23. Voigtlander T, David S, Thamm K, Schlu J, Metzger J, Manns MP et al. Angiopoietin-2 and biliary diseases: Elevated serum, but not bile levels are associated with cholangiocarcinoma. *PLoS One.* 2014; 9(5).
24. Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, Llovet JM, Park JW, Patel T et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* European Association for the Study of the Liver; 2014; 60(6):1268-89.
25. Spolverato G, Ejaz A, Kim Y et al. Tumor Size Predicts Vascular Invasion and Histologic Grade Among Patients Undergoing Resection of Intrahepatic Cholangiocarcinoma. 2014;1284-1291. doi:10.1007/s11605-014-2533-1.
26. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer : the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. 2010;1471-1474. doi:10.1245/s10434-010-0985-4.
27. Heimbach JK, Gores GJ, Haddock MG et al. Predictors of Disease Recurrence Following Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Liver Transplantation for Unresectable Perihilar Cholangiocarcinoma. 2006; 82(12):1703-1707. doi:10.1097/01.tp.0000253551.43583.d1.
28. Ebata T, Kosuge T, Hirano S et al. Proposal to modify the International Union Against Cancer staging system for perihilar cholangiocarcinomas. 2014;79-88. doi:10.1002/bjs.9379.
29. Kang BK, Jung BK, Lee YS, Hwang IK, Lim H, Cho J et al. A case of *Fasciola hepatica* infection mimicking cholangiocarcinoma and ITS-1 sequencing of the worm. *Korean J Parasitol.* 2014; 52(2):193-6.
30. Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Lancet.* 2014; 383(9935):2168-2179. doi:10.1016/S0140-6736(13)61903-0.
31. Cai Y, Cheng N, Ye H, Li F, Song P, Tang W. The current management of cholangiocarcinoma: A comparison of current guidelines. *Biosci Trends.* 2016; 10(2):92-102. doi:10.5582/bst.2016.01048.
32. Molina V, Sampson J, Ferrer J et al. Klatskin tumor: Diagnosis, preoperative evaluation and surgical considerations. *Cir Esp.* 2015; 93(9):552-560. doi:10.1016/j.ciresp.2015.07.003.
33. Clavien PA. Is there a place for Liver Transplantation for "non HCC" tumors? *J Hepatol.* 2007; 47(4):454-455. doi:10.1016/j.jhep.2007.07.002.
34. Cidon EU. Resectable Cholangiocarcinoma : Reviewing the Role of Adjuvant Strategies. 2016; (Table 2):43-48. doi:10.4137/CMO.S32821.TYPE.
35. Higuchi R, Yamamoto M. Indications for portal vein embolization in perihilar cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014; 21:542-9.

El impacto de la obesidad en las enfermedades neoplásicas del aparato digestivo

Dr. Raúl Bernal Reyes

Sociedad Española de Beneficencia
Pachuca, Hidalgo

La obesidad es una enfermedad crónica de origen multifactorial que se caracteriza por una acumulación excesiva de grasa corporal y que conlleva un incremento del riesgo de graves enfermedades y muerte prematura, su letalidad depende de varios factores, en gran medida de la edad del sujeto, de la edad en la que se inició el sobrepeso, el género, el grado de la actividad física que se desarrolla alguna condición genética y por supuesto de otras enfermedades asociadas; pero sobre todo, depende de un factor determinante: la distribución corporal de la propia grasa, pues no es lo mismo tener una obesidad de tipo periférica donde la grasa se acumula de forma homogénea en todo el tejido celular subcutáneo, que tener una obesidad androide con una distribución de la grasa preferentemente en la zona central del cuerpo, en la cual se concentra el acúmulo de grasa en vísceras y epiplón, pues se ha observado que es precisamente este tipo de obesidad la central, androide o también llamada visceral, la que se caracteriza por tener un comportamiento mucho más nocivo, asociado con múltiples y graves enfermedades entre las que destacan la diabetes (DM), la hipertensión arterial (HTA), las dislipidemias y el hígado graso no alcohólico (HGNA), esto es el llamado síndrome metabólico (SM) (1).

Dos muy malos hábitos altamente prevalentes en las llamadas sociedades modernas y que rápidamente se han popularizado en el resto del mundo son preocupantes; me refiero a la mala alimentación a base de las llamadas comidas rápidas que de forma característica contienen exceso de grasas sa-

turadas y carbohidratos procesados y que frecuentemente se acompañan de bebidas procesadas habitualmente con fructosa, todo lo cual representan un alto contenido calórico, muy superior a lo que requiere una persona normal; y por otra parte, un sedentarismo extremo promovido por el uso excesivo de vehículos automotores y prácticas nocivas como pasar largas horas frente a un televisor o computadora y cada vez menos tiempo dedicado al ejercicio físico; el resultado de estos malos hábitos es la aparición de una verdadera epidemia de obesidad a nivel mundial; este fenómeno se ha venido observando de manera creciente y muy preocupante desde hace 3 décadas; al mismo tiempo, se ha incrementado la morbilidad con otros padecimientos asociados con la obesidad, como son los ya mencionados: DM, HTA, dislipidemias e HGNA, todas las cuales conforman el síndrome metabólico.

En la actualidad, la obesidad y sus padecimientos asociados (SM) son la principal causa de muerte a nivel mundial (2). De particular interés es señalar que muchas de las defunciones asociadas con la obesidad y el SM se deben a neoplasias malignas a diferentes niveles, entre las que se cuentan, por supuesto, algunas originadas en el aparato digestivo.

De acuerdo con cifras de la OMS en 2014, más de 1,900 millones de adultos de 18 o más años tenían sobrepeso, de los cuales, más de 600 millones eran obesos (3). En Estados Unidos, el porcentaje de adultos obe-

sos se duplicó de 1960 a 2004 y en la actualidad se calcula que la obesidad afecta a 32% de su población total (4).

En México el problema es aún mayor, para el año 2012 la *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición* reveló que aproximadamente 70% de los adultos y 34% de los escolares tenían sobrepeso u obesidad y a partir del año 2011, se dice que ya ocupamos el 1^{er} lugar mundial en obesidad infantil (5).

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología del cáncer en pacientes con obesidad es muy compleja y aún guarda muchas interrogantes; sin embargo, sabemos que el tejido adiposo es mucho más que un almacén de energía, se le atribuyen otras interesantes y complejas funciones, entre las que destacan la inmunológica y la metabólica; es por eso que más allá de ser un inconveniente estético, el exceso de tejido adiposo desempeña un papel relevante en el desarrollo de múltiples enfermedades, particularmente cuando su distribución es central, pues se ha observado que la grasa visceral, a diferencia de la grasa periférica del tejido celular subcutáneo, posee mayores concentraciones y mayor actividad de diversos agentes pro-inflamatorios como: TNF-α, IL-6 e IL-8, que son liberados a la circulación; además, este tejido es rico en macrófagos que también contribuyen con la secreción de agentes proinflamatorios y por si fuera poco, la glucosa y la grasa aumentan el estrés oxidativo, todo lo anterior favorece un *estado inflamatorio sistémico*, resistencia a la insulina y efectos procoagulantes, a partir de los cuales se desarrollan muchas de las enfermedades relacionadas con la obesidad y el llamado síndrome metabólico (SM) (6,7).

Este estado inflamatorio sistémico favorece la estimulación de factores procancerígenos de algunos grupos celulares y también altera la respuesta inmunológica natural hacia diferentes agentes promotores de neoplasias (7).

Varios reportes epidemiológicos de diferentes autores y países han asociado un riesgo mayor de neoplasias en diferentes órganos en los pacientes con sobrepeso y obesidad; los órganos más afectados son esófago, páncreas, colon/recto, endometrio, riñón e hígado.

The World Cancer Research Fund considera que 28% de los casos de cáncer de vesícula, 35% de páncreas y 35% de esófago se deben a la obesidad (8); además, se estima que la mortalidad por cáncer está aumentada en hombres obesos en 14% y en mujeres obesas hasta en 20% (9).

Como ya se ha mencionado, el aparato digestivo es uno de los más expuestos a las neoplasias malignas relacionadas con el sobrepeso y la obesidad y los órganos más afectados son: esófago, hígado, vesícula, colon y páncreas y en menor proporción el estómago.

ESÓFAGO

Hasta mediados del siglo pasado se aceptaba que el cáncer de esófago no era tan frecuente y que su estirpe histológica más común era el de tipo epidermoide, esto es, el que corresponde de forma característica al epitelio plano, estratificado no queratinizado que recubre su mucosa; sin embargo, a partir de los años 60 se observó que cada vez ocurrían más casos de adenocarcinoma del tercio distal del esófago y los de tipo epidermoide se fueron haciendo proporcionalmente menos frecuentes; a la par de éste fenómeno se observó también que los índices de obesidad y la prevalencia de Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE) aumentaban en forma paralela en la población general; y precisamente ambas condiciones, sabemos ahora, se han asociado de forma directa con el cáncer de esófago; sin ninguna duda, hoy en día se acepta que obesidad y ERGE son factores de riesgo tanto para el desarrollo de esófago de Barrett como de adenocarcinoma de esófago (10,11,12). Si bien las cifras pueden variar de una población a otra y de un autor a otro, el riesgo (OR) de adenocarcinoma de esófago en obesos puede ser del orden de 16.2; el estimado para el adenocarcinoma del cardias el OR es de 4.3 y para carcinoma escamoso no se encontró riesgo aumentado en obesos (13).

Las causas de este riesgo mayor entre personas con sobrepeso y obesidad no son del todo conocidas, sin embargo, es de suponer que el ya citado estado inflamatorio sistémico y el aumento constante de citocinas proinflamatorias que caracteriza a estos pa-

cientes son los promotores del desarrollo de neoplasias a diferentes niveles, incluyendo por supuesto el esófago (14).

ESTÓMAGO

Los reportes de una probable asociación entre obesidad y adenocarcinoma gástrico son inconsistentes, quienes la apoyan reportan un OR = 1.22 a 1.5, con la peculiaridad de que a mayor índice de masa corporal (IMC) corresponde un mayor riesgo (15); otros autores, por lo contrario, no han observado tal asociación (12) y ponen en duda una posible relación causal; este tumor debe diferenciarse del adenocarcinoma del cardias, el cual sí tiene una clara asociación con el sobrepeso, la obesidad y con la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Al parecer, el riesgo de cáncer gástrico asociado con obesidad no es generalizado y todo indica que afecta en menor grado a la población asiática y a las mujeres (16).

PÁNCREAS

El cáncer de páncreas es la séptima causa de muerte por cáncer a nivel mundial y todo parece indicar que el número de casos va en aumento (17); desde hace varios años se ha observado que la obesidad no solamente es un factor de riesgo para pancreatitis grave con desenlace fatal, también es un reconocido factor de riesgo para carcinoma pancreático, y al igual que con otros tipos de cáncer, la obesidad de tipo central o visceral es la que se manifiesta con un riesgo mayor del orden de OR=1.58 ($p<0.0001$) con predominio en el sexo femenino; entre los principales factores condicionantes de la evolución hacia la malignidad se han mencionado: sedentarismo, dietas hipercalóricas a base de grasas y carbohidratos y bajas en fibra (18), además de que en estos pacientes la aparición del tumor se presenta a edades más tempranas y su letalidad es mayor que en los no obesos (19); lo cual fue recientemente confirmado en un meta-análisis (20); por otra parte, sabemos que son varios los tipos de cáncer que pueden desarrollarse en el páncreas y respecto de una posible asociación entre la obesidad con un tipo específico de cáncer de páncreas, no hay evidencia suficiente para sustentarlo (21).

HÍGADO

A nivel hepático, la obesidad se manifiesta de forma característica por el hígado graso no alcohólico que es un componente más del SM; esta es la enfermedad hepática más frecuente a nivel mundial y se estima que en la actualidad afecta a un tercio de la población total; se trata de un padecimiento que puede de ser evolutivo y va de la simple esteatosis a la esteato hepatitis no alcohólica (EHNA), donde ya hay además un componente inflamatorio y degenerativo, de ahí puede evolucionar a cirrosis hepática cuando se dispara la producción de fibrina y finalmente puede llegar al hepatocarcinoma (HC).

Algunos autores consideran que éste es el cáncer del aparato digestivo que con mayor frecuencia se asocia con obesidad, lo cual puede explicarse por el creciente número de casos de HGNA y de otras patologías como la HTA y la cardiopatía ateroesclerosa, que son frecuentes en el paciente obeso y adicionalmente contribuyen de manera significativa a una mayor morbi-mortalidad (22).

En una reciente revisión sistemática que incluyó a más de 7 millones de personas, se confirmó la franca asociación entre obesidad y HC con un RR de 1.4 – 4.1 (23). Un dato determinante es la edad de inicio de la obesidad, porque cuando ésta aparece entre los 20 y los 40 años de edad, el riesgo de HC es considerable (OR 2.6; IC 95% 1.4 – 4.4) y es aún mayor en mujeres que en hombres (24); una peculiaridad de los pacientes con HGNA es que entre 12 y 42% de los pacientes que tienen EHNA y obesidad o DM pueden desarrollar HC sin haber presentado CH previa, lo cual sugiere que la obesidad por sí sola y el estado inflamatorio sistémico que la acompaña por sí solas tienen el potencial de inducir la aparición de la neoplasia, aun en ausencia de fibrosis; este hecho es significativo porque la ausencia de cirrosis reduce las posibilidades de sospechar razonablemente la presencia del hepatocarcinoma, lo que sin duda dificulta el diagnóstico oportuno (25).

La incidencia de casos de HC a nivel mundial se ha reportado entre medio y un millón de nuevos casos al año y el número de ellos relacionados con EHNA es cada vez mayor (26).

Desde el punto de vista epidemiológico, se prevé un interesante cambio en los próximos años, debido a que las vacunas y los novedosos y efectivos tratamientos antivirales están disminuyendo gradualmente los casos de cirrosis y HC de etiología viral, se espera que muy pronto el HGNA será el responsable de la mayoría de casos de HC (27) y consecuentemente en pocos años esta enfermedad pasará a ocupar el primer lugar como causa de trasplante hepático.

VESÍCULA

La asociación de obesidad y colelitiasis ha sido ampliamente documentada desde hace ya muchos años, al igual que lo es la asociación de colelitiasis con adenocarcinoma de vesícula; es muy probable que la convergencia de múltiples factores, entre los que destacan la obesidad, la dislipidemia, el HGNA y otros componentes del SM, así como el ya multicitado estado inflamatorio sistémico, que es habitual en estos pacientes, sean los responsables del desarrollo del adenocarcinoma de vesícula en ellos (28).

Son varios los autores que documentan esta asociación entre obesidad y cáncer de vesícula y aunque los números pueden tener algunas variaciones entre los diferentes autores, en términos generales se considera que el riesgo relativo de los pacientes con sobrepeso (IMC 25-30) es de 1.5 y el de los obesos (IMC>30) es de 2; además de que en mujeres con sobrepeso el riesgo es mayor que en hombres (1.59 vs. 1.09) (29).

COLON

El sobrepeso y la obesidad se han asociado con la presencia de adenomas y cáncer predominantemente en colon y en menor proporción en el recto; varios estudios epidemiológicos con grandes series de pacientes así lo han confirmado; uno de los factores relacionados con el desarrollo de neoplasias en el colon es la leptina, la cual es un agente proinflamatorio que se produce en el tejido adiposo, sobre todo en el visceral, y se ha encontrado muy elevado en pacientes con adenomas y cáncer de colon (30).

El riesgo de adenomas colorrectales en personas con IMC <30 es de 2.16 (IC95% 1.13

- 4.14), con predominio en el sexo femenino (31).

Un estudio poblacional norteamericano con más de 500,000 personas que fueron observadas durante 5 años mostró correlación entre un mayor IMC y más riesgo de cáncer de colon pero no de recto, esta observación fue similar tanto en hombres como en mujeres; cuando se conformaron por grupos de edad, se encontró que en las mujeres en particular el cáncer de colon se presentó más frecuentemente en el grupo de 50 a 66 años que en el de 67 a 71 (32). En otro estudio con más de 13,000 personas que fueron seguidas durante 15 años, se conformaron subgrupos de acuerdo con su IMC de 26 a 27.9, de 28 a 29.9 y >30 y se compararon con aquellos con IMC <22; y se pudo observar un riesgo mayor, pero diferenciado de cáncer de colon para cada grupo, así entonces, para el grupo con IMC de 26 a 27.9, el riesgo fue de 2.47 (IC 95% 1.14 - 5.32); para el grupo con IMC de 28 a 29.9 el riesgo fue de 3.72 (IC95% 1.68 - 8.22), y finalmente, para el grupo con IMC >30 el riesgo fue de 2.79 (IC 95% 1.22 - 6.35) (33).

Como ya ha sido mencionado, la distribución de la grasa es otro factor condicionante de riesgo y el cáncer de colon no es la excepción, tal como lo demuestran dos metaanálisis en los cuales se hace evidente que la distribución central de la grasa visceral, medida por circunferencia de la cintura, representa un riesgo mayor para cáncer que el que representa la grasa periférica (34,35); este dato se confirmó en otro trabajo en el cual se contrastaron los resultados de la medición visceral de grasa por TAC y los resultados de colonoscopia en 200 sujetos asintomáticos que se sometieron a un escrutinio para cáncer de colon y se encontró un OR para neoplasias en colon de 4.07 (IC95% 1.01 - 16.43) en quienes tenían una superficie de grasa visceral >136.61cm², comparado con quienes tenían un volumen normal de <67.23cm².

CONCLUSIONES

La obesidad es una condición patológica que se asocia con otras enfermedades letales, como DM, HTA y neoplasias malignas; el riesgo de desarrollar cáncer en los diferen-

tes órganos se incrementa con la obesidad de tipo visceral y la aparición de las otras enfermedades que conforman el Síndrome Metabólico.

La fisiopatología es compleja, se sabe que un papel fundamental lo tienen las citocinas proinflamatorias circulantes que promueven un estado inflamatorio sistémico permanente que induce el desarrollo de displasias y neoplasias. Infortunadamente, varias de estas neoplasias asociadas con la obesidad se desarrollan preferentemente en el aparato digestivo; entre ellas destacan el hepatocarcinoma, el adenocarcinoma de colon, de esófago y de vesícula biliar, y algunas otras en páncreas.

El panorama mundial es preocupante debido a que los casos de obesidad se están incrementando globalmente y con ello el número de casos de cáncer, predominantemente en el aparato digestivo; es por ello que la concientización de los gobiernos y la población en general respecto de este problema es de muy alta prioridad para modificar los malos hábitos de alimentación y el sedentarismo que favorecen el sobrepeso y la obesidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Klein S, Wadden T, Sugerman H, AGA Technical Review on Obesity. *Gastroenterology* 2002; 123:882–932.
2. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000; 404:635–43.
3. OMS, nota descriptiva No.311. Enero 2015 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/OMS>
4. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. *JAMA* 2006; 295:1549–55.
5. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, Romero-Martínez M, Hernández-Ávila M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2012.
6. Schoelson S, Herrero L, Naaz A. Obesity, Inflammation and Insulin Resistance. *Gastroenterology* 2007; 132:2169.
7. Claire L, Donohoe, Naoimh J, O'Farrell, Suzanne L, Doyle and John V, Reynolds. The role of obesity in gastrointestinal cancer: evidence and opinion. *Ther Adv Gastroenterol* 2014; 7(1):38–50.
8. World Cancer Research Fund. Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: A Global Perspective, Second Expert Report. Washington: American Institute for Cancer Research. 2007. http://www.dietandcancerreport.org/expert_report
9. Calle E, Rodriguez C, Walker-Thurmond K and Thun M. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348:1625–1638.
10. Corley D, Kubo A, Levin T, Block G, Habel L, Zhao W et al. Abdominal obesity and body mass index as risk factors for Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2007; 133:34–41.
11. Akiyama T, Yoneda M, Inamori M, Iida H, Endo H, Hosono K et al. Visceral obesity and the risk of Barrett's esophagus in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2009; 9:56.
12. Renéhan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371:569–578.
13. Jesper Lagergren, MD, PhD; Reinhold Bergström, PhD; and Olof Nyren, MD, PhD. Association between Body Mass and Adenocarcinoma of the Esophagus and Gastric Cardia. *Ann Intern Med*. 1999; 130:883–890.
14. Howard Hampel, MD, PhD; Neena S. Abraham, MD, MSc(Epi); and Hashem B. El-Serag, MD, MPH. Meta-Analysis: Obesity and the Risk for Gastroesophageal Reflux Disease and Its Complications. *Ann Intern Med*. 2005; 143:199–211.
15. Yang P, Zhou Y, Chen B et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *Eur. J. Cancer* 2009; 45: 2867–2873.
16. Lin XJ, Wang CP, Liu XD et al. Body mass index and risk of gastric cancer: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2014; 44:783–791.
17. Cancer Research UK. The 10 most common causes of cancer death, world. 2015. <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/worldwide-cancer/mortality#heading-One>
18. Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. Metabolic syndrome and risk of cancer. *Diabetes Care* 2012; 35:2402–2411.
19. Li D, Morris JS, Liu J et al. Body mass index, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *JAMA* 2009; 301:2553.
20. Shi YQ, Yang J, Du P et al. Effect of Body Mass Index in Overall Survival of Pancreatic Cancer. A Meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(14):e3305.
21. Faekins RM. Obesity and metabolic syndrome: pathological effects on the gastrointestinal tract. *Histopathology* 2016; 68(5):630–40.
23. Ester Vanni , Elisabetta Bugianesi. Obesity and Liver Cancer. *Clin Liver Dis* 2014; 18:191–203.
24. Saunders D, Seidel D, Allison M et al. Systematic review: the association between obesity and hepatocellular carcinoma—epidemiological evidence. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31:1051–63.
25. Manal M Hassan, Reham Abdel-Wahab, Ahmed Kaseb, Ahmed Shalaby, Alexandria T Phan, Hashem B El-Serag. Obesity Early in Adulthood Increases Risk but Does Not Affect Outcomes of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2015; 149:119–129.
26. Mazen Noureddin, MDa, Mary E. Rinella, MDb, Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Diabetes, Obesity, and Hepatocellular Carcinoma. *Clin Liver Dis* 2015; 19:361–379.
27. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, Cleries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004; 127:S5–S16.
28. McGlynn KA, Petrik J, London T. Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma an Emphasis on Demographic and Regional Variability. *Clin Liver Dis* 2015; 19:223–28.
29. Borena W, Stocks T, Jonsson H et al. Serum triglycerides and cancer risk in the metabolic syndrome and cancer (Me-Can) collaborative study. *Cancer Causes Control* 2011; 22: 291–299.
30. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisss. *Nat Rev Cancer*. 2004 Aug; 4(8):579–91.
31. Abolhassani M, Aloulou N, Chaumette MT et al. Leptin-receptor-related immune response in colorectal tumors: the role of colonocytes and interleukin-8. *Cancer Res* 2008; 68:9423–32.
32. Sedjo RL, Byers T, Levin TR et al. Change in body size and the risk of colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(3):526–31.
33. Adams KF, Leitzmann MF, Ablanes D et al. Body mass and colorectal cancer risk in the NIH-AARP cohort. *Am J Epidemiol* 2007; 166:36–45.
34. Ford ES. Body mass index and colon cancer in a national sample of adult US men and women. *Am J Epidemiol* 1999; 150:390–6.
35. Moghaddam AA, Woodward M, Huxley R. Obesity and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 31 studies with 70,000 events. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16:2533–47.
36. Larsson SC, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2007; 86:556–65.

Microbiota y cáncer

Dr. Ramón Carmona Sánchez

Médica Arista

San Luis Potosí, San Luis Potosí

INTRODUCCIÓN

El ser humano se encuentra colonizado por una enorme cantidad de microorganismos que conviven en un complejo ecosistema, de cuyo equilibrio depende en gran parte nuestra salud. En la composición de la microbiota gastrointestinal interviene una gran variedad de factores incluyendo la dieta, el ambiente y el fondo genético del huésped (1). En los últimos años ha habido gran interés por entender esta compleja interacción en diferentes enfermedades, pero sabemos relativamente poco acerca de la contribución de la microbiota en el desarrollo del cáncer. Los microorganismos que habitan nuestro cuerpo pueden intervenir en la carcinogénesis por diferentes mecanismos. Es válido pensar que mientras mejor los entendamos e identifiquemos los factores de riesgo asociados, podremos intervenir en la prevención y tratamiento del cáncer. La manipulación de la microbiota podría ser una estrategia útil en el manejo de muchas neoplasias en un futuro cercano.

MICROBIOTA: ¿QUÉ ES Y CUÁL ES SU IMPORTANCIA?

La microbiota es la población completa de microorganismos que coloniza un nicho ecológico determinado e incluye bacterias, hongos, arqueas, virus y parásitos (2). La microbiota intestinal es la comunidad de microorganismos vivos residentes en tubo digestivo y es una de las poblaciones más densamente pobladas (3). El tracto gastrointestinal es el hábitat natural de una gran y diversa población de microorganismos, principalmente bacte-

rias, que se han adaptado para vivir en la superficie mucosa o en la luz intestinal. Aproximadamente 100 trillones de bacterias, virus y hongos residen en el intestino humano y su composición se mantiene estable a lo largo de todo el intestino, aunque su número absoluto y densidad varía considerablemente desde la boca hasta el ano. Este número de microorganismos equivale aproximadamente a 1.5 a 2 kg del peso de un adulto promedio, por lo que ahora sabemos que el cuerpo humano tiene más células bacterianas que células propias (4). El ser humano nace libre de gérmenes, y poco después, diversos microorganismos provenientes de la madre y del ambiente colonizan su cuerpo. A partir de ese momento, diversos factores influyen sobre la composición de la microbiota que una vez establecida en el individuo, cambia relativamente poco a lo largo del tiempo. Existen más de 500 diferentes especies que pueden estar presentes en la microbiota comensal del intestino normal, pero la microbiota humana está dominada por bacterias anaerobias facultativas como lactobacilos, enterococos, estreptococos y enterobacterias, y por anaerobios estrictos incluyendo bacteroides, eubacterias, bifidobacterias, fusobacterias, peptoestreptococos y atropobios. Este gran grupo de bacterias desarrolla un estado de tolerancia simbiótica con el huésped estableciendo una relación mutualista e interdependiente con el cuerpo humano (5). Esta interacción es tal que, en la actualidad, la microbiota intestinal ha pasado de ser un comensal acompañante a considerarse un consorcio funcional que desempeña un importante papel en la conservación de la salud.

Pero la interacción entre el ser humano y los microbios que lo habitan va más allá del nivel celular e implica la coexistencia del material genético propio y ajeno a él. Al conjunto formado por los microorganismos, sus genes y sus metabolitos se le denomina microbioma. El metagenoma es el complejo formado por el material genético del microbioma y del hospedero. Cuando se observa todo este conjunto funcional en perspectiva, es fácil entender por qué el microbioma ha sido considerado como el "órgano olvidado" del ser humano (6), aunque cada vez está más presente en diversos aspectos de la salud y enfermedad.

En las últimas décadas ha habido un interés creciente por el papel de la microbiota en la salud y en la enfermedad. Las principales funciones de la microbiota intestinal se distribuyen en tres categorías: metabólicas, tróficas y de protección. La comunidad microbiana tiene un papel beneficioso en la homeostasis, modulando el sistema inmune, influyendo en el desarrollo y fisiología del huésped, en el desarrollo de órganos y en el metabolismo. Aunque los mecanismos moleculares de las interacciones huésped-microorganismo permanecen en gran parte desconocidos, se han comenzado a identificar las vías de señalización claves de la regulación homeostática entre la microbiota intestinal y su anfitrión (7). La microbiota intestinal actúa como un órgano adicional del cuerpo humano y la evidencia acumulada acerca de sus propiedades pro cancerígenas es cada vez mayor. Pero apenas comenzamos a entender algunos aspectos de esta compleja relación que abre interesantes posibilidades, que van desde la detección de factores de riesgo y marcadores pronósticos, hasta la implementación de estrategias preventivas y terapéuticas a través de la manipulación de la microbiota.

MICROBIOTA Y CÁNCER: EVIDENCIA EPIDEMIOLÓGICA

Es bien sabido que las infecciones crónicas contribuyen a la carcinogénesis y que aproximadamente 20% de todos los cánceres son modulados por agentes infecciosos (8). Muchos patógenos, particularmente virus, son promotores del cáncer a través de mecanismos genéticos bien descritos. Tal es el caso

del virus de la hepatitis B en el hepatocarcinoma o el virus del papiloma humano en el cáncer cérvicouterino. Otros patógenos promueven el desarrollo de cáncer a través del daño epitelial y la inflamación, tal es el caso de *Helicobacter pylori* y del virus de la hepatitis C. Sin embargo, la evidencia reciente sugiere que muchas enfermedades humanas son atribuibles a cambios en el microbioma y el cáncer no es la excepción. Se ha postulado que la microbiota modula la susceptibilidad a diferentes enfermedades malignas a través de diversas vías, incluyendo nutrición, detoxificación, metabolismo, homeostasis hormonal, tolerancia inmune y, especialmente, inflamación. Existen estudios epidemiológicos que apoyan la asociación entre el microbioma humano y el cáncer.

La pérdida dental incrementa 1.3 veces el riesgo de desarrollo de cáncer esofágico (9). Se sabe que la enfermedad periodontal es la principal causa de la pérdida de piezas dentales, hecho reconocido como un marcador de inflamación sistémica y la relación entre inflamación y cáncer ha sido claramente establecida. También se ha encontrado una relación inversa entre la riqueza bacteriana y el desarrollo de displasia esofágica escamosa, destacando el papel potencial de la microbiota en el desarrollo de lesiones premalignas esofágicas (10).

El cáncer gástrico es un modelo de neoplasia asociada con infección bacteriana, pero cada vez surge más evidencia del importante papel que desempeña el microbioma. La infección por *Helicobacter pylori* (*Hp*) genera una fuerte respuesta inmune del huésped que resulta en la inflamación gástrica, la aclorhidria, la atrofia epitelial y la displasia, de tal forma que la infección por esta bacteria incrementa dos veces el riesgo de padecer cáncer gástrico (11). Sin embargo, esto sólo ocurre en una pequeña porción de los sujetos infectados, al parecer porque se requiere la presencia de una microbiota compleja asociada con factores genéticos del propio huésped (12). Así, 90% de los linfomas de bajo grado tipo MALT parece ser promovido por *Hp*, y la erradicación de la bacteria lleva a la regresión del linfoma en 60-80% de los casos (13). En forma interesante, la regresión de linfomas en casos tratados con antibióticos, pero no infectados por *Hp*, abre

la posibilidad de que otras bacterias puedan contribuir al desarrollo de estas lesiones (14).

El cáncer de vesícula biliar se ha asociado a la infección por *Salmonella typhi*. Un meta análisis de 17 estudios encontró que el riesgo de presentar esta neoplasia se incrementó más de 4 veces en presencia de la infección (15). Existen estudios que han demostrado una asociación positiva entre el cáncer pancreático y la enfermedad periodontal, lo que apunta a la posible contribución de microbioma oral en esta enfermedad letal (16).

Se han informado múltiples cambios en la composición de la microbiota intestinal de pacientes con cáncer colorrectal, sugiriendo el papel principal de la disbiosis en esta neoplasia. Algunas de las especies bacterianas han sido identificadas como sospechosas de ejercer un papel fundamental en la carcinogénesis del colon, tales como *Streptococcus bovis*, *Helicobacter pylori*, *Bacteroides fragilis*, *Enterococcus faecalis*, *Clostridium septicum*, *Fusobacterium spp* y *Escherichia coli* (17). Diversos estudios han comparado el microbioma fecal de pacientes con carcinoma colorrectal y controles con resultados inconsistentes (18). En general, se ha encontrado que la diversidad bacteriana es similar o discretamente reducida en los casos, pero también se ha demostrado una alta prevalencia y niveles de *Fusobacterium* y *Porphyromonas*, así como bajos niveles de *Ruminococcus* en las heces de casos con cáncer.

A pesar de toda esta evidencia, es importante considerar que la posible influencia del microbioma humano en el desarrollo del cáncer puede diferir de un sujeto a otro, de acuerdo con la presencia de otros factores del huésped como el sexo, la edad, el tabaquismo, el consumo de alcohol, la dieta, la obesidad, la actividad física y el polimorfismo de los oncogenes, además de la exposición ambiental a otros muchos factores.

MICROBIOTA Y CÁNCER: MECANISMOS DE ACCIÓN

El cáncer puede ser modulado por efectos de la microbiota y así lo sugieren estudios en modelos animales genéticamente libres

de gérmenes, en los cuales se observa una reducción importante en la generación de tumores luego de la administración de antibióticos de amplio espectro. La población de microrganismos es diferente en cada órgano, lo cual sugiere que los efectos sobre la inflamación y sobre la carcinogénesis son específicos. Sin embargo, 99% de la masa microbiana se encuentra en el tracto gastrointestinal y ejerce sus efectos localmente y a distancia. Así, aunque algunos órganos como el hígado no contienen microbioma conocido, están expuestos a patrones moleculares asociados con microrganismos (MAMP, por sus siglas en inglés) y metabolitos bacterianos a través de sus conexiones anatómicas en el aparato digestivo.

Disbiosis. El cáncer puede ser promovido por microbiomas disbióticos. En contraste con el modelo de carcinogénesis gástrica, el cáncer colorrectal parece ser causado por el efecto promotor de una microbiota alterada y por disbiosis, más que por la infección de un patógeno específico. Otro ejemplo es el hígado, que no tiene microbiota conocida, pero la alta proporción de hepatocarcinoma en pacientes con cirrosis (que es un modelo de disbiosis), al parecer se debe a la influencia de MAMP y metabolitos bacterianos que alcanzan el hígado a través de la vena porta. De manera similar, el páncreas tampoco tiene microbiota conocida y algunos estudios sugieren que los MAMP pueden promover el cáncer pancreático. La asociación positiva entre el cáncer pancreático y la periodontitis puede ser otro ejemplo de la influencia del microbioma oral disbiótico que se observa en estos pacientes (16).

Modulación de las defensas del huésped e inflamación: el cáncer puede presentarse cuando los mecanismos que controlan la interacción huésped-microbiota se abaten. La barrera de defensa intestinal, la integridad inmunológica y la eubiosis son los principales mecanismos de defensa del huésped que intervienen para mantener el balance entre el hospedero y su microbiota. El mecanismo patógeno más relevante para la carcinogénesis promovido por bacterias es el fracaso de barrera intestinal, que resulta en un aumento de las interacciones de la microbiota con el huésped. Esta falla en la barrera puede ser el resultado de defectos primarios en los

genes que codifican proteínas que son esenciales para mantener una barrera funcional o de defectos secundarios debidos a la infección, la inflamación y la carcinogénesis. De tal forma que la relación entre el fracaso de barrera y la carcinogénesis es compleja: el fallo de barrera puede desencadenar la inflamación y la carcinogénesis, pero la inflamación y la carcinogénesis también pueden promover los defectos protectores de barrera. El mejor ejemplo de defectos en la barrera lo encontramos en la colitis ulcerativa, en la que no sólo interviene en la enfermedad propiamente dicha, sino en el incremento del riesgo de cáncer. En estos pacientes se han encontrado mutaciones en la codificación de proteínas cruciales de barrera, como son las lamininas (19).

Genotoxinas bacterianas y factores de virulencia: durante la evolución filogenética, las bacterias han adquirido factores de virulencia que les confieren patogenicidad a través de características especiales como la capacidad de penetrar las barreras mucosas o una mayor capacidad de adhesión e invasión tisular. La microbiota puede propiciar la carcinogénesis a través de la liberación de moléculas cancerígenas (como genotoxinas) y a través de la producción de metabolitos promotores de tumores. Toxinas bacterianas como la toxina de distensión citoletal, el factor citotóxico necrotizante 1, la toxina de *B. fragilis* y la colibactina, dañan el ADN celular y afectan de manera crucial la respuesta contra la carcinogénesis (20, 21). Algunos patógenos pueden interactuar utilizando moléculas de adhesión. El *Fusobacterium nucleatum* utiliza el factor de virulencia FadA, y algunas cepas de *E. coli* emplean las adhesinas afa y eae para adherirse e invadir las células promoviendo el desarrollo de cáncer colorrectal (22, 23). Otro ejemplo de una toxina bacteriana inductora de carcinogénesis es la BFT, producida por el *Bacteroides fragilis*. Esta toxina es codificada por un único gen de la bacteria, se adhiere a un receptor específico del epitelio colónico y propicia la proliferación celular, la liberación de mediadores proinflamatorios y la inducción de daño al ADN (24). Se ha demostrado que el gen BFT es más prevalente en estadios tardíos del cáncer colorrectal, lo que sugiere su posible papel en la promoción y progresión de esta neoplasia (25). Y no sólo las

toxinas bacterianas, sino también algunos metabolitos derivados de estos microrganismos (v. gr., radicales superóxido) pueden causar inestabilidad genómica en las células del huésped. Además, los factores de virulencia bacterianos pueden ejercer un efecto pro carcinógeno y el mejor ejemplo es la mayor prevalencia de cáncer en pacientes infectados con cepas de *Helicobacter pylori* que expresan la citotoxina asociada con el gen A (CagA) y la citotoxinavacuolizante A (VacA) (26).

La microbiota es detectada por múltiples receptores de reconocimiento de patrones (RRP), los cuales monitorizan el estado microbiano y la integridad de la barrera e inician respuestas regulatorias. Estos RRP, paradójicamente, pueden controlar la microbiota a través de mediadores antibacterianos, pero también pueden promover la resistencia a la muerte celular (una de las características del cáncer) y desencadenar la inflamación promotora del cáncer. Los RRP más conocidos son los receptores "Toll-like" (TLR), una familia de receptores que se han conservado a lo largo de la evolución y que reconocen patrones moleculares asociados con ciertos microorganismos, tales como la flagelina, lipopolisacáridos y ácidos nucleicos. Estos receptores tienen un papel esencial en la respuesta inmune innata y representan uno de los más poderosos estímulos pro-inflamatorios. Existe evidencia de que los TLR contribuyen a la carcinogénesis. Por ejemplo, el TLR-4 (receptor de los lipopolisacáridos de la pared de bacterias Gram negativas) promueve la carcinogénesis en el colon, hígado, páncreas y piel en modelos animales (27), mientras que los TLR-2 (receptor de los peptidoglucanos y ácido lipoteicólico de las paredes bacterianas) promueven el cáncer gástrico (28). Pero los TLR también pueden promover la proliferación tumoral, como se ha demostrado en el colon e hígado, al parecer mediante la liberación de mitógenos tales como epirregulina, anfíregulina y factor de crecimiento de hepatocitos por fibroblastos del estroma que expresan los receptores "Toll-like".

Estrés oxidativo: el papel del estrés oxidativo en la carcinogénesis es innegable. El estrés oxidativo se define por un desbalance entre los niveles de moléculas oxidativas

(v. gr., especies reactivas a oxígeno [ROS] y especies reactivas a nitrógeno [NOS]) y la efectividad de las defensas antioxidativas. El estrés oxidativo da por resultado un daño celular irreversible directo en el sustrato orgánico, incluyendo daño al material genético, agregación o fragmentación de proteínas y disfunción de las membranas celulares. Los efectos tóxicos de ROS y NOS son contrarrestados por varias defensas antioxidantes, enzimáticas y no enzimáticas, que contribuyen a la regulación de la producción de estas moléculas y a los mecanismos de reparación (16). Sin embargo, bajo condiciones específicas, el balance entre compuestos pro y antioxidantes se pierde, especialmente en caso de infecciones bacterianas y estados de inflamación crónica. Esto se ha confirmado en modelos animales en los que se induce colitis infecciosa por *E. coli* y *Helicobacter hepaticus* (29).

Productos del metabolismo microbiano. Las actividades metabólicas de los microrganismos intestinales pueden afectar el proceso de la carcinogénesis por diferentes vías: regulando la generación de ácidos biliares secundarios, mediante la activación o inactivación metabólica de compuestos pro cancerígenos, a través de la fermentación bacteriana de proteínas, por la conversión bacteriana de alcohol a acetaldehído, la generación de fitoquímicos y xenobióticos, por su intervención en el metabolismo hormonal y a través de la modificación de las vías de la inflamación. El peso específico de estos factores puede variar de un sujeto a otro.

EL PAPEL DE LOS PROBIÓTICOS EN LA PREVENCION DEL CÁNCER

Si el microbioma puede ejercer un efecto promotor para el desarrollo de cáncer, cabría esperar que, si logramos manipularlo y modificarlo en forma positiva, podríamos revertir las condiciones adversas y generar un efecto protector. Los probióticos son microrganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped (30). Los mecanismos de acción de los probióticos son múltiples y se han descrito en relación con el género, especie y cepa. Los mecanismos de acción generales y comunes de los probióticos son: aumentar la resistencia a la

colonización, normalizar la microbiota intestinal alterada, promover la exclusión competitiva de patógenos, aumentar la producción de ácidos grasos de cadena corta, regular el tránsito intestinal e incrementar el recambio de los enterocitos. En forma específica, en el tracto gastrointestinal, han demostrado aumentar el efecto de la barrera epitelial, modificar el microambiente local, causar un efecto anti inflamatorio local, modular la respuesta inmune del huésped y revertir la disbiosis (31). Existe evidencia científica de buena calidad que ha demostrado la utilidad de estos microrganismos en diversas enfermedades, tales como la diarrea asociada con antibióticos, la diarrea aguda infecciosa y del viajero, la prevención de la recurrencia de colitis por *Clostridium difficile*, en el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*, del síndrome de intestino irritable, del estreñimiento crónico, en la colitis ulcerativa y en la pouchitis, en la prevención de la enterocolitis necrotizante, en el manejo de la esteatohepatitis no alcohólica y de la encefalopatía hepática. Su potencial utilidad en otras muchas enfermedades como el cólico infantil, la pancreatitis aguda, las alergias, la intolerancia a la lactosa, las enfermedades psiquiátricas y el cáncer continúa en investigación.

Los probióticos han demostrado desempeñar un papel protector contra el desarrollo de cáncer en modelos animales (32). Teóricamente, los probióticos son capaces de reducir el riesgo de cáncer a través de diversos mecanismos: mediante la unión y degradación de carcinógenos potenciales, induciendo alteraciones metabólicas cuantitativas y cualitativas de la microbiota intestinal, produciendo compuestos antimutagénicos y anticancerígenos, compitiendo contra las bacterias patógenas, potenciando la respuesta inmune del huésped y ejerciendo efectos directos en la proliferación celular (33). Algunos miembros de la microbiota intestinal pueden influir en el inicio de la carcinogénesis, a través de la generación de enzimas tales como glucosidasa, azoreductasa, nitroreductasa y b-glucuronidasa, las cuales transforman precarcinógenos en carcinógenos activos.

La evidencia desarrollada en modelos experimentales es bastante sólida y se podría

pensar que estamos cerca de la aplicación clínica de los probióticos en el tratamiento y prevención de las neoplasias. Un estudio doble ciego diseñado para evaluar la efectividad del consumo de una preparación de *Lactobacillus casei* en la prevención de recurrencia de carcinoma superficial de vejiga, luego de resección transuretral, demostró buenos resultados en aquellos enfermos con múltiples tumores primarios y tumores únicos recurrentes, pero no en tumores recurrentes múltiples (34). Sin embargo, aún no contamos suficientes estudios que evalúen los resultados de la administración directa de probióticos en sujetos con cáncer. Se ha investigado acerca del potencial papel protector de los probióticos en cáncer colorectal, gástrico, de mama y de próstata, pero se requieren más estudios de eficacia en humanos antes de establecer conclusiones definitivas (35, 36, 37).

CONCLUSIÓN

Nuestra visión sobre el microbioma ha cambiado radicalmente en los últimos años. Ahora resulta natural pensar en él como otro órgano integrado a nuestro cuerpo, con el cual interactuamos a través de una extensa y compleja red de comunicación dinámica. La microbiota y el huésped cooperan entre sí para inducir y mantener la homeostasis y la salud. La comunicación alterada en este binomio puede dar lugar a condiciones y ambientes que, ante la susceptibilidad del huésped, pueden conducir a la aparición de enfermedades multifactoriales como el cáncer. Se avecina una amplia investigación en este campo, que probablemente se centrará en el papel del microbioma de órganos específicos en el desarrollo y progresión del cáncer, en las alteraciones de la microbiota de un órgano o sistema, en particular en la carcinogénesis de órganos distantes, en los efectos de la disbiosis en la inmunidad tumoral, en las posibles funciones de los otros microbios comensales (hongos, arqueas y parásitos) y de los factores ambientales en la biología del cáncer. Seguramente surgirán nuevos blancos terapéuticos que abrirán las puertas a nuevas y mejores opciones de tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abreu MT, Peek RM Jr. Gastrointestinal malignancy and the microbiome. *Gastroenterology*. 2014; 146:1534-1546.
2. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C et al. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2015; 21:8787-803.
3. Icaza ME. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Rev Gastroenterol Mex* 2013; 78:240-248.
4. Salvucci E. Microbiome, holobiont and the net of life. *Crit Rev Microbiol*. 2016; 42:485-94.
5. Miniello VL, Colasanto A, Cristofori F et al. Gut microbiota biomodulators, when the stork comes by the scalpel. *Clin Chim Acta* 2015; 451 (Pt A):88-96.
6. Gill SR, Pop M, Deboy RT et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*. 2006; 312:1355-1359.
7. Herrera C, Guarner F. Funciones de la microbiota intestinal. En: Valdovinos-Díaz MA, Gómez-Reyes E, Torres-Villalobos G, editores. *Microbiota, nutrición y obesidad*. 1a edición. México: Clave Editorial; 2014:28-35.
8. Trinchieri G. Cancer and inflammation: an old intuition with rapidly evolving new concepts. *Annu Rev Immunol* 2012; 30: 677-706.
9. Chen QL, Zeng XT, Luo ZX et al. Tooth loss is associated with increased risk of esophageal cancer: evidence from a meta-analysis with dose-response analysis. *Sci Rep*. 2016; 6: 18900.
10. Yu G, Gail MH, Shi J, Klepac-Ceraj V et al. Association between upper digestive tract microbiota and cancer-predisposing states in the esophagus and stomach. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014; 23:735-41.
11. Helicobacter and Cancer. Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001; 49: 347-353.
12. Lofgren JL, Whary MT, Ge Z et al. Lack of commensal flora in *Helicobacter pylori*-infected INS-GAS mice reduces gastritis and delays intra epithelial neoplasia. *Gastroenterology*. 2011; 140:210-220.
13. Kuo SH, Cheng AL. *Helicobacter pylori* and mucosa-associated lymphoid tissue: what's new. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013; 2013:109-17.
14. Asano N, Iijima K, Koike T, Imatani A, Shimosegawa T. *Helicobacter pylori*-negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: A review. *World J Gastroenterol*. 2015; 21:8014-20.
15. Nagaraja V, Eslick GD. Systematic review with meta-analysis: the relationship between chronic *Salmonella* typhicarrier status and gall-bladder cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 39:745-50.
16. Chang JS, Tsai CR, Chen LT, Shan YS. Investigating the association between periodontal disease and risk of pancreatic cancer. *Pancreas* 2016; 45:134-41.
17. Gagnière J, Raisch J, Veziant J et al. Gut microbiota imbalance and colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22:501-18.
18. Vogtmann E, Goedert JJ. Epidemiologic studies of the human microbiome and cancer. *Br J Cancer*. 2016; 114:237-42.
19. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2011; 474:307-317.
20. Cuevas-Ramos G et al. *Escherichiacoli* induces DNA damage in vivo and triggers genomic instability in mammary gland cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107:11537-11542.
21. Smith JL, Bayles DO. The contribution of cytolethal distending toxin to bacterial pathogenesis. *Crit Rev Microbiol*. 2006; 32:227-248.
22. Rubinstein MR, Wang X, Liu W, Hao Y, Cai G, Han YW. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/β-catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell Host Microbe* 2013; 14:195-206.
23. Maddocks OD, Short AJ, Donnenberg MS, Bader S, Harrison DJ. Attaching and effacing *Escherichia coli* down regulate DNA mismatch repair protein in vitro and are associated with colorectal adenocarcinomas in humans. *PLoS One* 2009; 4: e5517.
24. Sears CL, Geis AL, Housseau F. *Bacteroides fragilis* subverts mucosal biology: from symbiont to colon carcinogenesis. *J Clin Invest*. 2014; 124:4166-72.
25. Boleij A, Hechenbleikner EM, Goodwin AC et al. The *Bacteroides fragilis* toxin gene is prevalent in the colon mucosa of colorectal cancer patients. *Clin Infect Dis*. 2015; 60:208-15.
26. Fox JG, Wang TC. Inflammation, atrophy, and gastric cancer. *J Clin Invest*. 2007; 117:60-69.
27. Fukata M et al. Constitutive activation of epithelial TLR4 augments inflammatory responses to mucosal injury and drives colitis-associated tumorigenesis. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17:1464-1473.
28. Tye H, Kennedy CL, Najdovska M et al. STAT3-driven up regulation of TLR2 promotes gastric tumorigenesis independent of tumor inflammation. *Cancer Cell*. 2012; 22:466-478.
29. Mangerich A, Knutson CG, Parry NM et al. Infection-induced colitis in mice causes dynamic and tissue-specific changes in stress response and DNA damage leading to colon cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012; 109: E1820-9.
30. Hill C, Guarner F, Reid G et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11:506-14.
31. Reid G. Probiotics: definition, scope and mechanisms of action. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016; 30:17-25.
32. Yu AQ, Li L. The potential role of probiotics in cancer prevention and treatment. *Nutr Cancer*. 2016; 68:535-44.
33. Orlando A, Russo F. Intestinal microbiota, probiotics and human gastrointestinal cancers. *J Gastrointest Cancer*. 2013; 44:121-31.
34. Aso Y, Akaza H, Kotake T, Tsukamoto T, Imai K, Naito S. Preventive effect of a *Lactobacillus casei* preparation on the recurrence of superficial bladder cancer in a double-blind trial. The BLP Study Group. *Eur Urol*. 1995; 27:104-9.
35. Zhong L, Zhang X, Covasa M. Emerging roles of lactic acid bacteria in protection against colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2014; 20:7878-86.
36. Russo F, Linsalata M, Orlando A. Probiotics against neoplastic transformation of gastric mucosa: effects on cell proliferation and polyamine metabolism. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 13258-72.
37. Azcárate-Peril MA, Sikes M, Bruno-Bárcena JM. The intestinal microbiota, gastrointestinal environment and colorectal cancer: a putative role for probiotics in prevention of colorectal cancer? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011; 301: G401-24.



Esta publicación ha sido editada y producida por CLAVE EDITORIAL
Paseo de Tamarindos 400 B, suite 109, Col. Bosques de las Lomas
C.P. 05120, Ciudad de México, Tel. 52(55) 5258 0279

Esta edición se terminó de imprimir en agosto de 2016 en Imprimex:
Antiguo Camino a Culhuacán 87, Col. Santa Isabel Industrial,
Del. Iztapalapa, C.P. 09820, Ciudad de México