



SOCIEDAD
VENEZOLANA DE
GASTROENTEROLOGÍA

J-00233997-7



gen

Revista de la
Sociedad
Venezolana de
Gastroenterología

CONTENIDO

EDITORIAL

- 41 **La Neurogastroenterología, una ciencia recién nacida**
César Louis Péres

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 42 **Reflujo Faringolaríngeo y su relación con la ausencia de porción intra abdominal del esfínter esofágico inferior**

Manuel Alcántar, Flor Rodríguez, César Louis

- 48 **Cáncer Colorectal: característica de la expresión del oncogen K-ras**

Adriana Romero, Walter Orlandi, Juan Carlos González

- 54 **Ictericia obstructiva benigna y maligna: utilidad clínica del CA 19-9**

Gustavo Medina, Fabio Saccá, César Louis

ARTÍCULO ORIGINAL BREVE

- 61 **Experiencia colangioscopia peroral monoperador (SPYGLASS) en patología biliar en un centro privado de tercer nivel en venezuela**

Jorge Landaeta, Carla Dias, Ricardo Paternina, Ornella Tempestini, Diego Carballo

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 64 **Influencia de la microbiota intestinal en la enfermedad hepática crónica. Su rol en el hepatocarcinoma**

Gisela Romero

GENERALIDADES

- IV **Imagen del trimestre**
Víctor Bracho

CONTENTS

EDITORIAL

- 41 **Neurogastroenterology, a brand new science**
César Louis Pérez

ORIGINAL ARTICLES

- 42 **Pharyngolaryngeal reflux and its relationship with no portion of intra abdominal lower esophageal sphincter**

Manuel Alcántar, Flor Rodríguez, César Louis

- 48 **Colorectal cancer: characteristics of the expression of *k-ras* oncogene**

Adriana Romero, Walter Orlandi, Juan Carlos González

- 54 **Benign and malignant obstructive jaundice: clinical utility of CA 19-9**

Gustavo Medina, Fabio Saccá, César Louis

ORIGINAL BRIEF ARTICLES

- 61 **Experience colangioscopia peroral single operator (SPYGLASS) in biliary pathology in a center deprived of the third level in venezuela**

Jorge Landaeta, Carla Dias, Ricardo Paternina, Ornella Tempestini, Diego Carballo

REVIEW ARTICLE

- 64 **Microbiota intestinal their influence on chronic liver disease. Role in hepatocellular carcinoma**

Gisela Romero

MICELLANEOUS

- IV **Images of the issue**
Víctor Bracho



La Neurogastroenterología, una ciencia recién nacida

Dr. César Louis Pérez

Presidente de la Sociedad Venezolana de Gastroenterología. Gastroenterólogo. Cátedra de Gastroenterología Escuela de Medicina Luis Razetti. Hospital Universitario de Caracas. cesarlouismd@gmail.com

La gastroenterología se ha visto enriquecida en los últimos 32 años con el avance en el conocimiento de los trastornos funcionales gastrointestinales (TFGI), desde el desarrollo y evolución de los criterios de Roma, que han permitido legitimar estos trastornos, hasta la investigación sobre los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, los factores asociados, los estudios diagnósticos y los nuevos tratamientos.

Es interesante hacer notar algunos ejemplos de la variedad de factores involucrados en estos trastornos: los factores psicológicos como la depresión, ansiedad y somatización son comunes y exacerban los síntomas funcionales, los mediadores neuroendocrinos relacionados, las alteraciones de la motilidad y sensibilidad visceral, el avance en el conocimiento de la microbiota, su función en la salud y las consecuencias de la disbiosis, el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, la caracterización postinfecciosa, los alimentos y por supuesto el efecto de estas alteraciones sobre el sistema nervioso central, que afectan la percepción a nivel central de los estímulos viscerales. Todos estos factores afectan el eje cerebro-intestino el cual es bidireccional y continuo, y en última instancia desencadenan los TGIF.

Por otro lado tenemos una serie de estudios o pruebas que permiten investigar la causas fisiopatológicas de los trastornos y su relación con los síntomas, pudiendo ser hallazgos orgánicos o funcionales los cuales permitirán aseverar o descartar los diagnósticos clínicos basados en criterios.

Por ejemplo, en esófago tenemos el Restech (R) que puede medir el pH aerolizado y líquido y es utilizado en pacientes con reflujo faringolaríngeo; el monitoreo de pH esófago de 24 horas con impedancia intraluminal multicanal en la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) que puede medir reflujos ácidos débiles y alcalinos débiles; la impedancia mucosal esofágica como marcador de reflujo crónico diferenciando ERGE erosivo de no erosivo.

El Endoflip (R) que permiten evaluar la distensibilidad utilizándose en Cirugía antirreflujo y cirugía bariátrica y la determinación de pepsina salival para diagnóstico de ERGE. En el estómago tenemos la electrogastrografía diagnosticando bradigastría o taquigastría; gammagrafía para evaluar el vaciamiento gástrico; el baróstato para medir relajación receptiva gástrica; la manometría antroduodenal que mide las contracciones gástricas.

En el caso del tracto gastrointestinal inferior podemos citar la manometría colonica para medir funciones motoras del colon; tránsito y gammagrafía colonica para medir transporte diagnosticando inercia colonica o disfunción de piso pélvico; la latencia motora terminal del nervio pudendo para causa neurológica de incontinencia fecal y la defecografía para evaluar la defecación diagnosticando rectoceles, sigmoidoceles, enteroceles, síndrome del periné descendente y anismo.

El avance tecnológico y la bioingeniería crecen a pasos agigantados esperando probar su utilidad.

La Neurogastroenterología, una recién nacida ciencia, estudia todos estos factores fisiopatogénicos y como demostrarlos, las manifestaciones clínicas, la epidemiología, las implicaciones psicosociales y el tratamiento de los mismos.

Referencias Bibliográficas

1. Schmulson MJ. Prólogo. 100 Preguntas clave en... Trastornos Funcionales Gastrointestinales. r Mexico: Permanye; 2014.
2. Grundy D, Al-Chaer ED, Aziz Q, Collins SM, Ke M, Tache Y, Wood JD. Fundamentales of neurogastroenterologia: básico science. Gastroenterology 2006; 130(5):1391-411.
3. Louis C, Leamus A, Jankovic V, Balza T, Bonilla Y. Utilidad clínica de las pruebas de funcionalismo esofágico en adultos con enfermedad por reflujo gastroesofágico y trastorno motores de esófago. GEN 2002; 56 (4): 231-238.

Reflujo faringolaríngeo y su relación con la ausencia de porción intra abdominal del esfínter esofágico inferior

Autores Manuel Alcántara,¹ Flor Rodríguez,¹ César Louis¹

Afiliación ¹Servicio de Gastroenterología. Centro Medico Docente La Trinidad. Caracas-Venezuela.
Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2016;70(2):42-47. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 2477-975X

Autor correspondiente: Manuel Alcántara. Servicio de Gastroenterología. Centro Medico Docente La Trinidad. Caracas-Venezuela. mcab84@gmail.com

Correos Autores: mcab84@gmail.com; floramelia2104@gmail.com; cesarlouismd@gmail.com

Fecha de recepción: 13 de marzo de 2016. Fecha de revisión: 29 de marzo de 2016. Fecha de Aprobación: 07 de mayo de 2016.

Resumen

Objetivo: Determinar la relación entre el reflujo faringolaríngeo y la ausencia de porción intra-abdominal del esfínter esofágico inferior. **Materiales y métodos:** Estudio analítico, prospectivo y de corte transversal evaluando 65 pacientes referidos a la consulta de Gastroenterología por la Consulta de Otorrinolaringología con el diagnóstico de reflujo faringolaríngeo, del Centro Medico Docente La Trinidad en el período Enero 2013 a Noviembre 2014. Se les realizó interrogatorio evaluando síntomas típicos (regurgitación y pirosis) y síntomas atípicos (tos, carraspeo y disfonía), manometría y monitoreo del pH esofágico de 24 horas. Posteriormente se seleccionaron dos grupos a comparar: Grupo A con ausencia de porción intra-abdominal del esfínter esofágico inferior y grupo B con presencia de porción intra-abdominal del esfínter esofágico inferior. **Resultados:** Las variables: edad, sexo, síntomas típicos (pirosis, regurgitación), atípicos (tos, carraspeo, ronquera), presión del esfínter esofágico inferior y la motilidad del cuerpo esofágico no fueron significativas al compararse los grupos Grupo A N=17, y grupo B N=48. El monitoreo de pH esofágico de 24 horas fue estadísticamente significativo al compararse los grupos, evidenciándose que el grupo A tenía mayor porcentaje de resultados positivos para reflujos patológicos. **Conclusión:** La ausencia de porción intra-abdominal determinada por manometría esofágica se relaciona con la presencia de reflujos patológicos determinados por el monitoreo de pH esofágico de 24 horas, demostrando que esta puede ser un factor desencadenante de ERGE y por consiguiente de reflujo faringolaríngeo.

Palabras clave: Hernia Hiatal, Porción intra-abdominal, Reflujo faringolaríngeo, esfínter esofágico inferior.

PHARYNGOLARYNGEAL REFLUX AND ITS RELATIONSHIP WITH NO PORTION OF INTRA ABDOMINAL LOWER ESOPHAGEAL SPHINCTER

Summary

Objective: To determine the relationship between pharyngolaryngeal reflux and the absence of intra-abdominal portion of the lower esophageal sphincter. **Materials and methods:** Analytical, prospective study. Evaluating 65 patients referred to the consultation of the Gastroenterology from Consultation of the Otorhinolaryngology diagnosed with reflux pharyngolaryngeal of Medical Teaching Center La Trinidad period January 2013 to November 2014. They were interviewed to assess typical symptoms (heartburn and regurgitation) and atypical symptoms (cough, hawking and hoarseness), esophageal manometry and ambulatory 24 hour esophageal pH monitoring. Two groups were selected to compare: group A with no intra-abdominal portion of the lower esophageal sphincter and group B with presence of intra-abdominal portion of the sphincter upper esophageal. **Results:** The variables: age, gender, typical symptoms (heartburn and regurgitation) and atypical symptoms (cough, hawking and hoarseness), pressure of the lower esophageal sphincter and the motility of the esophagic body, they were not significant when compared groups. The ambulatory 24 hours esophageal pH monitoring was significant statistically when compared groups, demonstrating that the group A had the highest percentage of positive results for pathological reflux. **Conclusion:** the absence of intra-abdominal portion determined by esophageal manometry is related to the presence of pathological reflux determined by ambulatory 24 hour esophageal pH monitoring, demonstrating that this can be a trigger factor of Gastroesophageal reflux disease and therefore pharyngolaryngeal reflux.

Key words: Hiatal hernia, Intraabdominal portion, pharyngolaryngeal reflux, lower esophageal sphincter.

Introducción

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es una enfermedad que aparece cuando se produce el reflujo del contenido gástrico en el esófago y ocasiona síntomas molestos o complicaciones. Se identificaron dos grandes grupos sindrómicos, los esofágicos y los extra-esofágicos. Entre las variantes de síndromes esofágicos abarca, síndrome de reflujo típico y síndrome de dolor retroesternal por reflujo, esofagitis por reflujo, estenosis por reflujo, esófago de Barrett y adenocarcinoma esofágico. El segundo grupo de síndromes extra-esofágicos conlleva dos variantes; las asociaciones establecidas ya sean: tos por reflujo, laringitis por reflujo, asma y erosiones dentales; y la segunda variante son las asociaciones propuestas: faringitis, sinusitis, fibrosis pulmonar idiopática y otitis media recurrente.¹

Se estima que entre un 40% a 80% de los pacientes con síntomas laringofaríngeos y de la voz, incluido el cáncer faríngeo, tienen al reflujo gastroesofágico como causa o cofactor etiológico primario.^{2,3} El reflujo faríngeo (RFL) es un síndrome que se presenta con múltiples manifestaciones clínicas, como disfonía, tos crónica, sensación de cuerpo extraño, aclaración frecuente de la voz (carraspeo), pirosis, halitosis, eructos, regurgitación, y con signos como congestión de mucosa supraglótica, mucosa de aspecto verrugoso en región interarritenoidea, hiperplasia de amígdalas linguales y lesiones estructurales de las cuerdas vocales incluido el cáncer laríngeo.⁴⁻⁶

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, basado en la presencia de síntomas típicos y/o atípicos, e incluso síntomas de alarma que sugieren alguna complicación. La endoscopia es importante en la investigación de la presencia de esofagitis de reflujo y laringitis de reflujo.⁷ Las otras pruebas diagnósticas como el monitoreo de pH esofágico durante 24 horas con o sin impedancia intraluminal multicanal, son importantes en los pacientes que no tienen esofagitis, tienen síntomas atípicos o cuando hay falla en la respuesta al tratamiento médico.

Hay varios mecanismos fisiopatológicos sugeridos para la ocurrencia de síntomas extraesofágicos relacionados con el ácido. El primero ocurre como un reflejo vagal cuando el ácido estimula el esófago distal⁸, con o sin motilidad inefectiva del cuerpo esofágico; el segundo ocurre cuando el ácido refluye al esófago proximal aunado por ejemplo a una disminución de la presión del esfínter esofágico superior en horas nocturnas, dando un carácter intermitente a este reflujo esofagofaríngeo o faríngeo.⁹

Por otro lado la causa fisiopatológica de la ERGE recae sobre el esfínter esofágico inferior (EEI) en el 70% de los casos, siendo el EEI incompetente cuando es de longitud global corta (menor de 2 cm), de baja presión (menor de 10 mmHg), cuando no tenga porción intraabdominal o cuando existan un número anormal de relajaciones transitorias espontáneas.¹⁰

Anatómicamente en condiciones normales el esófago debe tener una porción intraabdominal, y fisiológicamente con la contracción muscular de la capa longitudinal con los tragos, el esófago se acorta y migra a través del hiato esofágico en sentido proximal, estirándose así el ligamento freno esofágico y que gracias a sus propiedades elásticas sitúa al esófago otra vez a su localización que tenía antes del trago. Por manometría el valor normal en reposo de la porción intraabdominal es de 1 cm, por lo cual valores menores a este, traduce el hallazgo manométrico de ausencia de porción intraabdominal. Esta ausencia de porción puede ser medida, y cuando la ausencia es -2 cm (Menos dos centímetros) se diagnostica hernia hiatal (HH)¹¹⁻¹³ por deslizamiento. Entonces existe un rango menor de 2 centímetros la cual, si bien no es normal, no tiene la denominación de HH, pero si la de ausencia de porción intra-abdominal.

En vista de ello planteamos realizar un estudio prospectivo y transversal para determinar la relación entre el reflujo faríngeo y la ausencia de porción intraabdominal del esfínter esofágico inferior.

Materiales y Métodos

La presente investigación fue de tipo prospectivo, analítico y de corte transversal, evaluándose en forma prospectiva 98 pacientes consecutivos desde Enero 2013 a Diciembre 2014 referidos a la consulta de gastroenterología del Centro Médico Docente La Trinidad (CMDLT) de la consulta de Otorrinolaringología del CMDLT con diagnóstico de reflujo faríngeo con síntomas de más de tres meses de evolución para realizarles los estudios de manometría y monitoreo de pH esofágico de 24 horas, evaluando el reflujo faríngeo y poder establecer su relación con ausencia de porción intra-abdominal del esfínter esofágico inferior.

Los criterios de inclusión fueron: 1- Pacientes mayores de 18 años 2- pacientes con diagnóstico clínico y/o endoscópico de reflujo faríngeo.

Los criterios de exclusión fueron 1-Pacientes menores de 18 años, 2-Ingesta de medicamentos que modulen la función del EEI en las 72 horas que precedan el estudio manométrico y en el caso de la monitoreo de pH esofágico de 24 horas suspender los inhibidores de la bomba de protones 7 días antes, los bloqueantes histamínicos H₂ 48 horas antes y los antiácidos 24 horas antes, 3-pacientes con manometrías o monitoreos de pH incompletos, 4-Pacientes embarazadas, 5-Pacientes con cirugía abdominal, 6-pacientes con cirugía laríngea, pacientes con antecedente de radioterapia por cáncer de laringe, 7-Pacientes tratados con toxina botulínica a nivel del músculo cricofaríngeo.

Con el fin de reducir la heterogeneidad de la población en estudio excluimos 33 pacientes. Los criterios de exclusión fueron, menores de 18 años (N=5), estudios incompletos (N=2), pacientes con manometría esofágica incompleta (N=1), pacientes con ingesta de medicamentos que modulen la función del EEI en las 72 horas que precedan el estudio manométrico (N=5), pacientes con ingesta de inhibidores de la bomba de protones 7 días antes del monitoreo de pH esofágico en 24 horas (N=5), Paciente embarazada (N=1), pacientes con cirugía laríngea (N=10), pacientes tratados con toxina botulínica (N=4)

A sesenta y cinco (65) pacientes se les realizó ficha con sus datos personales y clínicos.

Posteriormente se seleccionaron dos grupos a comparar: grupo A con ausencia de porción intraabdominal del esfínter esofágico inferior y grupo B con presencia de porción intraabdominal del esfínter esofágico inferior. Como grupo control para ambas poblaciones a estudiar, se utilizaron los valores normales del equipo Marca Sandhill Scientific, modelo Insight Manometry System S98-0190, con un software BioView Análisis 2.0, y catéter express de estado sólido, extrapolándolos a la población en estudio.

Se les realizó manometría esofágica (previo consentimiento por escrito) a todos los pacientes de ambos grupos con un equipo manométrico Sandhill Scientific, modelo Insight Manometry System S98-0190, con un software BioView Análisis 2.0, con catéter express de 5 canales, estado sólido; con retiradas estacionarias cada 1 cm, determinando porción intraabdominal del esfínter esofágico inferior, presión del esfínter esofágico inferior (EEI) y motilidad esofágica.

La presión de reposo normal del EEI para el catéter utilizado es entre 10 mmHg y 45 mmHg (Valor histórico), por lo cual para clasificarlo cualitativamente como hipotensivo, o de presión baja, debe ser menor de 10 mmHg, e igualmente para clasificarlo como hipertensivo o de presión alta, debe ser mayor de 45 mmHg.

La motilidad esofágica inefectiva se define cuando el porcentaje de tragos húmedos anormales es igual o mayor del 50% caracterizados por ser contracciones hipotensivas (Menores de 30 mmHg) y/o interrumpidas (no propagadas).

También se les realizó monitoreo del pH esofágico en 24 horas a todos los pacientes de ambos grupos con equipo Sleugh Sandhill Scientific ®. Se utilizó un electrodo antimonio de pH y se colocó 5 cm por encima del borde superior del esfínter esofágico inferior (ubicado por manometría). El reflujo ácido fue definido como la caída de pH por debajo de 4.0 tomando los resultados como positivos, cuando el resultado del puntaje de DeMeester y Johnson era superior a 14,7 (Cuadro 1).¹⁴

Cuadro 1 Escala de DeMeester y Johnson

| | PROMEDIO | DE | MEDIANA | MINIMO | MAXIMO | 95% |
|---------------------------------|----------|------|---------|--------|--------|------|
| % TIEMPO < PH 4.0 TOTAL | 1,5 | 1,4 | 1,2 | 0 | 6,0 | 4,5 |
| % TIEMPO < PH 4.0 VERTICAL | 2,2 | 2,3 | 1,6 | 0 | 9,3 | 8,4 |
| % TIEMPO < PH 4.0 SUPINO | 0,6 | 1,0 | 0,1 | 0 | 4,0 | 3,5 |
| Nº DE REFLUJOS < PH 4.0 | 19,0 | 12,8 | 16,0 | 2,0 | 56,0 | 46,9 |
| Nº DE REFLUJOS > 5 MIN | 0,8 | 1,2 | 0 | 0 | 5,0 | 3,5 |
| DURACIÓN DE REFLUJO LARGO (MIN) | 6,7 | 7,9 | 4,0 | 0 | 46,0 | 19,8 |
| PUNTAJE COMPUESTO | 6,0 | 4,4 | 5,0 | 0,4 | 18,0 | 14,7 |

Además se realizó en los pacientes que manifestaron síntomas durante el estudio del monitoreo de pH de 24 horas la correlación sintomática a través del cálculo de la probabilidad de asociación sintomática o índice sintomático en donde la correlación se estableció si era mayor del 90% o 50% respectivamente. Y por ende catalogándose al paciente como Esófago hipersensible, el cual es parte del espectro de la ERGE.^{15,16}

El análisis de los datos y la elaboración de informes escritos con el diagnóstico manométrico de cada paciente fue realizado por un gastroenterólogo entrenado para la realización de manometría esofágica y monitoreo del pH esofágico de 24 horas, luego es recopilada la información obtenida en una base de datos informática del Laboratorio de Motilidad Digestiva del

Servicio De Gastroenterología del CMDLT. Las variables fueron cualitativas por lo que el método estadístico utilizado fue chi cuadrado con corrección de Yates, obteniéndose una diferencia estadísticamente significativa con una $p < 0,05$.

Resultados

Se incluyeron 65 pacientes en el estudio, a quienes se les realizaron manometrías de esófago y monitoreos del pH esofágico en 24 horas, siendo la distribución por género: 43 (66,15%) pertenecieron al sexo femenino y 22 (33,84%) al masculino. **Figura 1.**

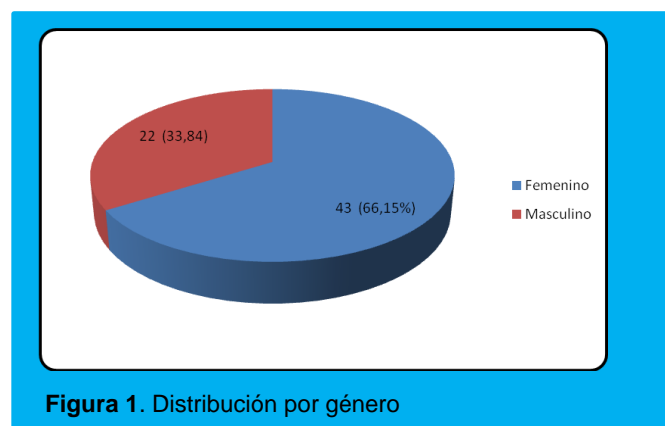


Figura 1. Distribución por género

La edad promedio \pm DE fue 48,96 \pm 16,32 años con un rango entre los 18 y los 83 años. Cuando se realiza la distribución por grupos (grupo A: Con ausencia de porción intra-abdominal del esfínter esofágico inferior, y grupo B: con presencia de porción

intra-abdominal del esfínter esofágico inferior), no hubo diferencias significativas en cuanto al género y la edad (**Cuadro 2**).

Cuadro 2 Cuadro final de resultados

| Variables | | GRUPO A Con Ausencia De Porción Intra Abdominal De Esfínter Esofágico Inferior | GRUPO B Con Presencia De Porción Intra Abdominal De Esfínter Esofágico Inferior | Prueba χ^2 | Significancia Estadística |
|---|--|--|---|----------------------------------|------------------------------|
| Sexo | Hombres | 5 (29,41%) | 17 (35,41%) | $\chi^2=0,202$ | p> 0,05 |
| | Mujeres | 12 (70,58%) | 31 (64,58%) | | |
| Edad (años) | 15-30 | 3 | 7 | $\chi^2=3,08$ | p>0,05 |
| | 31-45 | 9 | 9 | | |
| | 46-60 | 6 | 13 | | |
| | 61-75 | 5 | 12 | | |
| | 76-90 | 0 | 1 | | |
| Síntomas típicos | Pirosis | 2 | 5 | $\chi^2=0.0231$ | p>0,05 |
| | Regurgitación | 3 | 9 | $\chi^2=0.0329$ | p>0,05 |
| Síntomas atípicos | Ronquera | 8 | 25 | $\chi^2=0.125$ | p>0,05 |
| | Tos | 10 | 20 | $\chi^2=1,49$ | p>0,05 |
| | Carraspeo | 10 | 18 | $\chi^2=2,32$ | p>0,05 |
| Manometría esofágica | Esfínter esofágico inferior Hipotensivo | 3 | 9 | $\chi^2=0.0329$ | p>0,05 |
| | Motilidad esofágica inefectiva | 6 | 19 | $\chi^2=0.0971$ | p>0,05 |
| Monitoreo del pH esofágico de 24 horas | Estudios positivos para reflujo patológicos | 16 | 32 | $\chi^2=4,897$ | P<0,05 |

Los síntomas fueron clasificados como típicos (pirosis y regurgitación) y atípicos (ronquera, tos, carraspeo), observándose una proporción similar entre los grupos sin diferencias significativas.

Las variables manométricas fueron cualitativamente clasificadas en: 1-Ausencia de porción intraabdominal del esfínter esofágico inferior lo que permitió realizar los dos grupos a comparar, estableciendo grupo A N=17 y grupo B N=48; 2-Esfínter esofágico inferior hipotensivo, 3 (17,64%) perteneciente al grupo A y 9 (18,75%) perteneciente al grupo B; 3-Motilidad esofágica inefectiva. 6 (35,28%) perteneciente al grupo A y 19 (39,58%) perteneciente al grupo B. Al comparar ambos grupos no hubo diferencias significativas.

En el monitoreo de pH esofágico de 24 horas se demostró la presencia de reflujo patológicos, basado en el puntaje de Demeester y Johnson, observándose que los

pacientes de grupo A tuvieron un porcentaje mayor de resultados positivos que los del grupo B y esto fue significativamente estadístico. No hubo correlación sintomática.

Discusión

Se presenta la evaluación manométrica y del monitoreo de pH esofágico de 65 pacientes con diagnóstico clínico y endoscópico de reflujo faringolaríngeo, de más de tres meses de evolución. En donde la distribución por género evidencio un predominio de mujeres, pero que al hacer la comparación entre grupos no fue significativo. El predominio del sexo femenino (66,15%) en nuestra casuística coincide con otros trabajos en donde el predominio femenino oscila entre el 53% a 69,6%.¹⁷⁻¹⁸

Con respecto a la edad se evidencio que el porcentaje más alto de pacientes estaba comprendido entre los 46 y 60 años, con un promedio de 48,96 coincidiendo con la literatura en donde el promedio fue de 50 años con desviación estándar de 9,55 años. Comprobándose una correlación entre mayor edad y el incremento de la incidencia de reflujo faringolaríneo.¹⁷⁻¹⁸

En la comparación de los grupos con respecto a los síntomas típicos y atípicos no hubo diferencias significativas, pero es evidente que los síntomas típicos (pirosis y regurgitación) estuvo presente en 12 pacientes de los 65 es decir 18,46% comparado con los síntomas atípicos que estuvieron en el 100%. Todo esto coincide con otros autores en donde la asociación de síntomas tópicos y atípicos de estos pacientes es poco frecuente. La primera asociación importante entre síntomas laringeos y reflujo gastroesofágico fue reportada en 1968¹⁹, y en 1980 aparecen los primeros reportes con síntomas laringeos y monitoreo de pH de 24 horas y en 1987 se reporta el uso de catéteres con doble sensor (distal y proximal).²⁰

La manometría esofágica permite evaluar los esfínteres esofágicos además de la contractilidad del cuerpo esofágico. Las variables presentadas en nuestra investigación se relacionan a: 1- Porción intraabdominal del EEI. En donde se observó que 17 de 65 (26,15%) pacientes tenían ausencia de porción intraabdominal de EEI. Esta variable es poco estudiada, no encontrándose literatura acerca de la contribución de ésta en reflujo faringolaríneo. Aun así la hernia hiatal por deslizamiento, que es otro concepto, carece de porción intraabdominal de EEI, y esta si está relacionado su longitud con la severidad de ERGE, asociando la presencia de una hernia hiatal corta (< 3 cm) con ERGE no erosivo y una hernia hiatal > 3 cm con esofagitis y esófago de Barrett²¹ y con síntomas extraesofágicos y reflujos proximales.²²

2- Presión del EEI. Las presiones de reposo del EEI, pueden ser catalogadas como hipotensivas, normotensivas e hipertensivas. El valor normal depende del calibre del catéter y de los valores históricos, siendo el límite inferior de la normalidad 10 mmHg para la presión del EEI media respiratoria o espiratoria. Estos valores normales han sido corroborados por estudios previos nacionales utilizando el mismo equipo y programa.²³ Nuestro hallazgo fue que el 18,46% de los pacientes presentaba un EEI hipotensivo, pero que al comparar los grupos no era significativo su presencia con la variable de porción intraabdominal del EEI. La literatura mundial da importancia a la presión de reposo del EEI como la causa fisiopatológica de los reflujos patológicos.

3- La motilidad inefectiva del cuerpo esofágico. El cuerpo esofágico propulsa el bolo alimentario en sentido distal gracias a contracciones de amplitudes, duración y coordinación normales, junto a la función adecuada y oportuna de los esfínteres esofágicos. Esta propulsión del bolo alimentario o el aclaramiento esofágico del contenido refluído es importante en la génesis de la ERGE. En nuestro estudio observamos que la motilidad esofágica inefectiva estaba presente en 25 pacientes de 65 es decir el 38,46%, pero que al comparar los grupos, no fue significativo.

Aunque la motilidad esofágica inefectiva puede ser secundaria a reflujos gastroesofágicos crónicos, también es cierto que puede ser un trastorno motor primario, y a veces no se sabe que ocurrió primero, si la disfunción del EEI o la motilidad inefectiva del cuerpo esofágico.

En cuanto al monitoreo del pH esofágico de 24 horas, se sabe que es la prueba estándar para hacer el diagnóstico de reflujos patológicos y de la correlación sintomática con reflujos²⁴, sobre todo en pacientes sin esofagitis, en pacientes con síntomas atípicos y en pacientes refractarios a tratamiento médico.²⁵

Es interesante hacer notar que en nuestro estudio los resultados positivos de monitoreo del pH esofágico tuvieron una proporción estadísticamente significativa en los pacientes sin porción intraabdominal de EEI cuando se le comparo con los que si tenían.

Esto refuerza el hecho de que esta variable anormal del EEI si se correlaciona con la causa fisiopatológica de los reflujos gastroesofágicos en pacientes con ERGE de síntomas atípicos o o mejor dicho con paciente con enfermedad por reflujo faringolaríneo.

Conclusiones

La ausencia de porción intraabdominal del EEI determinada por manometría esofágica se relaciona con la presencia de reflujos patológicos determinados por el monitoreo de pH esofágico de 24 horas, demostrando que esta puede ser un factor desencadenante de ERGE y por consiguiente de reflujo faringolaríneo.

Clasificación del Trabajo:

AREA: Gastroenterología.

TIPO: Clínico.

TEMA: Reflujo Faringolaríneo

PATROCINIO: este trabajo no ha sido patrocinado por ningún ente gubernamental o comercial.

Referencias Bibliográficas

- González JC, Louis C, y col. Primer consenso venezolano de enfermedad por reflujo gastroesofágico. AVFT 2011;30(1):1-28.
- Richter JE. Typical and atypical presentation of Gastroesophageal reflux disease. GI Clin North America 1996;25:75-102
- Groome M, Cotton JP et al. Prevalence of laryngopharyngeal reflux in population with Gastroesophageal reflux. Laryngoscope 2007;117:1424-14284-SteigmanGV, Pearlman NW, Teter A. Upper aerodigestive manifestation of Gastroesophageal reflux. Abstract Gastroenterology 1987;92:165-174.
- SteigmanGV, Pearlman NW, Teter A. Upper aerodigestive manifestation of Gastroesophageal reflux. Abstract Gastroenterology 1987;92:165-4
- Morrison MD. Is chronic Gastroesophageal reflux a causative factor in glottis carcinoma ? Otolaryngol Head and Neck Surg 1998;99:370-73
- Ward PH, Hanson DG. Reflux as an aetiologic factor of carcinoma of the laryngopharynx. Laryngoscope 1998;98:1195-99
- Tauber S. Association of laryngopharyngeal symptoms with Gastroesophageal reflux disease. Laryngoscope 2002;112:879-886
- Dent J, Dodds WJ, Friedman RH, Sekiguchi T, Hogan WJ, Arndorfer RC, Petrie DJ. Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. J Clin Invest 1980;65:256-267.
- Jacob P, Kahrilas PJ, Herxon G. Proximal esophageal pHmetry in patient reflux laryngitis. Gastroenterology 1991;100:305-10
- Mittal RK, Holloway RH, Penagini R, et al. Transient lower esophageal sphincter relaxation. Gastroenterology 1995;109:601
- Wright RA. Relationship of hiatal hernia in endoscopically proved reflux esophagitis. Dig Dis sci 1979;24:311-313

12. Berstad A, Weberg R, Froyshov Larsen et al. Relationship of hiatus hernia to reflux esophagitis. A prospective study of coincidence, using endoscopy. *Scand J Gastroenterol* 1986;21:55-58
13. Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Hiatus Hernia. En Castell Do, Richter JE. *The esophagus* 4a edition Lippincott Williams and Wilkins 2004. P. 389-407.
14. DeMeester TR, Johnson LF, Joseph GJ, et al. Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease. *Ann Surg* 1976;184:459-470.
15. Galmiche JP, Clouse RE, Balint A, Cook IJ, Kahrilas PJ, Paterson WG et al. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology* 2006;130(5):1459-1465.
16. Fass R, Ofman JJ. Gastroesophageal reflux disease-should we adopt a new conceptual framework ? *Am J Gastroenterol* 2002;97(8):1901-1909.
17. Montes-Rios RA, Garcia-Ruiz DA. Reflujo laringofaríngeo. *An Orl Mex* 2013 ;58:170-174.
18. Montes-Rios RA, Cardenas-Padron R. Incidencia de las manifestaciones otorrinolaringológicas del reflujo gastroesofágico en personas jóvenes de México. *Rev Esp Med Quir* 2011;16:152-156
19. Cherry J, Margulis SI. Contact ulcer of the Larynx. *Laryngoscope* 1968;78:1937-1940.
20. Monnier P, Ollyo JP, Fontollet CH, Savary M. Epidemiology and natural history of reflux esophagitis. *Semin Laap Surg* 1995;2:2-9
21. Louis C, Dib J, Ortiz A, Suarez D. Longitud esofágica: Estudio prospectivo en pacientes adultos con enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Gen* 2009;65(4):262-265.
22. Spiros N, Sgouros MD, Dimitrius Meakus MD et al. Prevalence and axial length of hiatus hernia in patients with nonerosive reflux disease a prospective study. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:814-818.
23. Louis C, Leamus A, Jankovic V, Balza T, Bonilla Y. Utilidad clínica de las pruebas de funcionalismo esofágico en adultos con enfermedad por reflujo gastroesofágico y trastorno motores de esófago. *GEN* 2002; 56 (4): 231-238.
24. Schindlbeck NE, Heinrich C, König A, et al. Optimal thresholds, sensitivity and specificity of long term pH-metry for the detection of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1987;93:95.
25. Allen ML, Orr WC, Woodruff DM, et al. Validation of an ambulatory esophageal pH monitoring system. *Am J Gastroenterol* 1988;83:87.

Cáncer Colorectal: características de la expresión del oncogen K-ras

Autores Adriana Romero,¹ Walter Orlandi,¹ Juan Carlos González¹

Afiliación ¹Servicio y Cátedra de Gastroenterología. Hospital Universitario de Caracas (HUC). Caracas-Venezuela. Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2016;70(2):48-53. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 2477-975X

Autor correspondiente: Adriana Romero. Servicio y Cátedra de Gastroenterología. Hospital Universitario de Caracas (HUC). Caracas-Venezuela. adriana.romeroaure@gmail.com

Correos Autores: adriana.romeroaure@gmail.com; walterorlandio21@gmail.com; gonzalezdcj@gmail.com

Fecha de recepción: 05 de abril de 2016. Fecha de revisión: 30 de abril de 2016. Fecha de Aprobación: 09 de mayo de 2016.

Resumen

Introducción: El cáncer de colon ocupa el cuarto lugar como causa de muerte por cáncer en adultos. **Objetivo:** Describir características de la expresión del oncogen *K-ras* en pacientes con cáncer colorectal (CCR) que acudieron a consulta de Gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas en el período enero-julio 2014. **Metodología:** Estudio de corte transversal, descriptivo y prospectivo. La población de estudio estuvo conformada por pacientes con diagnóstico de CCR por colonoscopia e histología con evaluación molecular del *K-ras*. **Resultados:** de 35 pacientes 57,14% fueron del sexo masculino y 42,86% del femenino con edad media de 57±17 años; el 100% de la muestra por histología correspondió a ADC predominando el tipo moderadamente diferenciado (40,00%). 28 pacientes (80%) no presentó mutación del *K-ras* mientras que 7 (20,00%) sí, de los cuales 6 (85,71%) reportó mutación en el codón 12 y 1 en el 13 (14,28%); en 4 de los 7 pacientes (57,14%) la mutación estuvo en el colon izquierdo. **Conclusiones:** la mutación del *K-ras* predomina en el sexo masculino con edad media de 57 años estando presente en 20% de la población; la mutación en el codón 12 es más frecuente asociada al colon izquierdo y el CCR más común es el ADC bien diferenciado.

Palabras clave: *K-ras*, cáncer colorectal, oncogen, mutación.

COLORECTAL CANCER: CHARACTERISTICS OF THE EXPRESSION OF *K-RAS* ONCOGENE

Summary

Introduction: Colon cancer ranks fourth leading cause of cancer death in adults. **Objective:** To describe characteristics of the expression of *K-ras* oncogene in patients with colorectal cancer (CRC) who attended the outpatient Gastroenterology of the University Hospital of Caracas (HUC) in the period from January-July 2014. **Methodology:** Transversal, descriptive and prospective court. The study population consisted of patients diagnosed with CRC by colonoscopy and histology with molecular evaluation of *K-ras*. **Results:** Of the 35 patients 57,14% were male and 42,86% female with a mean age of 57±17 years old; 100% of the sample corresponded to ADC histology predominating moderately differentiated rate (40.00%). 28 patients (80%) had no mutation of *K-ras* while 7 (20,00%) did, of which 6 (85,71%) reported mutation at codon 12 and 1 in the 13 (14,28%); in 4 of 7 patients (57,14%) mutation was in the left colon. **Conclusions:** *K-ras* mutation predominates in males with an average age of 57 years old and is present in 20% of the population; mutation in codon 12 is most frequently associated with the left colon and the most common type of CRC by histology is the well differentiated ADC.

Key words: *K-ras*, colorectal cancer, oncogene, mutation.

Introducción

El cáncer de colon (CC) es uno de los cánceres del tracto gastrointestinal (TGI) más frecuentes en Venezuela, ocupando el cuarto lugar como causa de muerte por cáncer en adultos; puede presentarse en forma de sangrado rectal, cambios en el hábito intestinal, anemia resultante de pérdida de sangre crónica y dolor abdominal; la obstrucción intestinal es común cuando el tumor está situado en el colon izquierdo y la perforación ocurre en raras ocasiones; por esta razón se han realizado numerosos intentos para detectar los tumores en estadios tempranos. Uno de los grandes avances en la genética molecular de los tumores colorectales es la identificación de mutaciones en el oncogen *K-ras*. Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de CC y de recto se encuentran los modificables: obesidad, Diabetes Mellitus (DM) tipo 2, terapia de reemplazo hormonal, sedentarismo, dieta rica en carnes rojas o carne procesada, consumo de alcohol, tabaquismo, bajo consumo de frutas y vegetales; y los no modificables: edad mayor de 50 años, antecedentes familiares (cáncer, pólipos, síndrome de Lynch, adenomatosis polipoidea familiar) y antecedente personal de enfermedad inflamatoria intestinal.¹

El *K-ras* es un gen crítico en el desarrollo de una gran variedad de cánceres; pertenece a la familia de los genes *ras* (*K-ras*, *N-ras* y *H-ras*) que codifican a las proteínas pequeñas de unión al nucleótido de guanina; es un elemento clave de las vías de señalización celular, como la MAPK, KAK-STAT y PI3K y juega un papel importante en una variedad de procesos celulares, incluyendo la proliferación y la apoptosis. La proteína *K-ras* actúa como un transductor de señal fundamental para un número de receptores celulares, incluyendo al receptor del factor de crecimiento epidérmico (RFCE). Las mutaciones en el gen *K-ras* son comunes en varios tipos de cáncer, incluyendo: páncreas (65%), colon (40%), pulmón (20%) y ovario (15%).^{2,3}

En los tumores existen diferentes formas del gen *K-ras* que codifican ya sea una proteína normal no mutada conocida como *K-ras* salvaje (tipo natural) o una proteína anormal mutada conocida como *K-ras* mutada. El estatus de este gen (Salvaje o mutado) puede ser indicativo de pronóstico y predictivo de respuesta a ciertos fármacos. En los tumores con *K-ras* salvaje, la proteína se activa temporalmente en respuesta a ciertos estímulos, tal como la señalización del RFCE; y con el gen mutado la proteína se encuentra permanentemente activada sin la necesidad de estímulos, teniendo como consecuencia el crecimiento y propagación tumoral sin regulación. En el CCR hasta un 65% de los pacientes presentan la versión de *K-ras* salvaje y el resto la versión mutada del gen, por lo que actualmente ha aumentado la relevancia de los biomarcadores, incluyendo el papel del *K-ras* en este tipo de cáncer y otros asociados al RFCE. La mayoría de las mutaciones *K-ras* identificadas (85%) está confinada a los codones 12 y 13, el resto al codón 61 y recientemente un estudio japonés demostró la presencia de tres mutaciones en el codón 19 de este mismo gen.⁴

El CCR es la mayor causa de morbilidad y mortalidad asociada a cáncer en América del Norte, Europa y otras regiones donde los estilos de vida y los hábitos alimenticios son similares; es la cuarta causa más común de casos nuevos diagnosticados en EEUU precedido del cáncer de mama, próstata y pulmón. El CCR constituye 10% de casos nuevos diagnosticados en hombres y 11% en mujeres. En Venezuela, la segunda causa de mortalidad en la población se debe al cáncer, dentro del cual el CCR ocupa el cuarto lugar según el último reporte anual de mortalidad para el año 2012 publicado por el Ministerio Popular Para la Salud (MPPS).^{5,6,7}

Las células cancerígenas en el colon se caracterizan por cambios fenotípicos hereditables que son el resultado de alteraciones cuantitativas y cualitativas en la expresión del gen. Los cambios genéticos que pueden estar implicados en el desarrollo de CCR están categorizados en tres grandes clases: alteraciones en los proto-oncogenes, pérdida de la actividad genética supresora del tumor y anomalías en los genes implicados en la reparación del ADN incompatible.

Los adenomas y carcinomas nacen en el contexto de inestabilidad del genoma en el cual las células epiteliales adquieren un número de mutaciones necesarias para alcanzar el estado de neoplasia. La desestabilización del genoma es un prerrequisito para la formación del tumor, lo cual comúnmente corresponde a la inestabilidad del cromosoma con posterior pérdida del alelo, amplificaciones cromosómicas y translocaciones.

Los proto-oncogenes celulares son genes humanos evolucionados conservados que contienen secuencias de ADN homólogas a las de los retrovirus transformados, muchos de ellos juegan un papel en la transducción de señal y en la regulación normal del crecimiento celular, una activación inapropiada de los mismos puede llevar a la transmisión anormal de los mensajes reguladores desde la superficie de la célula hasta el núcleo, lo cual lleva a una proliferación anormal y eventualmente al desarrollo del tumor. Se han descrito tres genes humanos *ras* (*K-ras*, *N-ras* y *H-ras*) que codifican a la proteína de unión nucleótido guanina que regula las vías de señalización intracelular; aproximadamente el 65% de los CR esporádicos tienen puntos de activación mutados en un gen *ras*, más frecuente en el *K-ras*. La mayoría de las mutaciones *ras* parecen ocurrir durante los estadios intermedios del crecimiento del adenoma. La mutación del gen *ras* fue encontrada en un 47% de los carcinomas, en 58% de los adenomas >1cm y en el 10% de los <1cm, lo cual sugiere que las activaciones tempranas contribuyen a la formación de neoplasia. Alteraciones en la señal de transducción puede conllevar al crecimiento anormal celular y por lo tanto participar en la transformación neoplásica.⁵

La detección temprana del CCR a través de pruebas de despistaje en la población en riesgo ayuda a disminuir las causas de morbilidad y mortalidad por esta patología. Al comprobar por métodos invasivos de imagen la presencia de lesiones precancerígenas y/o sospechosas de cáncer con posterior toma de biopsia de las mismas, se puede realizar en ellas una evaluación molecular del gen *K-ras* que ayude a determinar mediante el aislamiento del ADN de la muestra del tumor si se encuentran mutaciones o no en los codones 12, 13 y 61 de este gen. Los resultados de esta prueba pueden dar indicio de la gravedad de la enfermedad, pronóstico de evolución de la misma e incluso ayudan en la escogencia de medicamentos adecuados para una condición en particular (farmacogenética).^{9,10}

La activación del oncogen *K-ras* ha sido implicada en la carcinogénesis del CCR, donde se encuentra mutado del 30-60% de los adenocarcinomas. El desarrollo del CCR es un proceso multifactorial caracterizado por la acumulación de alteraciones genéticas, donde el gen *K-ras* participa en la transición de adenoma intermedio a carcinomas esporádicos en el CCR. Este gen se ha encontrado mutado en el 10-15% de los adenomas <1cm y en el 30-60% >1cm; por lo que se estima que el gen *K-ras* mutado contribuye a la formación de carcinoma.¹⁰

La mayoría de los CCR ocurren de forma esporádica en ausencia de síndromes familiares adenomatosos bien definidos. Como la mayoría de los cánceres de otros órganos, existen condiciones asociadas con riesgo de desarrollo de tumor; ocurre un conjunto bien descrito de alteraciones genéticas que conducen a neoplasias malignas colorectales la base anatomopatológica de este modelo es la secuencia adenoma-carcinoma que implica: -las

poblaciones que tienen una prevalencia alta de adenomas experimentan una alta probabilidad de desarrollar CCR y viceversa, -la distribución del adenoma dentro del colon y el recto es más o menos comparable a la del CCR, -la incidencia máxima de pólipos adenomatosos es anterior en algunos años a la incidencia máxima de CCR, -cuando el carcinoma invasivo se identifica en una etapa precoz existe con frecuencia tejido adenomatoso adyacente, -el riesgo de cáncer guarda relación directa con el número de adenomas y por tanto la presencia de cáncer es casi cierta en los pacientes con síndromes de poliposis familiar; -y que los programas de seguimiento periódico de los pacientes para detectar el desarrollo de adenomas y eliminar todos los sospechosos, reduce la incidencia de CCR.¹¹

Reportes epidemiológicos, patológicos y genéticos soportan el concepto que más del 95% de los CCR en países occidentales se desarrollan a partir de adenomas, clasificándose como de bajo y de alto grado; aproximadamente del 5-7% de los adenomas tienen alto grado de displasia y del 4-7% tienen carcinoma invasivo al momento de realizar la resección endoscópica. La probabilidad del desarrollo de displasia de alto grado aumenta con el tamaño del pólipo y el componente veloso. La prevalencia de adenomas implica que la población afectada es de 5-7 años más joven que la que tiene carcinoma. A medida que los adenomas crecen desarrollan signos de malignidad; necesitando de 10-12 años para experimentar estos cambios. Existen variaciones geográficas en la incidencia de CCR que parecen tener más relación con el ambiente que con los factores genéticos; entre estos, factores dietéticos, tales como consumo excesivo de grasa; baja ingesta de frutas, vegetales, fibra, algunas vitaminas (A, E, C, y folato), minerales (calcio, selenio); medicamentos (aspirina y otros agentes antiinflamatorios no esteroideos, reemplazo hormonal en mujeres con menopausia); consumo de tabaco, ingesta excesiva de alcohol y obesidad.¹²

El desarrollo de CCR es un proceso multifactorial caracterizado por la acumulación de alteraciones genéticas. El modelo de Fearon y Vogelstein explica la participación del gen de la poliposis adenomatosa del colon en la formación del adenoma y la del oncogen *K-ras* en la transición de adenoma intermedio a carcinoma en CCR esporádico. Se han encontrado mutaciones del oncogen *K-ras* en 10-15% de los adenomas <1cm, de 30-60% en los >1cm y en un 30-60% de los adenocarcinomas, lo que implica que el gen *K-ras* mutado contribuye a la formación de carcinoma. La proteína *ras* se activa transitoriamente como respuesta a señales extracelulares tales como factores de crecimiento, citoquinas y hormonas que estimulan a los receptores de la superficie celular. El funcionamiento del *ras* es un intercambio entre un estado inactivo, en donde la proteína se encuentra unida a guanosine-difosfato (GDP) y un estado activo donde ocurre la conversión a guanoside-trifosfato (GTP); este intercambio está regulado por dos tipos de proteínas: el factor de intercambio $GDP \pm GTP$ que cataliza el intercambio $GDP \pm GTP$ y la proteína activadora de GTPasa que intercambia la capacidad intrínseca de *ras* a hidrólisis del GTP a GDP, lo que conlleva al estado inactivo del *ras*. Los genes activados y mutados del *ras* tienen una actividad GTPasa intrínseca alterada que reduce el mecanismo de activación de la proteína. Aproximadamente el 90% de las mutaciones se encuentran en los codones 12 (salvaje GGT), 13 (salvaje GGC) del exón 1; y 5% en el codón 61 (salvaje CAA) en el exón 2.¹¹

Los cuatro principales y más importantes factores de riesgo para el desarrollo de CCR son: edad avanzada, antecedente personal de neoplasia CR, antecedente familiar de neoplasia CR y enfermedad inflamatoria intestinal. La incidencia de la enfermedad, la cual es mayor en hombres que en mujeres, es bastante baja en individuos <50 años sin factores de riesgo específicos; después de los 50 años la incidencia se duplica cada década, aumentando de 0.2 casos por 1000 habitantes a los 50 años a 2.8 casos por 1000 habitantes a la edad de los 70.¹²

La colonoscopia es el procedimiento de elección con una sensibilidad de 98% para el diagnóstico de CCR, caracterización y tratamiento de los pólipos adenomatosos. Los signos y síntomas más tempranos de esta enfermedad son: cambios en el hábito intestinal, dolor abdominal persistente, rectorragia (macroscópica u oculta en heces) y anemia por deficiencia de hierro de origen desconocido. Los signos y síntomas tardíos son: dolor abdominal severo, obstrucción intestinal, perforación, masa abdominal palpable y pérdida de peso. Las guías actuales para el diagnóstico temprano del CCR en individuos asintomáticos incluyen que a toda aquella persona >50 años, hombre o mujer, debe ser sometida a estudios de despistaje tales como: sangre oculta en heces (FOBT, por sus siglas en inglés) anualmente; a una prueba de inmunoquímica fecal (FIT, siglas en inglés) anualmente; test de ADN en heces; sigmoidoscopia flexible cada 5 años; colon por enema con bario cada 5 años; colonoscopia cada 10 años; o colonografía virtual cada 5 años.^{6,12}

Esta investigación tiene como objetivo determinar las características de la expresión del oncogen *K-ras* en pacientes con diagnóstico de CCR que acudieron a la consulta externa del Servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas, en el período comprendido entre enero-julio 2014, para así comprobar la mutación del gen y su influencia en el desarrollo de nuevos esquemas terapéuticos y en la respuesta a los mismos.

Pacientes y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo y prospectivo.

La población estuvo constituida por aquellas personas que asistieron a la consulta externa del Servicio de Gastroenterología del HUC, en el período enero-julio 2014, identificando en ellas factores de riesgo, antecedentes personales y familiares, resultados de laboratorio, conclusiones de estudio de colonoscopia, resultados de histología y la evaluación molecular del gen *K-ras* en las biopsias tomadas. La muestra es no probabilística tipo discrecional.

Se incluyeron a pacientes con diagnóstico de CCR a quienes se les realizó colonoscopia con toma de muestra de la lesión, estudio histológico y posterior evaluación molecular del gen *K-ras* en el corte histológico.

En la recolección de datos se utilizó como instrumento una ficha la cual contiene: edad, sexo, número de historia, ubicación del tumor (colon ascendente, transversal, descendente, sigmoide o recto), tipo de muestra, número de muestra, diagnóstico, diagnóstico de biopsia y evaluación molecular del gen *K-ras*. Dichos datos fueron obtenidos mediante la realización de historias médicas e indicación de estudios de imagen, histológica y evaluación molecular a través de la evaluación de las muestras histológicas a través de la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa.

Una vez realizado el seguimiento de la muestra a estudiar, los datos obtenidos se registraron en la ficha de recolección de datos para su procesamiento estadístico. Se calcularon frecuencias absolutas y relativas, las cuales se presentan en tablas y gráficos (diagrama sectorial) de acuerdo a los resultados recolectados.

Resultados

Participaron 35 pacientes con diagnóstico de CCR a quienes posterior a la realización de colonoscopia y toma de biopsia para reporte histológico, se realizó una evaluación molecular del gen *K-ras* en las mismas, mediante el aislamiento del ADN de las muestras del tumor, amplificación del gen, secuenciación de los productos amplificados y análisis por bioinformática para determinar si se encontraban mutaciones en los codones 12, 13 y 61 del gen.

De los 35 pacientes, 20 (57,14%) fueron del sexo masculino y 15 del femenino (42,86%) (Figura 1); con una edad media de 57 ± 17 (Cuadro 1)

En relación a las características de la muestra según localización del tumor hubo mayor afectación en el colon izquierdo (68,6%) que en el derecho, estando representado en un 40% en el colon sigmoides y 28,6% en el descendente (Figura 3).

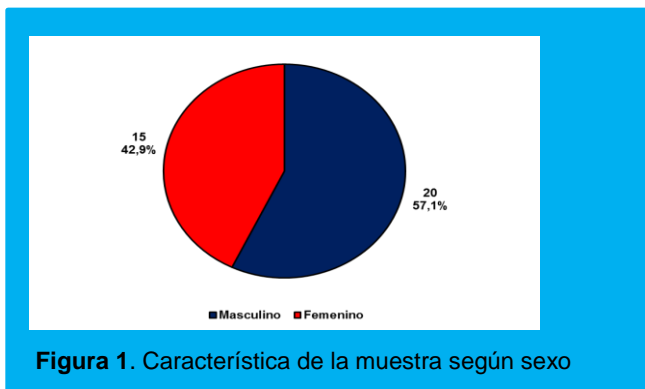


Figura 1. Característica de la muestra según sexo

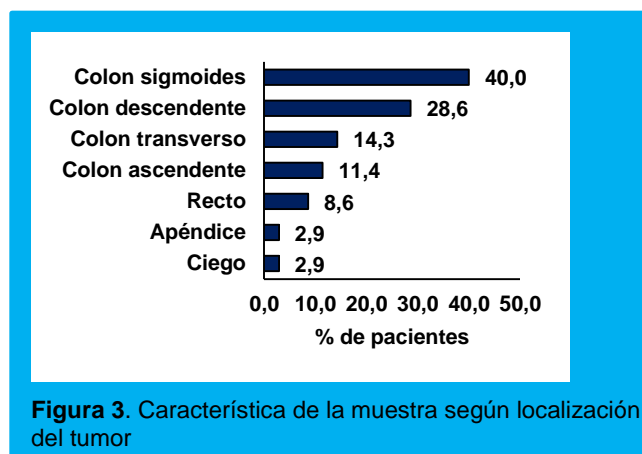


Figura 3. Característica de la muestra según localización del tumor

Cuadro 1 Características de la muestra según edad y sexo

| Variables | Estadísticos |
|-----------|--------------|
| n | 35 |
| Edad (*) | 57 ± 16 |
| Sexo | |
| Masculino | 20 |
| Femenino | 15 |

(*) media ± desviación estándar

Un total de 28 pacientes (80%) no presentó mutación del gen *K-ras* mientras que 7 (20%) sí (Figura 4); de los cuales 6 (85,71%) reportó mutación en el codón 12, específicamente G12D (aspartato) y en 1 (14,28%) en el codón 13, G13D (aspartato); en 5 de los 7 pacientes (71,5%) la mutación correspondió al colon izquierdo (sigmoides y descendente) donde 4 fueron en el codón 12 y 1 en el 13; 2 pacientes (28,5%) correspondieron al colon derecho (ascendente) con mutación en el codón 12 (Cuadro 2).

En cuanto a las características histológicas según grado de diferenciación del CCR, la totalidad de los casos correspondieron a adenocarcinomas (ADC) de los cuales 8 (22,9%) reportó poco diferenciado, 14 (40,00%) moderadamente diferenciado y 13 (37,1%) bien diferenciado (Figura 2).

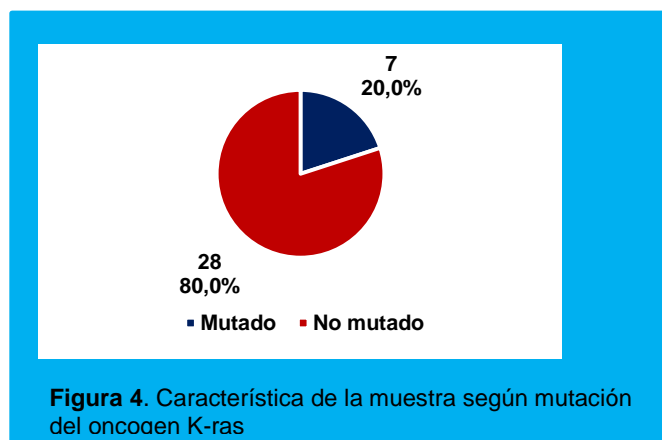


Figura 4. Característica de la muestra según mutación del oncogen K-ras

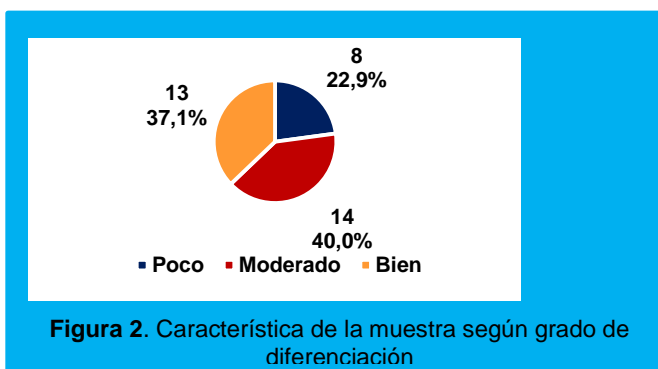


Figura 2. Característica de la muestra según grado de diferenciación

Discusión

La determinación del gen *K-ras* en el CCR se ha convertido en una herramienta importante para el manejo médico del paciente. Las mutaciones en los codones 12 y 13 son un predictor negativo de la respuesta a los anticuerpos anti-receptor del factor de crecimiento epidérmico (anti-RFCE) en este tipo de cáncer; hasta un 65% de los pacientes presentan la versión *K-ras* salvaje mientras que el restante 35% la versión mutada del gen, por lo que la determinación del mismo es un importante biomarcador en los pacientes con CCR.¹³

Cuadro 2 Características de la muestra según mutación, no mutación y localización del oncogén K-ras

| Localización | Mutación oncogén K-ras | | | | p |
|-------------------|------------------------|-----------|--------|-----------|-------|
| | Mutado | No mutado | Mutado | No mutado | |
| Recto | 0 | 0,0 | 3 | 10,7 | 0,880 |
| Colon Sigmoides | 2 | 28,6 | 12 | 42,9 | 0,796 |
| Colon descendente | 3 | 42,9 | 7 | 25,0 | 0,640 |
| Colon Transverso | 0 | 0,0 | 5 | 17,9 | 0,546 |
| Colon Ascendente | 2 | 28,5 | 2 | 7,1 | 0,353 |
| Ciego | 0 | 0,0 | 1 | 3,6 | 1,000 |
| Apéndice | 0 | 0,0 | 1 | 3,6 | 1,000 |

En el 2009, en Venezuela, Rojas et al., realizaron un estudio en Maracaibo cuya objetivo fue identificar los tipos de mutación *K-ras* en pacientes con diagnóstico de CCR y relacionarlos con el grado de diferenciación histológica y con el estadio clínico. Encontraron mutaciones en los codones 12 y 13 en el 23,33% de los pacientes, de estos 28,57% en el codón 12, en el codón 13 se encontró un 57,14% y 14,29% para ambos codones. Fueron más frecuentes en el colon izquierdo con 78,57% y según la clasificación histológica en los ADC bien diferenciados (58,70%) y en los mucinosos (28,57%).¹; resultados similares a los de este estudio donde se encontró que en el 20% de la población se evidenció una mutación del gen, siendo más frecuente en el colon izquierdo (68,6%). La diferencia de ambos estudios estuvo en el reporte del codón mutado, ya que en esta investigación se determinó que la mutación más frecuente se ve en el codón 12 (85,71%); y que en la totalidad de la muestra el hallazgo histológico en un 100% fue para ADC.

Por otra parte, Roa y et al., en el 2013, publicaron un estudio en Chile llamado mutación del gen *K-ras* en el CCR, enfocado en determinar frecuencia, tipo y distribución de esta mutación en la población en estudio. La muestra estuvo conformada por 109 pacientes de los cuales 56 (51,3%) correspondieron a mujeres y 53 por hombres (48,7%). La totalidad de los casos correspondieron a ADC; en 46 casos (42,2%) se demostró mutación del gen *K-ras*, mientras que en el resto no. Las mutaciones comprometieron al codón 12 en 37 casos (80,4%) y al codón 13 en 9 casos (19,6%). La mayor frecuencia de mutaciones se observó entre los 40 y 49 años. Las mutaciones más frecuentes fueron en la secuencia G12D (aspartato) (39,1%), la G12V (valina) (24,2%) y la G13D (aspartato) (19,5%).¹⁴ Resultados diferentes a los de este estudio donde la población más afectada fue la del sexo masculino (57,14%) observando una mayor frecuencia de mutaciones entre los 31 y 70 años de edad, concluyendo que la mutación más frecuente fue la del codón 12 en la secuencia G12D en un 85,7% de los casos. El único resultado similar fue el porcentaje de mutación para el codón 13 en un 14,28% correspondiendo para la secuencia G13D.

En el 2014, se publicó un estudio por Zahrani et al., en Arabia Saudita enfocado en determinar las características clínico-patológicas de la mutación del gen *K-ras* en el CCR. Estudiaron a 150 pacientes con hallazgo de ADC por histología, en los cuales

determinaron el estatus del gen *K-ras*; la mutación se comprobó en el 56% de los pacientes, de los cuales 48,7% correspondió al codón 12, más común en la secuencia G12V y G12D (35,6% para cada uno); la mutación en el codón 13 estuvo presente en un 7,3%, con una mayor frecuencia en la secuencia G13D (90,9%). En cuanto a la ubicación anatómica, se observó mayor frecuencia en el colon izquierdo (sigmoides).¹⁵ Los resultados fueron similares a los de la presente investigación donde también se obtuvo una mayor frecuencia de ADC con mutación del gen *K-ras* en el codón 12 (G12D) con una ubicación anatómica correspondiente al colon izquierdo (sigmoides), sin embargo en la población solo se obtuvo 20% de mutación del gen.

El análisis molecular del oncogén *K-ras* permitió evidenciar mutaciones que sirven como parámetro pronóstico en el CCR. La frecuencia de mutaciones encontradas en este trabajo son similares a algunas de las reportadas a nivel mundial, sin embargo nuevas investigaciones prospectivas sobre este tema en condiciones estrictamente controladas, con un mayor número de pacientes y en un período mayor de estudio, serán necesarias para comprobar la efectividad del *K-ras* como biomarcador en aquellos pacientes con CCR quienes serían candidatos para inicio de terapia anti-RFCE.

Conclusiones

Los hallazgos de esta investigación indican que el CCR es más frecuente en el sexo masculino que en el femenino con una edad media de 57 ± 17 ; que el tipo de CCR más frecuente según histología es el ADC moderadamente diferenciado y que la mutación del gen *K-ras* es más común en el colon izquierdo (sigmoides) con mutación en el codón 12, específicamente en la secuencia G12D, sin embargo solo el 20% de los pacientes presentaron mutación de este gen.

Debido a los hallazgos obtenidos en el estudio, los cuales refuerzan los resultados de otras investigaciones, es importante considerar la caracterización de la expresión del oncogén *K-ras* en aquellos pacientes con diagnóstico de CCR para individualizar la terapia, ya que se ha comprobado que el estatus de este gen ha marcado un aumento en la eficacia en el tratamiento con anti-RFCE de primera línea de esta patología, tomando en consideración que la mutación del mismo es un valor predictivo negativo para la eficacia del tratamiento.

Clasificación del Trabajo

AREA: Gastroenterología

TIPO: Clínico

TEMA: Cáncer Colorectal.

PATROCINIO: este trabajo no ha sido patrocinado por ningún ente gubernamental o comercial.

Referencias Bibliográficas

1. Estrada, P., Rojas A., Zabala, W., Borjas, L., Soca, L. Frecuencia y asociación clinicopatológico de las mutaciones del oncogen *K-ras* en pacientes venezolanos con cáncer colorectal. *Invest Clin.* 2009;50(1):55-63.
2. Wang, HL. Lopategui J. *K-ras* Mutation testing in human cancers: The Pathologists role in the era of personalized medicine. *Adv Anat Pathol.* 2010;17(1):23-32.
3. Anderson, S. Laboratory methods for *K-ras* mutation analysis. *Expert RevMol Diag.* 2011;11(6):635-642.
4. Van Cutsem, E., *K-ras* Status and efficacy in the first line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The Crystal experience. *J Clin Oncol.* 2008;26(155):1.
5. Bresalier, R. Feldman, M., Friedman, L., Sleisenger, M. *Gastrointestinal and Liver disease: Pathophysiology, Diagnosis and Management.* Elsevier (Philadelphia). 2002:2215-2261.
6. American Cancer Society. *Cancer: Facts & Figures 2013.* Atlanta: American Cancer Society; 2013. p. 12-60.
7. Ministerio Popular Para la Salud. *Anuario de mortalidad 2012.* República Bolivariana de Venezuela: MPPS. 2014. p. 26-27.
8. Diehl, F., Li, M., Dressman, D. Detection and quantification of mutations in the plasma of patients with colorectal tumors. *PNAS.* 2005; 102(5):16368-16373.
9. Información científica [actualizado 1 de jul 2013; citado 3 de jul 2013] Laboratorio de Genética Molecular. Disponible en: <http://www.genmolab.com>
10. Brink, M., Goeij, A., Weijnenberg, M., Roemen, G. *K-ras* oncogene mutations in sporadic colorectal cancer in the Netherlands cohort study. *Carcinogenesis.* 2003; 24(4):703 -710.
11. Kumar, V., Abbas, A., Fausto, N. *Robbins y Cotran Patología estructural y funcional.* Elsevier (Barcelona). 2005:861-872.
12. DiMarino, A., Benjamin, S. *Gastrointestinal Disease: An Endoscopic Approach.* Philadelphia: Slack Incorporation; 2002:815-834.
13. Anderson, S. Laboratory methods for *K-ras* mutation analysis. *Expert RevMol Diag.* 2011;11(6):635-642.
14. Roa, I., Sánchez, T., Majlis, A., Schalper, K. Mutación del gen *K-ras* en el cáncer de colon y recto. *Rev med Chil.* 2013;141(9):310-319.
15. Zahrani, A., Kandil, M., Badar, T., Abdelsalam, M., Al-Faiar, A., Ismail, A. Clinical and pathological study of *K-ras* mutations in colorectal tumors in Saudi Arabia. *Tumori.* 2014;100(1):75-79.

Ictericia obstructiva benigna y maligna: utilidad clínica del CA 19-9

Autores Gustavo Medina,¹ Fabio Saccá,¹ César Louis²

Afiliación

¹Médico Gastroenterólogo, especialista en CPRE y endoscopia terapéutica. Servicio y Cátedra de Gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas. Universidad Central de Venezuela ²Médico Gastroenterólogo. Neurogastroenterología. Servicio y Cátedra de Gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas. Universidad Central de Venezuela.

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2016;70(2):54-60. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 2477-975X

Autor correspondiente: Fabio Saccá. Servicio y Cátedra de Gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas. Universidad Central de Venezuela. doctorfabiosacca@yahoo.com

Correos Autores: erbestogeml19@hotmail.com; doctorfabiosacca@yahoo.com; cesarlouismd@gmail.com

Fecha de recepción: 20 de febrero de 2016. Fecha de revisión: 05 de abril de 2016. Fecha de Aprobación: 09 de mayo de 2016.

Resumen

Introducción: Se estableció como objetivo determinar la utilidad clínica del marcador tumoral CA 19-9 en ictericia obstructiva de origen benigno y maligno en pacientes adultos que acuden al servicio de gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas. **Pacientes y métodos:** se estableció como muestra a todos los pacientes que fueron hospitalizados en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas con ictericia obstructiva, a los cuales se les realizó la determinación del CA 19-9 antes y siete días después del drenaje de la vía biliar a través de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y se determinó la variación de los valores de CA 19-9 y si este valor permitió diferenciar entre ambas etiologías. **Resultados:** Los valores de CA 19-9 no se modificaron de forma significativa después del drenaje biliar en la patología benigna ni en la maligna. Se obtuvo un nuevo punto de corte para el CA 19-9 (47U/L), manteniendo la sensibilidad, pero aumentando la especificidad. **Conclusiones:** No se puede utilizar la variación del CA 19-9 después del drenaje biliar como elemento diagnóstico para diferenciar entre enfermedad benigna o maligna biliopancreática.

Palabras clave: CA 19-9, Ictericia obstructiva, Colangitis, Biliopancreático, Bilirrubina.

BENIGN AND MALIGNANT OBSTRUCTIVE JAUNDICE: CLINICAL UTILITY OF CA 19-9

Summary

Aim: to determinate the clinical utility of the tumor marker CA 19-9 in obstructive jaundice of benign and malignant origin in adult patients who comes to the service of gastroenterology of the Caracas University Hospital. **Patients and methods:** was establish as sample every patient who undergo hospitalization in the service of gastroenterology Caracas University Hospital with obstructive jaundice in which was determinate the CA 19-9 before and seven days after the drainage of the biliary pathway with endoscopic retrograde colangiopancreatography and was determinate the variation of the results of the CA 19-9 and if this result can differentiate between both etiologies. **Results:** the values of CA19-9 did not modified in significant way after the biliary drainage in the benign and malignant pathology. It was obtained a new cohort point of the CA 19-9 (47U/L), keeping the sensitivity, but increasing the specificity. **Conclusions:** it can't be used the variation of the CA 19-9 after the biliary drainage as diagnostic element to differentiate between benign and malignant pathology..

Key words: ca 19-9, Obstructive jaundice, Cholangitis, Biliopancreatic, Bilirubin.

Introducción

La litiasis biliar y el colangiocarcinoma muestran una presentación clínica habitualmente como ictericia obstructiva, manifestándose ambos con niveles elevados de bilirrubina y enzimas de colestasis. Así mismo, los marcadores tumorales pueden encontrarse elevados en ambos casos. En estas situaciones el diagnóstico diferencial resulta complicado, y pese a la elevada sensibilidad y especificidad de las pruebas de imagen, no siempre puede realizarse un diagnóstico totalmente fiable.

Análíticamente, en el colangiocarcinoma, la α -feto proteína se encuentra elevada en menos del 5%, el antígeno carcinoembrionario (CEA) elevado en más de la mitad de los pacientes, y el CA 19-9 elevado en 80% de pacientes, sin embargo el 21 % de pacientes con ictericia no tumoral presenta un nivel de CA 19-9 >60 U/ml, presentando Sensibilidad (S)=64.4%/Especificidad (E)=56.7% cuando es comparado con patología benigna de la vía biliar.¹⁻²

El CA19-9 es un antígeno carbohidrato asociado a tumor que si bien, frecuentemente, esta aumentado en neoplasia pancreatobiliar, también puede estar elevado en pacientes con ictericia en ausencia de tumor debido a obstrucción biliar y en otras condiciones no relacionadas a hígado, vías biliares y páncreas.³

En una revisión de literatura, en 2010, se publicó un caso en la revista turca de gastroenterología donde se reporta que el CA 19-9 es valioso como marcador sérico de cáncer pancreático y biliar, pero concentraciones elevadas del mismo pueden ocurrir en diferentes patologías malignas gastrointestinales. Un valor de CA 19-9 mayor a 1,000 U/ml usualmente indica un cáncer digestivo y ha sido reportada una especificidad del 99% para cáncer pancreático, sin embargo, han sido reportados falsos positivos debidos a patologías benignas como pancreatitis o cirrosis hepática.⁴

Los marcadores tumorales pueden apoyar la sospecha diagnóstica, pero se debe ser cauto en su interpretación en el contexto del paciente con ictericia obstructiva. No siendo diagnósticos per se, deben acompañarse de pruebas de imagen que consoliden el diagnóstico mismo.

Se han realizado múltiples investigaciones alrededor del mundo con respecto a la sensibilidad y especificidad del marcador tumoral CA 19-9, su relación con enfermedad maligna y benigna de la vía biliar y de otras ubicaciones en el sistema digestivo, también se ha tratado de establecer un valor de corte que aumente la especificidad de este marcador, sin embargo siguen surgiendo reportes de casos y trabajos comparativos que sugieren que determinar este valor tiene grandes dificultades por el gran número de pacientes que presentan cifras elevadas de este marcador tumoral y finalmente presentan patología benigna.

Uno de los trabajos que buscan aclarar la utilidad del CA 19-9 es el titulado “¿Cómo interpretamos niveles elevados de CA 19-9 en sujetos asintomáticos?”, publicado en Enero de 2009, se estudiaron 353 pacientes con CA 19-9 elevado (mayor 37 U/ml), 2,8% presentaron enfermedad maligna, 27,5% fueron diagnosticados con patología benigna y el resto fue inespecífico, de manera que se concluye que el CA 19-9 no debe ser utilizado como herramienta diagnóstica y que en caso de elevación persistente de este marcador, deben realizarse estudios diagnósticos más sensibles y específicos.⁵

Así mismo, en Mayo de 2009 se publicó un trabajo titulado “Elevación persistente de niveles séricos de CA 19-9 sin evidencia de enfermedad maligna, que concluye que la elevación persistente y significativa (112 a 1.338 IU/ml (media 517 IU/ml)) del CA 19-9 puede ser encontrada en patología no maligna y no colestásica.

En el mismo orden de ideas y como un intento en encontrar un valor referencial y específico para este marcador tumoral en 2003 un trabajo realizado en la universidad de Malasia, en Kuala Lumpur, se investigó acerca de “la significancia clínica de niveles séricos del CA 19-9”.⁷

Otro conjunto de investigadores se ha dedicado a estudiar las diferencias en los valores de este marcador tumoral entre las patologías benignas y malignas, como por ejemplo, “Los niveles de antígeno CA 19-9 pueden distinguir entre enfermedad pancreatobiliar benigna y maligna” que refiere que el CA 19-9 es útil en la diferenciación de enfermedades pancreatobiliares cuando es utilizado un corte óptimo, combinado con radiología, lo que hace necesario un enfoque multidisciplinario.⁸

También se han publicado trabajos que relacionan los niveles del CA 19-9 con los niveles séricos de bilirrubina, en los que se reporta que no se puede firmemente diferenciar entre enfermedad benigna o maligna con el valor de CA 19-9 como único elemento, así como que hay que tener precaución en la interpretación de este marcador cuando existen niveles elevados de bilirrubina.⁹ Conclusiones similares que describen que los niveles de CA 19-9 son marcadamente influenciados por la bilirrubina sérica y que debe realizarse un ajuste en el valor de este marcador cuando existan niveles elevados de bilirrubina para mejorar su especificidad, fueron expresadas en una investigación publicada en 2008.¹⁰

Finalmente, dos investigaciones se han dedicado a observar la influencia del drenaje biliar sobre los niveles séricos de CA 19-9 y si los niveles absolutos o su variación posterior al drenaje pueden utilizarse como predictores de benignidad o malignidad, en uno de ellos el drenaje es percutáneo y en el segundo, que a continuación presentamos, el drenaje es por vía endoscópica, lo que lo hace similar a nuestro objetivo de investigación.

El primero de ellos publicado en Hepatogastroenterology en 2006 titulado “Efectos del drenaje biliar percutáneo en niveles séricos de marcadores tumorales en pacientes con ictericia obstructiva” concluyen que los niveles elevados de CA 19-9 desde el inicio y los niveles séricos de este marcador elevados después del drenaje son altamente sugestivos de malignidad.¹¹

La siguiente investigación publicada en 2009 en la revista americana de cirugía titulada “Niveles de CA19-9 en ictericia obstructiva: Valor clínico en condiciones benignas y malignas” incluyó a 128 pacientes, de los cuales 87 presentaban enfermedad pancreatobiliar maligna y 41 benigna, se obtuvieron los niveles séricos de CA 19-9 antes y después del drenaje biliar en 60 de los pacientes mencionados. Niveles elevados de CA 19 – 9 (>37 U/ml) fueron encontrados en el 61% de los casos benignos y en el 86% de los casos con enfermedad maligna. Posterior al drenaje biliar, una disminución en los niveles séricos del CA 19-9 fue observada en 19 de los 38 pacientes con enfermedad maligna y en casi todos los casos benignos, adicionalmente identificaron un nivel de corte de 90 U/ml asociado a mejoría en la especificidad diagnóstica después del drenaje.¹²

El objetivo principal de la presente investigación fue determinar la utilidad clínica del marcador tumoral CA 19-9 en ictericia obstructiva de origen benigno y maligno en pacientes adultos que acudieron al servicio de gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas desde el 1 de Agosto de 2012 hasta el 31 de Noviembre de 2012.

Para lograr dicho objetivo, se midieron los valores del marcador tumoral CA 19-9 en pacientes con ictericia obstructiva benigna o maligna antes y después del drenaje de la vía biliar por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), se determinó la variación de los valores del marcador tumoral CA 19-9 en pacientes con ictericia obstructiva benigna y maligna posterior al drenaje de la vía biliar por CPRE.

Si este valor permite diferenciar entre ambas etiologías, se relacionaron los niveles de bilirrubina sérica en enfermedad obstructiva biliar benigna y maligna y su relación con el valor del CA 19 – 9, el diámetro del colédoco medido por ultrasonido abdominal y los valores de CA 19 – 9, y la presencia o no de colangitis y los valores de CA 19 – 9 en pacientes con ictericia obstructiva benigna o maligna.

Esta investigación, en aras de respetar los principios establecidos en bioética, no realiza ningún procedimiento en detrimento de la salud de los pacientes incluidos en el estudio, el procedimiento de CPRE se realizó únicamente en aquellos pacientes que cumplieron con las indicaciones establecidas para la ejecución del procedimiento, además el mismo se practicó luego de la autorización por escrito por parte del paciente.

Pacientes y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, comparativo, prospectivo, con un diseño experimental de corte longitudinal.

La población está conformada por los residentes de Venezuela, enfermos con ictericia obstructiva de cualquier etiología. El tamaño de esta población no está reportado en ninguna fuente oficial, ni en los registros de la máxima autoridad sanitaria: Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS). La única referencia oficial que se tenía disponible al momento del diseño del estudio fue el Anuario de Mortalidad 2009, publicado el 27 de febrero de 2012. En dicha fuente, el número de fallecidos en Venezuela por tumores malignos de hígado, vías biliares y páncreas fue: 1659. Este número subestima a la población objetivo del estudio pero constituye una referencia nacional.

Para la muestra se consideraron a los pacientes que estuvieron hospitalizados en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas con ictericia obstructiva, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión que se detallan más adelante, comprendidos en el período entre el 1 de Agosto de 2012 hasta el 31 Noviembre de 2012.

De acuerdo a lo anterior, la muestra debería estar constituida por 332 lo cual representa una fracción muestral del 20% (si se considera como población los 1659 fallecidos por tumores indicados en el Anuario de Mortalidad del MPPS). A pesar que el Hospital Universitario de Caracas es un hospital de referencia nacional, no abarca a toda la población, por lo que el tamaño y la fracción muestral calculados están sobreestimados. En este trabajo se tomó una muestra de 42 pacientes, lo que corresponde a una fracción muestral del 2,5%.

Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes adultos mayores de 18 años con ictericia obstructiva de cualquier etiología y que desearon ingresar al estudio, (consentimiento informado).

El diagnóstico de ictericia obstructiva se determinó por la evaluación clínica y confirmado por elevación de la bilirrubina (mayor a 1.0 mg/dL) a predominio de bilirrubina directa, elevación de la gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) (mayor a 40 U/L) y elevación de la fosfatasa alcalina (FA) (mayor a 128 U/L).

No se incluyeron en el estudio los pacientes con antecedente de patología biliar previa y aquellos con manipulación de las vías biliares ya que puede estar alterada la anatomía y finalmente la fisiopatología de la nueva enfermedad en estudio, con lo cual se podrían modificar los valores que se desean medir. Así mismo aquellos pacientes con neoplasias no biliares o pancreáticas, con enfermedad hepática y aquellos con fármacos que alteren la bioquímica, pueden tener alterados los valores de bilirrubina y CA 19-9, no pudiéndose determinar que patología está condicionando esos valores.

En los pacientes con enfermedad renal está alterada la depuración de diversos parámetros lo que puede alterar los resultados finales.

Se procedió a realizar ultrasonido abdominal para lo cual se utilizó un equipo ultrasonido ALOKA, Prosaund \approx 5 sv, modelo pc-1530 (u1) con transductor sectorial de 3,5 MHz, que evaluara vías biliares intrahepáticas, colédoco, conducto de Wirsung, tamaño vesicular con sus diámetros longitudinal, transversal y altura para el cálculo de su volumen, grosor de la pared vesicular y la presencia o no de litiasis vesicular con el paciente en posición supina.

Se determinaron los siguientes parámetros ultrasonográficos:¹³

- * Volumen vesicular en ayuno de 12 horas (VA) mediante la mediación de las tres dimensiones de la vesícula, multiplicado por una constante de 0,52 (Formula del método elipsoide) expresado en ml.
- * Grosor de la pared vesicular tomando como grosor máximo normal 4mm.
- * Presencia o ausencia de litiasis vesicular.
- * Tamaño del colédoco tomando como diámetro máximo normal de 7 mm.
- * Dilatación de conducto de Wirsung tomando como nivel de corte 3mm.
- * Dilatación de las vías biliares intrahepáticas.
- * Presencia de litiasis coledociana o imágenes sugestivas de tumor de la vía biliar.

Se tomó una muestra periférica de sangre en el momento del ingreso con la cual se midieron todos los parámetros que el médico consideró necesarios para la evaluación y seguimiento del paciente y para esta investigación se incluyeron los valores de hematología completa, bilirrubina total, directa e indirecta, los valores de GGT, FA, lactato deshidrogenasa (LDH), alaninoaminotransferasa (ALT), aspartatoaminotransferasa (AST) y CA 19-9. En los pacientes que fueron incluidos en el estudio, los valores anteriores fueron medidos nuevamente al séptimo día posterior al drenaje de la vía biliar mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) y posteriormente analizados.

La distinción entre etiología benigna y maligna está basada en el curso clínico y los métodos diagnósticos como la tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética (RM), ultrasonido abdominal (US), ultrasonido endoscópico (USE) y CPRE. La muestra fue dividida en 2 grupos, el primer grupo, aquellos pacientes con enfermedad benigna y el segundo aquellos con enfermedad maligna.

Los valores de CA 19-9 fueron considerados elevados por encima del valor de corte de 37 U/mL según sugiere la literatura.¹⁴⁻¹⁶

Para el análisis estadístico, en primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de los datos recolectados. Para resumir las variables cualitativas, se calcularon las frecuencias por clases y diagramas de barras para la representación gráfica. Para el tratamiento de las variables cuantitativas se calcularon la media, la desviación estándar y el máximo y mínimo de los datos. Para la representación gráfica se utilizaron histogramas acompañados de diagramas de cajas y bigotes.

Con el fin de contrastar si las diferencias observadas a nivel descriptivo, como las variables cuantitativas son lo suficientemente grandes para que su causa no sea atribuible al azar, se emplearon pruebas de hipótesis de comparaciones de medias para muestras pequeñas e independientes (t-student).

Debido a que las varianzas eran desconocidas, también se realizaron pruebas de comparaciones de varianzas con el estadístico F de Fisher.

Las pruebas inferenciales se ejecutaron con el paquete estadístico R Project. R La salida de este paquete cuando se ejecuta una prueba de hipótesis consiste en el estadístico de dicha prueba y el p-valor de la misma.¹⁷

El p-valor o nivel de significancia se fijó en 0.05.

Por último, para evaluar la capacidad predictiva que tiene el CA 19-9 para diferenciar entre enfermedad benigna y maligna, se construyó una curva ROC. Esta curva muestra todos los pares sensibilidad/especificidad resultantes de la variación continua de los puntos de corte en todo el rango de resultados observados.

Resultados

En el presente estudio se incluyeron 42 pacientes y finalizaron el estudio el 100% de los mismos, no evidenciándose ningún abandono.

La media de la edad fue de 49,64 años y la mediana de 50 años. La edad mínima en este estudio fue de 23 años y la máxima de 83 años (**Figura 1**).

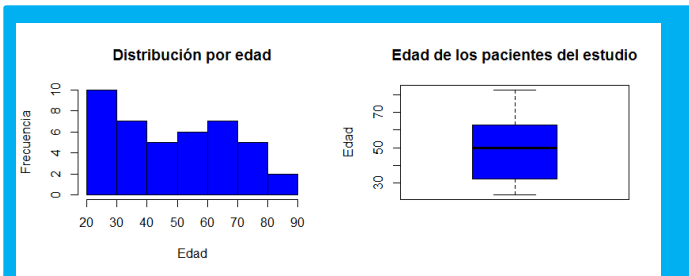


Figura 1. Frecuencia y distribución por edad. Edad expresada en años

La distribución por género evidenció la inclusión de 27 pacientes femeninos y 15 masculinos, representando el 64,28% y el 35,72% respectivamente.

Al evaluar el diámetro del colédoco evidenciamos que el 88,10% presentó el colédoco dilatado (anormal) y 11,9% normal, con una media, entre los catalogados anormales de 10,86mm y una mediana de 10mm.

Al observar los valores de bilirrubina, evidenciamos que el valor mínimo de bilirrubina fue de 0,6gr/dl y el máximo de 29,2gr/dl, con una media en 8,86gr/dl y una mediana de 6,5gr/dl (**Cuadro 1**).

Cuadro 1 Distribución estadística de la bilirrubina expresada en mg/dl

| Mínimo | 1Quartil | Mediana | Media | 3Quartil | Máximo | DE |
|--------|----------|---------|-------|----------|--------|------|
| 0,6 | 2,57 | 6,5 | 8,86 | 12,48 | 29,2 | 7,73 |

En el caso del tamaño del conducto de Wirsung, evidenciamos que el 92,86% presentaba tamaño normal y 7,14% presentaron aumento del diámetro.

El 73,81% presentaron patología biliopancreática benigna y 26,19% presentaron patología maligna de las vías biliares y páncreas.

El grupo benigno estuvo conformado por 10 pacientes masculinos y 21 femeninos con una edad promedio de 44 años, una mediana de 40 años y un rango de edad entre 23-83 años, así mismo el grupo maligno estuvo conformado por 5 pacientes masculinos y 6 femeninos con una edad promedio de 60 años, una mediana de 61 años y un rango de edad entre 26-81 años.

Solo el 19,05% presentó colangitis.

Los niveles séricos de CA19-9, de acuerdo al tipo de patología, están reportados en el **Cuadro 2**.

Cuadro 2 Valores de CA 19-9 expresados en UI/L

| | Mínimo | 1Quartil | Mediana | Media | 3Quartil | Máximo | DE | Rango intercuartil |
|----------------|--------|----------|---------|-------|----------|--------|----------|--------------------|
| Benigno | 0,8 | 3,15 | 18,6 | 120,8 | 39,9 | 1260 | 281,53 | 36,75 |
| Maligno | 45,2 | 215,8 | 550 | 14270 | 2027 | 139600 | 41688,98 | 1811,2 |

Al realizar los cruces de variables, podemos observar que en la comparación del CA19-9 en enfermedad benigna pre y post CPRE, no parece haber diferencias en los valores medianos de CA 19-9 antes y después del drenaje. Sin embargo, se observan valores atípicos con cambios post-CPRE que pudieran hacer una diferencia en análisis posterior.

Como el p-valor fue de 0.089, los niveles promedio del CA 19-9 pre y post CPRE son iguales, con un nivel de significancia del 5% (**Figura 2**).

Al igual que en los pacientes con enfermedad benigna no hay diferencias en los valores medianos de CA 19-9 antes y después del drenaje, en los pacientes con enfermedad maligna. (p=0,3846) (**Figura 3**).

Cuando se analiza la interacción entre la bilirrubina y el CA 19-9, si se observan cambios importantes (**Figura 4**). En aquellos pacientes con enfermedad maligna, que presentaban niveles elevados de CA19-9, se observaron niveles medianos de bilirrubina más altos. Sin embargo al hacer la prueba de comparaciones de medias el p-valor resultó 0,16 (caja roja vs. amarilla).

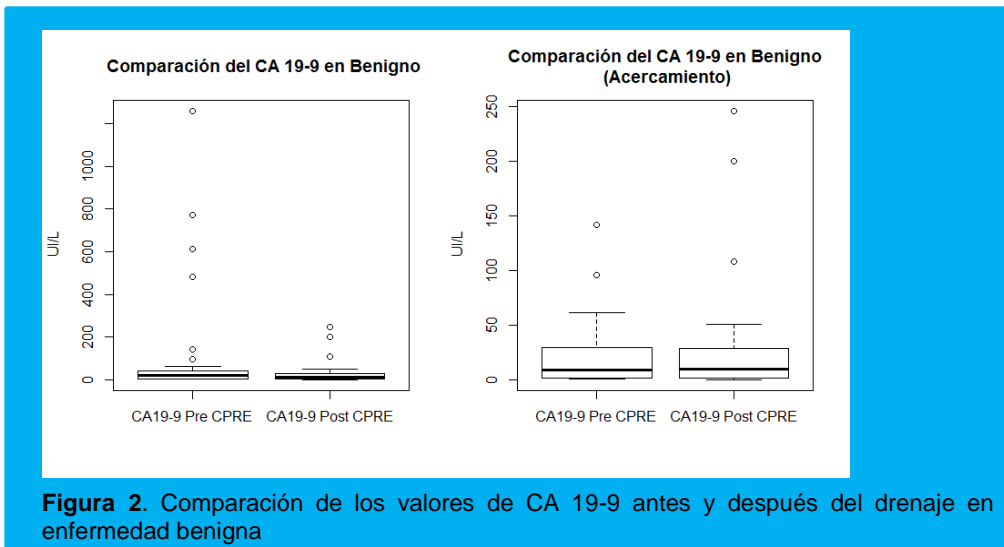


Figura 2. Comparación de los valores de CA 19-9 antes y después del drenaje en enfermedad benigna

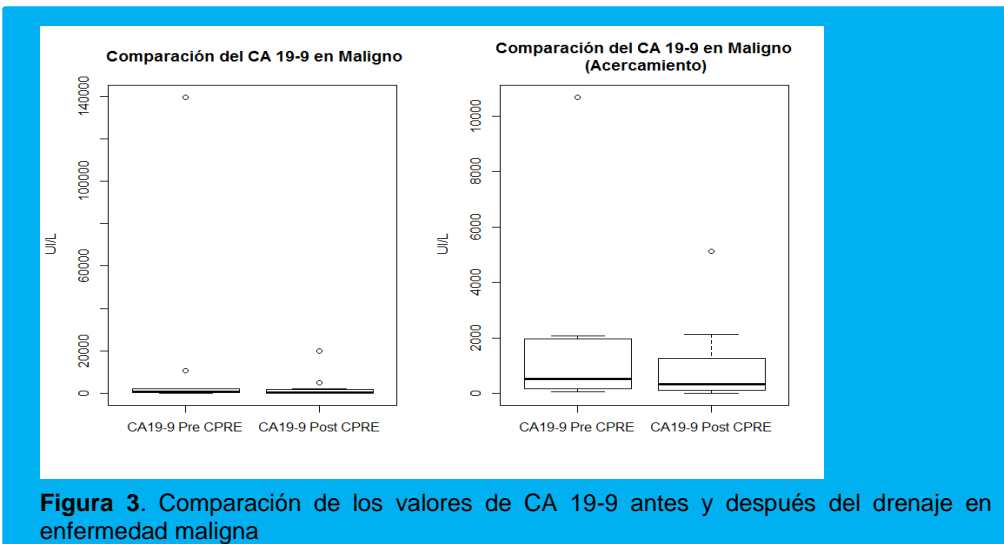


Figura 3. Comparación de los valores de CA 19-9 antes y después del drenaje en enfermedad maligna

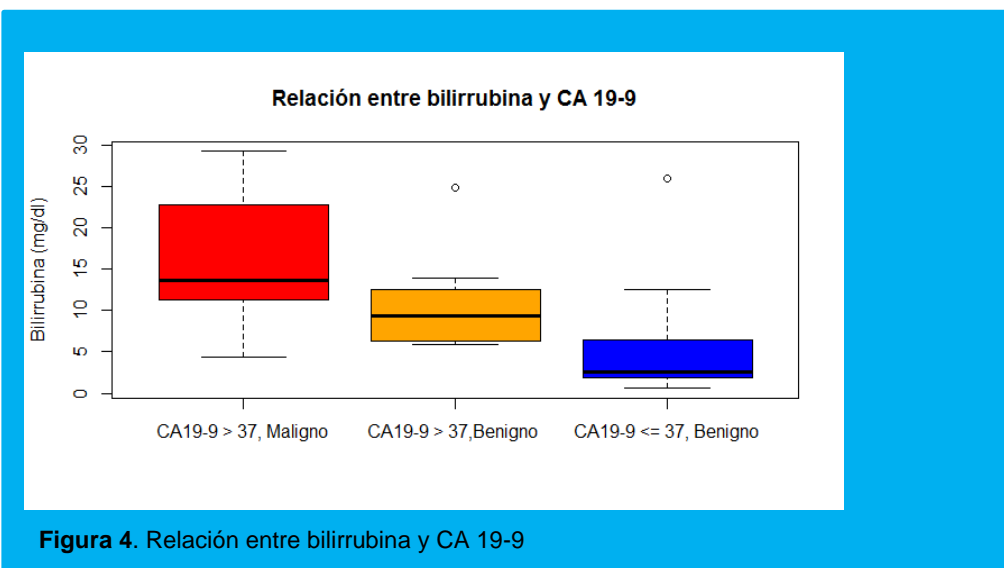


Figura 4. Relación entre bilirrubina y CA 19-9

Al comparar los pacientes con enfermedad benigna con CA 19-9 elevado, estos presentan niveles de bilirrubina significativamente mayores que aquellos que presentaron valores normales de CA 19-9 (p -valor=0,015) (caja amarilla vs. azul).

La mayor diferencia de medias se encontró al comparar los pacientes con enfermedad maligna y los de enfermedad benigna con CA 19-9 normal (p -valor=0,000046) (caja roja vs. azul).

Al relacionar el diámetro del colédoco medido por ultrasonido abdominal y los valores de CA 19-9 en pacientes con ictericia obstructiva benigna o maligna, podemos observar que los niveles medianos del diámetro del colédoco no cambian entre los grupos estudiados. (p =0.69).

Cuando se relacionan, la presencia o no de colangitis y los valores de CA 19-9 en pacientes con ictericia obstructiva benigna o maligna, se evidencia que no existen diferencias significativas en los niveles promedio del CA 19-9 en pacientes con y sin colangitis antes del drenaje por CPRE (p -valor=0,6). De forma análoga, tampoco hay diferencias significativas después del drenaje de la vía biliar (p -valor=0,5).

Con la finalidad de encontrar un nivel de corte del CA 19-9 que proporcione mayor especificidad y sensibilidad, se construyó una curva ROC con los datos del estudio (Gráfica 2), resaltando que si utilizamos el punto de corte sugerido por la literatura de 37 UI/L para el CA 19-9, la sensibilidad es óptima (100%), mientras que la especificidad es de 75.2%, pero si valor de corte del CA 19-9 se incrementa a 45 UI/L se mantiene la sensibilidad en 100% y aumenta la especificidad a 77,42%, es decir, se logra un aumento de la especificidad en un 2,22%.

Discusión

Desde que se comenzó a utilizar el CA 19-9 en la práctica clínica, no se ha logrado un rol claro en el manejo de pacientes oncológicos, principalmente por el elevado número de falsos positivos.¹⁸

El CA19-9 que, si bien, frecuentemente, esta aumentado en neoplasia pancreatobiliar, también puede estar elevado en pacientes con ictericia en ausencia de tumor debido a obstrucción biliar, como colédocolitiasis, colangitis, pancreatitis, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria, hepatitis crónica y en otras condiciones no relacionadas a hígado, vías biliares y páncreas, como desórdenes respiratorios, renales y reumatológicos.^{3,16,19-20}

Las mayores tasas de falsos positivos de CA 19-9 han sido reportados en ictericia obstructiva en varias series.^{16,19,21-22}

Así mismo pudimos evidenciar que el 100% de los pacientes con enfermedad maligna de la vía biliar presentaron niveles séricos de CA 19-9 anormales (>37 UI/L), lo cual coincide con la mayoría de los trabajos publicados acerca de este tema. Así mismo no todos los pacientes que presentaron elevación del CA 19-9 entraron dentro del grupo de enfermedad maligna, lo que igualmente coincide con la literatura.⁵⁻⁶

Contrario a lo evidenciado en otros trabajos,⁹⁻¹⁰ podemos observar que en la comparación del CA19-9 en enfermedad benigna pre y post drenaje a través de CPRE, no parece haber diferencias en los valores medianos de CA 19-9 antes y después del drenaje. Sin embargo en la enfermedad maligna no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de CA 19-9 antes y después del drenaje por CPRE, lo cual coincide con los trabajos mencionados anteriormente.

Estos resultados discrepantes de la literatura internacional podrían explicarse por dos factores fundamentales, el primero de ellos es el tamaño de la muestra, que en nuestro trabajo fue menor que en las muestras evidenciadas en la literatura, a pesar que se realizó el cálculo en base a las estadísticas nacionales.

Que en base a como se explicó en el apartado de población y muestra, parecen estar subestimadas y algunas enfermedades sub diagnosticadas. En segundo lugar se obtuvieron valores de CA 19-9 que según el análisis estadístico están muy alejados de las medias (atípicos), los cuales influyeron en los resultados finales.

A diferencia de los resultados anteriores, en este trabajo coincidimos con la literatura,^{9,10} al evidenciar que las enfermedades de etiología maligna con CA 19-9 elevado, tienen valores mayores de bilirrubina que aquellos pacientes con enfermedad benigna con CA 19-9 normal, lo que evidencia una influencia significativa estadísticamente de los niveles de bilirrubina sobre el valor de CA 19-9.

También podemos observar que no existen diferencias significativas en los niveles promedio del CA 19-9 en pacientes con y sin colangitis antes del drenaje por CPRE ni después del drenaje de la misma, sin embargo al drenar la vía biliar y mejorar la colangitis, se observaron niveles máximos más bajos, lo que se podría explicar nuevamente por los valores atípicos de CA 19-9 observados y ya referidos en párrafos anteriores.

Para finalizar, con los valores de nuestro estudio se construyó una curva ROC para estimar la sensibilidad y especificidad del CA 19-9 y concluimos que, al contrario del valor de referencia internacional (37UI/L), un valor con la misma sensibilidad, pero con mayor especificidad sería de 45 UI/L, y adicionalmente si aumentamos la especificidad hasta el 87,1%, disminuyendo la sensibilidad al 80%, se obtendría un valor de corte de 171 UI/L.

Lo anterior nos indica, que se deben realizar estudios con mayor número de pacientes, para obtener resultados más fuertes desde el punto de vista estadístico y además nos permitiría tener valores adaptados a nuestra sociedad, que dista, social, económicamente y en estilo de vida de las sociedades donde se han realizado los trabajos que se tomaron como referencia para este estudio.

Conclusiones

La edad de presentación de las enfermedades malignas, fue significativamente más alta que la de los pacientes con enfermedad benigna. El 100% de los pacientes con enfermedad maligna de la vía biliar presentaron niveles séricos de CA 19-9 anormales. En enfermedad benigna no hay diferencias en los valores medianos de CA 19-9 antes y después del drenaje. Se evidencia una influencia significativa estadísticamente de los niveles de bilirrubina sobre el valor de CA 19-9. Al drenar la vía biliar y mejorar la colangitis, se observaron niveles de CA 19-9 máximos más bajos, sin significancia estadística. Un valor de CA 19-9 con la misma sensibilidad, pero con mayor especificidad sería de 45 UI/L.

Clasificación del Trabajo

AREA: Endoscopia, CPRE.

TIPO: Clínico

TEMA: CA 19-9 antes y después del drenaje biliar.

PATROCINIO: este trabajo no ha sido patrocinado por ningún ente gubernamental o comercial.

Referencias Bibliográficas

1. Nakad A, Colombel JF, Geulbel AP, Cerulus G, Farchakh E, Degrez T. Is jaundice a cause of error in the interpretation of CA 19-9 blood levels? *Acta Gastroenterol Belg.* 1989; 52 (1-2): 17-22.
2. Tangkijvanich P, Thong-ngam D, Theaboonlers A, Hanvivatong O, Kullavanijaya P, Poovorawan Y. Diagnostic role of serum interleukin 6 and CA 19-9 in patients with cholangiocarcinoma. *Hepato-Gastroenterology.* 2004; 51(55): 15-19.
3. Morris-Stiff G, Teli M, Jardine N, Puntis MC. CA 19-9 antigen levels can distinguish between benign and malignant pancreatobiliary disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2009; 8(6):620-626.
4. Korkmaz M, Ünal H, Selçuk H, Yilmaz U. Extraordinarily elevated serum levels of CA 19-9 and rapid decrease after successful therapy: a case report and review of literature. *Turk J Gastroenterol.* 2010;21(4):461-463.
5. Kim B, Lee K, Moon T, Kang P, Lee J, Kim J, Rhee J. How do we interpret an elevated carbohydrate antigen 19-9 level in asymptomatic subjects? *Dig Liver Dis.* 2009 May; 41(5):364-369.
6. Vertruccia M, Pozzato P, Cipolla A, Uomo G. Persistent elevation of serum CA 19-9 with no evidence of malignant disease. *Dig Liver Dis.* 2009 May;41(5):357-363.
7. Pavia S, Yap SF. The clinical significance of elevated levels of serum CA 19-9. *Med J Malaysia.*2003;58(5):667-672.
8. Morris-Stiff G, Teli M, Jardine N, Puntis MC. CA19-9 antigen levels can distinguish between benign and malignant pancreatobiliary disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2009;8(6):620-626.
9. Mann DV, Edwards R, Ho S, Lau WY, Glazer G. Elevated tumor marker CA19-9: clinical interpretation and influence of obstructive jaundice. *Eur J Surg Oncol.* 2000 Aug;26(5):474-479.
10. Ong SL, Sachdeva A, Garcea G, Gravante G, Metcalfe MS, Lloyd DM, et al. Elevation of carbohydrate antigen 19.9 in benign hepatobiliary conditions and its correlation with serum bilirubin concentration. *Dig Dis Sci.* 2008; 53(12):3213-3217.
11. Koroglu M, Koroglu BK, Akhan O, Coskun HS, Yildiz H, Yesildag A, Oyar O. Effect of percutaneous biliary drainage on serum levels of tumor markers in patients with obstructive jaundice. *Hepatogastroenterology.* 2006;53(70):491-496.
12. Marrelli D, Caruso S, Pedrazzani C, Neri A, Fernandes E, Marini M, et al. CA19-9 serum levels in obstructive jaundice: clinical value in benign and malignant conditions. *Am J Surg.* 2009 Sep; 198(3):333-339.
13. Cerri G, De Oliveira I. *Ultrasonografía abdominal.* 1ª ed. Rio de Janeiro: Amolca; 2002. Cap 5 y 6 p. 201-260.
14. Marrelli D, Roviello F, De Stefano A, et al. Prognostic significance of CEA, CA 19-9 and CA 72-4 preoperative serum levels in gastric carcinoma. *Oncology.* 1999; 57: 55-62.
15. Marrelli D, Roviello F, De Stefano A, et al. Clinical utility of CEA, CA 19-9 and CA 72-4 in the follow-up of patient with resectable gastric cancer. *Am J Surg.* 2001; 181:16-19.
16. Kim HJ, Kim MH, Myung SJ, et al. A new strategy for the application of CA 19-9 in the differentiation of pancreatobiliary cancer: analysis using a receiver operating characteristic curve. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94:1941-1946.
17. R Development Core Team. 2015: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, Disponible en: <http://www.R-project.org>. Versión 3.2.1
18. Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:266-270.
19. Haglund C, Roberts PJ, Kuusela P, et al. Evaluation of CA 19-9 as a serum tumor marker in pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1986;53:197-202.
20. Kodama T, Satoh H, Ishikawa H, et al. Serum levels of CA19-9 in patients with nonmalignant respiratory diseases. *J Clin Lab Anal* 2007;21:103-6.
21. Paganuzzi M, Onetto M, Marroni P, et al. CA 19-9 and CA 50 in benign and malignant pancreatic and biliary diseases. *Cancer* 1988;61:2100-2108.
22. Ker CG, Chen JS, Lee KT, et al. Assessment of serum and bile levels of CA19-9 and CA125 in cholangitis and bile duct carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:505-508.

Experiencia colangioscopia peroral monoperador (SPYGLASS) en patología biliar en un centro privado de tercer nivel en Venezuela

Autores Jorge Landaeta,¹ Carla Dias,² Ricardo Paternina,¹ Ornella Tempestini,¹ Diego Caraballo¹

Afiliación ¹Policlínica Metropolitana. Caracas-Venezuela. ²Clínica Santiago de León.

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2016;70(2):61-63. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 2477-975X

Autor correspondiente: Carla Dias. Clínica Santiago de León. Caracas-Venezuela. endoscopistadracarla@gmail.com
Correos Autores: jlgastro@gmail.com; endoscopistadracarla@gmail.com; paternina@gmail.com; ornellatempestini@gmail.com; diego9485@gmail.com
Fecha de recepción: 17 de marzo de 2016. Fecha de revisión: 28 de marzo de 2016. Fecha de Aprobación: 09 de mayo de 2016.

Resumen

Spyglass es un colangioscopio peroral mono operador desechable que ha estado disponible desde principios de 2007 para patología biliar. **Objetivo:** Demostrar la experiencia en Venezuela usando sistema Spyglass en pacientes con patología biliar. **Pacientes y Métodos:** Estudio prospectivo (febrero2012-mayo2015), Policlínica Metropolitana. 50 spyglass fueron realizados, representando 7,7% del volumen de CPRE biliares en el mismo período (50/650). Se incluyeron 46 pacientes (45 hombres, 1 mujer), edad media 62,6 años (24-92 años). **Indicaciones:** coledocolitiasis (20), estenosis (23), tumor (2), descarte Neo entre 2 prótesis (1), prótesis trans stent (1). Un mono operador a través de un duodenoscopio terapéutico realizó colangioscopia spyglass. Sedación por anestesiología en quirófano y antibiótico profiláctico fue administrada. **Resultados:** Spyglass fue realizada en 46 pacientes (50 procedimientos). Hallazgos: litiasis (20 pacientes), estenosis benigna (10), estenosis maligna (13), colangitis esclerosante (1), prótesis trans stent (1). De los pacientes con litiasis, el clearance ductal posterior a litotripsia holmium láser se logró en el 85% después de una sesión, y el 15 % en un segundo intento. Spyglass confirmó el diagnóstico de malignidad en 13/21 (62%), el diagnóstico se estableció por combinación de características visuales y biopsias directas. En 7/21 (33,33%) cambio diagnóstico: benigno (6), colangitis esclerosante (1) y en uno no se pudo establecer diagnóstico. La sospecha de benignidad se confirmó en 3/4 pacientes. Pancreatitis, microperforación retroperitoneal y fístula pancreática se reportó en un paciente (2,17%) resuelto con tratamiento médico y quirúrgico. **Conclusiones:** Spyglass es una técnica útil en estenosis sospechosa de benignidad o malignidad, difirió el diagnóstico, modificando la conducta. Es una técnica adyuvante de la CPRE en el manejo de cálculos.

Palabras clave: colangioscopia monoperador, spyglass, patología biliar, estenosis benigna, estenosis maligna, litiasis.

EXPERIENCE COLANGIOSCOPIA PERORAL SINGLE OPERATOR (SPYGLASS) IN BILIARY PATHOLOGY IN A CENTER DEPRIVED OF THE THIRD LEVEL IN VENEZUELA.

Summary

Spyglass is a disposable peroral cholangioscope monoperator that has been available since early 2007 for biliary disease. **Objective:** To demonstrate the experience in Venezuela using Spyglass system in patients with biliary disease. **Patients and Methods:** Prospective study (february2012-may2015), Polyclinic Metropolitana. 50 spyglass were performed, representing 7.7% of the volume of bile ERCP in the same period (50/650). 46 patients (45 males, 1 female), mean age 62.6 years (24-92 years) were included. **Indications:** choledocholithiasis (20), stenosis (23), tumor (2), dicard neo between two prothesis (1), trans prothesis stent (1). A monoperator through a therapeutic duodenoscope made cholangioscopy spyglass. Sedation for anesthesiology and prophylactic antibiotic was administered. **Results:** Spyglass was performed in 46 patients (50 procedures). **Findings:** lithiasis (20 patients), benign stricture (10), malignant stricture (13), sclerosing cholangitis (1), trans prothesis stent (1). Of patients with stone disease, ductal clearance holmium laser after lithotripsy was achieved in 85% after a session, and 15% in a second attempt. Spyglass confirmed the diagnosis of malignancy in 13/21 (62%), the diagnosis was established by combination of visual features and direct biopsies. En 7/21 (33.33%) change diagnosis:

benign (6), sclerosing cholangitis (1) and one diagnosis could not be established. The suspicion was confirmed benignity in 3/4 patients. Pancreatitis, retroperitoneal microperforation and pancreatic fistula was reported in one patient (2.17%) resolved with medical and surgical treatment. **Conclusions:** Spyglass is a useful technique for suspected benign or malignant stricture, diagnosis differed modifying behavior. Spyglass is a useful adjuvant to ERCP in the management of difficult stone disease

Keywords: cholangioscopy single operator, spyglass , biliary disease , benign stricture , malignant stricture , lithiasis.

Introducción

Coledoscopia es una parte integral de la evaluación y el tratamiento de pacientes con patología biliar. Coledoscopios disponibles pueden ser difíciles de maniobrar y tienen limitaciones. Spyglass es un colangioscopio miniatura de primera generación, peroral, mono operador desechable, fácil de usar;¹ que ha estado disponible desde principios de 2007 y es efectivo en el tratamiento de la patología biliar.²

Este sistema ha superado varias de las limitaciones de la colangioscopia peroral convencional, la cual tiene capacidad de maniobrabilidad restringida, no dispone de canales específicos para la irrigación, tiene un canal de instrumentación pequeño y requiere de 2 endoscopistas experimentados; uno para operar el duodenoscopio y el otro el colangioscopio. Además los colangioscopios disponibles eran frágiles y los costos de reparación sustanciales, creando la necesidad de una alternativa de un solo uso.³

El sistema colangiopancreatoscopia peroral “Spyglass” ha demostrado éxito diagnóstico y terapéutico. La utilidad clínica de la endoscopia intraductal es amplia. Permite una mejor diferenciación entre estenosis benigna y maligna mediante la visualización directa y toma dirigida de muestra de tejido. Intervenciones terapéuticas como litotripsia electrohidráulica, litotripsia láser fotodinámica y coagulación argón plasma puede realizarse como parte de la endoscopia intraductal aumentando alcance diagnóstico y terapéutico en relación a la pancreatocolangiografía retrógrada endoscópica (PCRE), por lo que es probable que su utilización sea cada vez más frecuente.⁴

La estenosis biliares, excepto aquellas posterior a cirugía o trauma, en su mayoría son malignas. La obtención adecuada de biopsias de estas estenosis biliares puede proporcionar un diagnóstico definitivo, pero a menudo suele ser un reto (4). La sensibilidad de la PCRE en el diagnóstico de las estenosis biliares malignas por biopsias dirigidas varía ampliamente entre 43% a 81%.⁵

La colangiopancreatoscopia facilita la evaluación directa, el muestreo tisular guiado visualmente e intervención terapéutica, lo cual es prometedor como técnica de avanzada en aquellos pacientes donde el diagnóstico preciso o tratamiento exitoso es fallido por PCRE convencional u otras técnicas de imagen. Aunque el abordaje percutáneo es una alternativa, la vía peroral es preferida para acceder a la vía biliar por ser menos invasiva. La vía percutánea amerita una punción hepática lo cual puede conllevar a la formación de fístulas bilio cutáneas.⁶⁻¹⁰

La utilidad de la colangiopancreatoscopia oral “Spyglass” en la diferenciación entre las estenosis malignas y benignas y defectos de llenado ha sido descrita en un gran número de reportes. La toma de biopsias por pancreatocolangioscopia peroral puede ser de valor en el diagnóstico de lesiones del conducto biliar con relativamente alta sensibilidad y especificidad.

Objetivo: Demostrar la experiencia en Venezuela usando sistema Spyglass en pacientes con patología biliar.

Pacientes y Métodos

Estudio prospectivo, desde febrero 2012 hasta mayo 2015. 50 spyglass fueron realizados, representando 7,7% del volumen de CPRE biliares en el mismo período (50 spyglass de 650 CPRE realizadas en ese período). Se incluyeron 46 pacientes con patología biliar (45 hombres, 1 mujer), edad media 62,6 años (24-92 años)

Indicaciones: coledocolitiasis (20), estenosis (23), tumor (2), descarte Neo entre 2 prótesis (1), prótesis trans stent (1) (**Cuadro 1**).

Cuadro 1 Indicaciones

| | |
|----------------------------------|----|
| Coledocolitiasis | 20 |
| Estenosis | 23 |
| Tumor | 2 |
| Descarte de Neo entre 2 prótesis | 1 |
| Prótesis Trans Stent | 1 |

Procedimiento Endoscópico: Todos los procedimientos fueron realizados por un solo endoscopista, con experiencia previa en pancreatocolangiografía retrógrada endoscópica. Los procedimientos fueron realizados en quirófano. Durante los procedimientos cada paciente fue sedado bajo monitoreo de anestesiología con propofol.

Se utilizó el sistema colangioscopia peroral mono operador de visualización directa SpyGlass (Microvasive Endoscopia, Boston Scientific Corp, Natick, Massachusetts), que incluye una bomba de irrigación, una fuente de luz, cámara y un monitor, y de 3 dispositivos desechables: (1) sonda de fibra óptica (Spyglass) de uso múltiple, (2) catéter de acceso (SpyScope) un solo uso, y (3) pinza de biopsia (SpyBite) de un solo uso que pasa a través del canal mínimo de 1,2 mm de trabajo del catéter del SpyScope.

Consideraciones éticas: Las ventajas y desventajas de la colangioscopia peroral mono operador de visualización directa SpyGlass , así como las opciones alternativas terapéuticas se trataron con cada paciente.

Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito a la intervención endoscópica terapéutica.

Evaluaciones: Todos los pacientes fueron evaluados antes de la intervención del sistema de colangioscopia peroral monooperador Spyglass y 48 a 72 horas después. Al inicio del estudio, la historia clínica fue revisada y las características demográficas y la indicación de la CPRE se registraron. Al término de la CPRE, se decidió la indicación inmediata para el procedimiento de colangioscopia peroral monooperador Spyglass . En base a los hallazgos de la colangioscopia se decidió el plan diagnóstico y terapéutico. Resultados de la colangioscopia se asociaron con categorías de enfermedad benigna, maligna o litiasis

Los exámenes histológicos de biopsias fueron tomadas con el fórceps SpyBite y fueron procesadas por el patólogo del hospital. 3 a 4 muestras de biopsia fueron tomadas en los pacientes donde se realizó.

Los eventos adversos fueron evaluados de forma inmediata y a las 48 y 72 horas.

Resultados

Spyglass fue realizada en 46 pacientes (50 procedimientos). Hallazgos: litiasis (20 pacientes), estenosis benigna (10), estenosis maligna (13), colangitis esclerosante (1), prótesis trans stent (1). De los pacientes con litiasis, el clearance ductal posterior a litotripsia holmiun láser se logró en el 85% después de una sesión, y el 15 % en un segundo intento. Spyglass confirmó el diagnóstico de malignidad en 13/21 (62%), el diagnóstico se estableció por combinación de características visuales y biopsias directas. En 7/21 (33,33%) cambio diagnóstico: benigno (6), colangitis esclerosante (1) y en uno no se pudo establecer diagnóstico. La sospecha de benignidad se confirmó en 3/4 pacientes. Pancreatitis, microperforación retroperitoneal y fístula pancreática se reportó en un paciente (2,17%) resuelto con tratamiento médico y quirúrgico (**Cuadro 2**).

Cuadro 2 Hallazgos

| | |
|--------------------------------|-----------|
| Litiasis | 20 |
| Estenosis Benigna | 10 |
| Estenosis Maligna | 13 |
| Colangitis Esclerosante | 1 |
| Prótesis Trans Stent | 1 |

Conclusiones

Spyglass es una técnica útil en estenosis sospechosa de benignidad o malignidad, difirió el diagnóstico, modificando la conducta. Es una técnica adyuvante de la CPRE en el manejo de cálculos.

Clasificación

ÁREA: gastroenterología

TIPO: endoscópico

TEMA: patología Bilio-Pancreática

PATROCINIO: este trabajo no ha sido patrocinado por ningún ente gubernamental ni comercial.

Referencias Bibliográficas

1. Rajman I, Fishman D, Tarnasky P, Patel S. Spyglass: Experience with a New Choledochoscope in the Management of Difficult Bile Duct Stones. *Gastrointest Endosc* 2008;67 (5): AB232
2. Rajman I, Nguyen D, Fishman D. Single Center Experience With Spyglass for Biliary Disease. *Gastrointest Endosc* 2011;73 (4S): AB350
3. Landaeta J, Rodriguez M, Dias C. Colangioscopia peroral mono operador (Spyglass). Experiencia preliminar en el Hospital Vargas de Caracas. Caracas. Venezuela. *GEN* 2013;67(1):20-24.
4. Draganov P. Intraductal biliary and pancreatic endoscopy: An expanding scope of possibility *World J Gastroenterol* 2008 May 28; 14(20): 3129-3136.
5. De Bellis M, Sherman S, Fogel EL, et al. Tissue sampling at ERCP in suspected malignant biliary strictures (part 2). *Gastrointest Endosc* 2002;56:720-30.
6. Bogardus ST, Hanan I, Ruchim M, et al. "Mother-baby" biliary endoscopy: the University of Chicago experience. *Am J Gastroenterol* 1996;91:105-10.
7. Seo DW, Lee SK, Yoo KS, et al. Cholangioscopic findings in bile duct tumors. *Gastrointest Endosc* 2000; 52:630-4.
8. Gatof D, Chen YK, Shah RJ. Primary squamous cell carcinoma of the bile duct diagnosed by transpapillary cholangioscopy: case report and review. *Gastrointest Endosc* 2004;60:300-4.
9. Fukuda Y, Tsuyuguchi T, Sakai Y, et al. Diagnostic utility of peroral cholangioscopy for various bile-duct lesions. *Gastrointest Endosc* 2005;62:374-82.
10. Wakai T, Shirai Y, Hatakeyama K. Peroral cholangioscopy for non-invasive papillary cholangiocarcinoma with extensive superficial ductal spread. *World J Gastroenterol* 2005; 11:6554-6

Influencia de la microbiota intestinal en la enfermedad hepática crónica. Su rol en el hepatocarcinoma

Autor Gisela Romero¹

Afiliaciones 1Gastroenterólogo. Experiencia en Hepatología. Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Titular de la Universidad del Zulia. Coordinadora del Programa de Educación Continua de la Facultad de Medicina-Luz. Adjunto del Hospital Universitario de Maracaibo. Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2016;70(1):64-69. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 2477-975X.

Autor correspondiente: Gisela Romero. Profesor Titular de la Universidad del Zulia. Coordinadora del Programa de Educación Continua de la Facultad de Medicina-Luz. Adjunto del Hospital Universitario de Maracaibo. romerogisela01@gmail.com

Resumen

El incremento de la traslocación de bacterias intestinales es característico en pacientes con enfermedad hepática crónica y favorece la inflamación y la fibrosis del hígado.¹⁻³ Se ha implicado a la microbiota intestinal en la patogénesis y progresión de enfermedades hepáticas como Enfermedad Grasa Hepática No alcohólica, Esteatohepatitis no alcohólica, Colangitis Esclerosante Primaria, Enfermedad hepática por Falla intestinal y el Hepatocarcinoma. Numerosas investigaciones al respecto, vienen señalando que la microbiota intestinal y los receptores tipo Toll (TLRs) promueven el Hepatocarcinoma (HCC).^{1,4} La Hepatocarcinogenesis involucra a los TLR4 y a la microbiota intestinal, pero estos, no son requeridos para la iniciación del HCC sino para su promoción, mediante el incremento de la proliferación, expresión de la epiregulina hepatomitogena y la prevención de la apoptosis.^{4,5} La esterilización del intestino en etapas tardías de la hepatocarcinogenesis, previenen el HCC, por lo que de allí se desprenden que tanto la microbiota como estos receptores tipo Toll, representan blancos terapéuticos para la prevención del HCC en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada.^{4,6}

Palabras clave: hiperlipasemia, enfermedad celíaca, hiperenzinemia benigna familiar.

MICROBIOTA INTESTINAL THEIR INFLUENCE ON CHRONIC LIVER DISEASE. ROLE IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Summary

The increase of the translocation of intestinal bacteria is characteristic of patients with chronic liver disease and promotes inflammation and fibrosis of the liver.¹⁻³ Has been involved in the intestinal microbiota in the pathogenesis and progression of liver diseases such as liver disease Fat Non-alcoholic, non-alcoholic steatohepatitis, Primary sclerosing cholangitis, liver disease by intestinal failure and hepatocellular carcinoma. Numerous investigations into the matter, come by noting that the intestinal microbiota and the toll-like receptors (TLRs) promote the Hepatocellular carcinoma (HCC).¹⁻⁴ The Hepatocarcinogenesis involves TLR4 and the intestinal microbiota, but these, are not required for the initiation of the HCC but for their promotion, through the increase of the proliferation, expression of the epiregulina hepatomitogena and the prevention of apoptosis.^{4,6}

Key words: liver cirrhosis, microbiota, hepatocellular carcinoma, Toll-like receptors.

Introducción

La microbiota es un término que se refiere a la población de microorganismos que habitan en un lugar específico, en este caso, nos referimos a la microbiota intestinal, la cual se ha adaptado a la superficie mucosa del intestino y a su luz. Involucra a bacterias, virus, protozoarios.¹

En el estómago y el duodeno habitan pocos microorganismos, típicamente menos de 1000 por gramo de contenido, principalmente lactobacilos y estreptococos. El ácido clorhídrico, la bilis y la secreción pancreática, inhiben la proliferación bacteriana, además, la actividad motora en la fase de propulsión, evita una estable colonización de las bacterias sobre la mucosa. En yeyuno e íleon existe un mayor número de bacterias. Unas 10 mil por gramo de contenido en yeyuno y 10 millones por gramo de contenido en íleo terminal. En el intestino delgado, si bien el tránsito es acelerado, existen numerosas estructuras linfoides con centros germinales para inducir la inmunidad adaptativa. En el colon existen billones de bacterias por gramo de contenido, allí el tránsito es más lento y las bacterias, principalmente anaerobias, tienen mayor oportunidad de proliferar.¹⁻³

La microbiota intestinal posee funciones metabólicas, de defensa y tróficas. **Metabólicas:** Los carbohidratos son fermentados en el colon a ácidos grasos de cadena corta: acetato, propionato y butirato, también producen metabolitos como lactato, piruvato, etanol, succinato y se generan gases H₂, CO₂, CH₄ y H₂S. Los ácidos grasos de cadena corta acidifican el pH luminal, lo cual suprime el crecimiento de patógenos y favorece la absorción de calcio, hierro y magnesio en el ciego. Ellos también influyen en la motilidad intestinal y aumentan los requerimientos de energía para el huésped.^{3,4}

El acetato es metabolizado en el músculo, riñón, corazón y cerebro. El butirato es fundamentalmente metabolizado por el epitelio del colon donde sirve con sustrato energético y como un regulador del crecimiento y diferenciación celular. El colon proximal se caracteriza por las altas concentraciones de sustratos, por la reacción de Saccharólisis, por tener un pH ácido^{5,6} y por una rápida proliferación bacteriana, mientras que el colon distal presenta bajas concentraciones de sustrato, allí se cumple una importante reacción de proteólisis, el pH es neutro y existe lenta proliferación bacteriana.

Esto explica el por qué si se produce una excesiva fermentación de proteínas, el colon distal será blanco para el desarrollo de cáncer o de Colitis Ulcerosa. Así surgen los argumentos sobre la necesidad de ingerir carbohidratos no absorbibles para fomentar la actividad saccharolítica en el colon distal.^{1,6}

Función de defensa o protectora de la microbiota

La microbiota intestinal ejerce un efecto de barrera que interfiere con la invasión de patógenos. Las bacterias residentes, se oponen a la colonización por microbios exógenos y por bacterias oportunistas. El equilibrio entre estas bacterias permite el buen funcionamiento, sin embargo este equilibrio se pierde con frecuencia por el uso de antibióticos, lo cual estimula el crecimiento del *Clostridium Difficile* toxigénico.^{1-2,6-7}

Función Trófica

Las bacterias residentes son capaces de controlar la proliferación y diferenciación de las células epiteliales, mediado por genes.

Así mismo modulan respuestas neuro-endocrinas, al enviar información al cerebro. Los microbios pudieran intervenir en la actividad locomotora y favorecer el estado de excitación o ansiedad del individuo. Los estudios en ratones han demostrado que un intestino libre de gérmenes, genera una mayor actividad locomotora y disminuye la ansiedad. Por otra parte, la microbiota intestinal juega un papel esencial en el desarrollo del sistema inmune, vida estímulo de las células T, de lo cual resulta una adecuada densidad de células linfoides en la mucosa intestinal y buena secreción de inmunoglobulinas hacia el plasma.^{1-2,6-8}

Microbiota y enfermedad hepática crónica

La relación entre el microbioma intestinal y enfermedades del hígado, se reconoce desde hace unos 100 años, cuando se demostró que el coma hepático se debía en parte, a la absorción de productos nitrogenados en el intestino.^{3,9} Posteriormente se logró evidenciar numerosas bacterias coliformes en el intestino de pacientes cirróticos; más adelante, se introdujeron antibióticos al manejo de la encefalopatía hepática, con resultados muy favorables. Subsecuentemente, las bacterias del intestino fueron implicadas en otra complicación de la enfermedad hepática crónica e Hipertensión Portal: la Peritonitis Bacteriana Espontánea.

En el transcurso del tiempo, se ha demostrado que los Probióticos y Prebióticos tienen utilidad en la enfermedad hepática crónica ya que modulan la microbiota, reducen las endotoxinas, disminuyen la secreción de citoquinas proinflamatorias y mejoran la función de los neutrófilos.⁹⁻¹³ Todas estas evidencias han permitido establecer un estrecho vínculo entre microbiota intestinal y Enfermedades Hepáticas.

La microbiota intestinal se relaciona con la patogénesis y progresión de enfermedades hepáticas como Enfermedad Hepática Alcohólica, Enfermedad Grasa Hepática No alcohólica, Esteatohepatitis no alcohólica, Colangitis Esclerosante Primaria, Enfermedad hepática por Falla intestinal y el Hepatocarcinoma.^{3,9,13}

En el **Cuadro 1** aparece la relación de la Microbiota con la patogénesis de las Enfermedades Hepáticas y sus complicaciones.

Los pacientes con cirrosis hepática presenta sobrecrecimiento de bacterias intestinales y una función alterada de la barrera intestinal, debido a la hipoxia local y al edema de la mucosa por la Hipertensión Portal y por otros factores como el alcohol. El incremento de la permeabilidad intestinal, expone al hígado a la traslocación de bacterias (TBI) desde el intestino hacia el sistema venoso entérico, vía vena porta y nódulos linfáticos mesentéricos.^{11,14-16}

La enfermedad hepática por alcohol involucra la participación activa de la microbiota intestinal, ya que el alcohol aumenta la proliferación de bacterias gram negativas, quienes generan endotoxinas, a su vez, las bacterias gram negativas metabolizan el alcohol en acetaldehído, metabolito que incrementa la permeabilidad intestinal y por ello, favorecen la traslocación de bacterias y sus productos (endotoxinas y patrones moleculares asociados al patógeno PAMPs).

Entre las endotoxinas que se traslocan a la circulación sanguínea, se encuentran los LPSD, ácido lipoteicoico (LTA), DNA bacteriano, péptidoglicanos (PGN) y fragmentos como el muramildipéptido (MDP).^{10,14}

Cuadro 1 Relación de la Microbiota con la patogénesis de las Enfermedades Hepáticas y sus complicaciones

| FACTOR MICROBIANO | EJEMPLOS DE MEDIADOR(ES) | IMPLICACION CLINICA |
|---|--------------------------|--------------------------------------|
| SCID | MULTIPLES | EHGNA , NASH , EHEI |
| ALTERACIONES EN COMPOSICION DE MICROBIOTA | MULTIPLES | OBESIDAD |
| TRASLOCACION BACTERIANA O DE SUS COMPONENTES | LPSD , ENDOTOXINAS | PBE , HP |
| EFFECTO DE PRODUCTOS DEL METABOLISMO BACTERIANO | ACETALDEHIDO, TMA , TMAO | ENF HEPATICA ALCOHOLICA EHGNA , NASH |
| RESPUESTA INMUNE | PRODUCTOS | CEP |
| EFFECTO DE CITOKINAS | Alfa TNF | EHGNA , NASH , HP |

SCID: Sobrecrecimiento Bacteriano en Intestino Delgado EHGNA: Enfermedad Grasa Hepática No alcohólica NASH: Esteatohepatitis no alcohólica CEP: Colangitis Esclerosante Primaria EHEI: Enfermedad hepática por Falla intestinal HP: Hipertensión Portal LPSD: Lipopolisacáridos TNF: Factor de Necrosis Tumoral TMA: Trimetilamina TMAO: Oxido de Trimetilamina.⁴

Peritonitis Bacteriana Espontanea y el rol de la Microbiota Intestinal

El mecanismo patogénico clave que inicia la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es la translocación bacteriana (TBI), proceso por el cual las bacterias entéricas cruzan la barrera mucosa intestinal, alcanzan los ganglios linfáticos mesentéricos desde donde siguen la ruta sanguínea y, posteriormente, el líquido ascítico. En el paciente con cirrosis se ha demostrado la existencia de sobrecrecimiento bacteriano (SCB) atribuido en parte, a la disminución de la motilidad intestinal y a la reducción del tránsito, condiciones que favorecen la TBI.

La alta tasa de TBI en la cirrosis se debe al daño en los 3 pilares que constituyen la barrera mucosa del intestino: equilibrio de la flora bacteriana intraluminal, integridad de la barrera epitelial intestinal y sistema inmune.^{12,15,17} La diseminación sanguínea y el crecimiento de las bacterias en el líquido ascítico que se produce en la PBE es consecuencia del daño en el sistema inmune, característico en la cirrosis.

El déficit en la inmunidad innata y adaptativa incluye alteraciones en el TLR4 y en la expresión del HLA, disminución de la quimiotaxis, de la opsonización y de la función de fagocitosis, así como una función alterada del sistema reticuloendotelial. La hiperproducción en el líquido ascítico de citocinas proinflamatorias y otras sustancias con propiedades vasoactivas contribuye a la vasodilatación arterial y a la insuficiencia renal que, con frecuencia, complica el curso de la PBE. Aun en ausencia de PBE, la translocación de bacterias y

productos bacterianos desde la luz intestinal contribuye a la activación sistémica de las células inmunitarias en la cirrosis.^{16,17,20}

Las infecciones del líquido ascítico, son mayormente monomicrobianas, siendo los gérmenes más frecuentes *Escherichia Coli* y *Klebsiella Pneumoniae* en un 50-70%, mientras que el género *Streptococcus* oscila entre un 15-75% de los casos.¹⁷

Agentes terapéuticos que modulan la Microbiota en el paciente con cirrosis antibioticos

Básicamente dirigidos contra bacterias gram negativas. Indicaciones:^{17-18,21-33,41-42}

- * Peritonitis Bacteriana Espontanea (PBE): Cefalosporinas de 3era generación, Quinolonas.
- * Profilaxis secundaria de PBE: Quinolonas tipo Norfloxacin.
- * Encefalopatía Hepática: Rifaximina.
- * Descontaminación intestinal selectiva: Rifaximina, Neomicina, Paromomicina.
- * Hemorragia Variceal Aguda: Quinolonas, B-Lactámicos.
- * Prevención de la Endotoxemia en pacientes con cirrosis y circulación hiperdinámica.

Probióticos y Prebióticos

Beneficios: los Probióticos y Prebióticos tienen utilidad en la enfermedad hepática crónica ya que modulan la microbiota, reducen las endotoxinas, disminuyen la secreción de citoquinas proinflamatorias, mejoran la función de los neutrófilos, incrementan la síntesis de ácidos grasos, inhiben la adherencia bacteriana, incrementan las células Natural Killer y Linfocíticas y además, aumentan la secreción de IgA.³⁶⁻³⁷

Indicaciones:^{3,13-16,37-39}

- * Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica: *B. longum*, *Lactobacilo Acidofilo* y *Bifidobacterium Breve* (disminuyen la grasa hepática).
- * Esteatohepatitis No Alcohólica: *B. longum*, *Lactobacilo Acidofilo*, *Bifidobacterium Breve* (propiedad de disminuir la esteatosis a través de la modulación de las Células T Killer).
- * Enfermedad Hepática Alcohólica: *Lactobacillus rhamnosus GG* con la propiedad de disminuir la grasa hepática, la escala necroinflamatoria y la expresión de mieloperoxidasa. Disminuye la permeabilidad intestinal y probablemente la TBI. Otros: *Bifidobacterium Bifidum* y *L. plantarum*.
- * Complicaciones de la Enfermedad Hepática: *Lactobacillus plantarum*.
- * Encefalopatía Hepática: uso de prebióticos como disacáridos no absorbibles (lactulosa, superior a probióticos y simbióticos).

Microbiota / Hepatocarcinoma (HCC)

En el hígado, las bacterias y sus productos inician procesos inflamatorios por mecanismos diversos, uno de ellos es mediante la activación de los receptores tipo Toll, quienes juegan un papel en la patogénesis de la fibrosis y cirrosis.

Antes, es importante identificar las características de los receptores tipo Toll (TLR) cuyo nombre deriva de la *Drosophila* por su semejanza. Estos receptores son proteínas transmembranas expresados por células del sistema inmune innato, cuya función es detectar los microorganismos invasores y activar señales, vía sistema inmune y la respuesta inflamatoria, para destruir los patógenos.

En los mamíferos se han demostrado unos 11 TLRs. Los TLR detectan productos moleculares de la bacteria mediante sus Receptores de Reconocimiento (PRRs) y activados, desencadenan dos señales muy importantes, la primera, es la vía del factor de transcripción NF-κB (Factor Nuclear κB) y la proteincinasa activada por mitógenos (MAPKs) p38. La segunda señal, es la activación de otros dos factores de transcripción, el NF-κB y el Factor 3 que Regula el Interferón (IRF3).⁴⁵⁻⁴⁷ Es así como el sistema inmune innato se inicia para la destrucción del microorganismo invasor.

En la Hepatocarcinogenesis la microbiota participa en forma muy específica. La inflamación crónica del hígado es un factor de riesgo bien conocido de carcinogénesis, el 80 % de los casos de Hepatocarcinoma se presentan en pacientes con cirrosis o fibrosis, enfermedades caracterizadas por ciclos persistentes de injuria, inflamación y proliferación compensatoria de hepatocitos.

La evidencia científica apoya la idea de que la inflamación persistente del hígado conduce a HCC, por lo que los investigadores centran hoy día sus estudios en las señales intra y extracelulares que inducen el HCC.^{4,45-47}

Los resultados de las investigaciones demuestran que los lipopolisacáridos (LPSD) y patrones moleculares asociados al patógeno (PAMPs), producidos por las bacterias intestinales, activan los TLR4, desencadenando señales que estimulan la cascada del Factor Nuclear κB, de lo cual resulta una mayor secreción de epiregulina (miembro de la familia del factor de crecimiento epidérmico), aumento de las citoquinas proinflamatorias (Interleucina-1) y aumento de moléculas inflamatorias (Factor de Necrosis Tumoral alfa, TNF), que inician la promoción del desarrollo de HCC, a través de múltiples reacciones sobre los hepatocitos, células de Kupffer y células estelares.^{2-5,45-46}

Otros estudios evidencian que la enfermedad hepática aguda y crónica, impactan negativamente sobre la homeostasis intestinal, favoreciendo la disbiosis y alterando la permeabilidad de la barrera intestinal, lo cual conduce a la TBI e induce a una mayor incidencia del HCC, vía NF-κB.

Es por esta razón que varios autores han sugerido que la esterilización intestinal mediante el uso de antibióticos, pudiera prevenir el HCC en pacientes con enfermedad hepática crónica. Igualmente se ha planteado el uso de probióticos para disminuir el SCG y la TBG.^{2-4,46}

Antibióticos y otros compuestos para la prevención del HCC

RIFAXIMINA: antibiótico no absorbible utilizado en Encefalopatía hepática, pudiera ser útil en la prevención del HCC.²⁴⁻³⁰

NORFLOXACINA: antibiótico del grupo de las quinolonas utilizado para el manejo de la PBE, se investiga otros usos en cirrosis y HCC.⁴¹⁻⁴³

Los antibióticos ofrecen la desventaja de la aparición de infecciones por bacterias resistentes a antibióticos, malabsorción y diarreas.

PROBIÓTICOS y PREBIÓTICOS: beneficios ya descritos en párrafos anteriores.

ERITORAN TETRASODIO (E5564): es un análogo de lípidos A que se liga a un correceptor de los TLR4 evitando su activación. En fase experimental Fase III.⁴⁴

TAK-242 o resatorvid: es una pequeña molécula inhibidora del dominio intracelular de los TLR4.⁴⁵

CRX-526: es un ligando antagonista de los TLR4 e inhibe la secreción del alfa TNF.⁴⁶

BORTEZOMIB: bloquea la vía NF-κB. Estudios clínicos en Fase II muestran resultados poco relevantes y presencia de eventos adversos.⁴⁷

GEN 182: se obtuvo de tejido no tumoral adyacente al HCC, incluye genes implicados en la inflamación (IL-6) y genes relacionados con el NF-κB y proliferación celular.⁴⁸

Los inhibidores de los TLR4 pueden producir importante inmunosupresión por lo que su uso se limita solo a pacientes con alto riesgo de HCC.

Clasificación

ÁREA: hepatología.

TIPO: artículo de revisión.

TEMA: hepatocarcinoma.

PATROCINIO: este trabajo no ha sido patrocinado por ningún ente gubernamental ni comercial.

Referencias Bibliográficas

1. WGO Handbook on Gut Microbes. May 2014.
2. Marrion Damaud Jamila Faivre, Nicolas Moniaux. Targeting gut flora to hepatocellular carcinoma. *J of Hepatol* 2013;58:385-387.
3. Nolan JP. The role of intestinal endotoxin in liver injury: a long and evolving history. *Hepatology* 2010;52: 1829-1835.
4. Eamonn M.M. Quigley, Catherine Stanton, Eileen F. Murphy. The gut microbiota and the liver. Pathophysiological and clinical implications. *J. of Hepatol* 2013; 58: 1020-1027.
5. Dapito DH et al. Promotion of hepatocellular carcinoma by intestinal microbiota and TLR4. *Cancer cell* 2012; 31; 504-516.
6. Guarner C, Soriano G. Bacterial translocation and its consequences in patients with cirrhosis. *Eur j Gastroenterol and Hepatol*.2005;17 : 27-31.
7. Villanueva A, Savic R, Llovet JM. Linphotoxins: New targets for hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell* 2009; 16: 272- 273.
8. Clemente JC et al. The Impact of the gut microbiota in human health: an integrative view. *Cell* 2012; 148: 1248-1270.
9. Gupta A et al. Role of the small intestinal bacterial overgrowth and delayed gastrointestinal transit time in cirrhosis patients with minimal hepatic encephalopathy. *J of Hepatol*.2010; 53 ;849-855.
10. Purohit V et al. Alcohol, intestinal bacterial growth, intestinal permeability to endotoxin and medical consequences: summary of a symposium. *Alcohol* 2008; 42: 349-361.
11. Almeida J et al. Gut flora and bacterial translocation in chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2006; 12: 1493-1502.
12. Cohen MJ et al. Antibiotic prophylaxis for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites, without gastro-intestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2: CD004791.
13. Lata J, Jurankova J, Kopacova M, Vitec P. Probiotics in Hepatology. *World J Gastroenterol* 2011;17; 2890-2896.
14. Frazier TH, DiBaise JK, McClaine CJ. Gut microbiota, intestinal permeability obesity-induced inflammation and liver injury. *J. Parenter Enteral Nutr* 2011; 35: 14S-20S.
15. Ying Ying Yang and Han Chieh Lin. Bacterial infections in patients with Cirrhosis .*Chin Med Assoc*. October 2005; 68:447-451.
16. Stephen Riordan and Roger Williams. The intestinal flora and bacterial infections in cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2006; 45.
17. García Tsao Guadalupe. Bacterial Infections in Cirrhosis: treatment and prophylaxis. *Journal of Hepatology* 2005;42.
18. Vlachogiannakos Jiannis et al. Long-term administration of rifaximin improves the prognosis of patients with decompensated alcoholic cirrhosis .*J. of Gastroenterol and Hepatol* 2013;28: 450-455.
19. Gomez F. et al. Impaired function of macrophage Fc gamma receptors and bacterial infection in alcoholic cirrhosis. *The New Eng J of Med*. 1994;331:1122-1128.
20. Bajaj Jasmohan et al. Bacterial infections in end-stage liver disease: current challenges and future directions.*Gut* 2012;61: 1219-1225.
21. Rimola A. et al. Oral, nonabsorbable antibiotics prevent infections in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1985;5: 463-467.
22. Soriano G. et al. Norfloxacin prevents bacterial infections in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 1992;103: 1267-1272.
23. Gines P. et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis :results of a double blind placebo controlled trial. *Hepatology* 1990;12: 716-724.
24. Bass N, Mullen K, Sigal S, et al. Rifaximin is effective in maintaining remission in hepatic encephalopathy: results of a large, randomized, placebo-controlled trial. Program and abstracts of the 44th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; April 22-26, 2009; Copenhagen, Denmark. Abstract 93.
25. Maclayton DO, Eaton-Maxwell A. Rifaximin for treatment of hepatic encephalopathy. *Ann Pharmacother*. 2008;Dec 17[Epub ahead of print].
26. Sanyal A, Bass N, Teperman L, et al. Chronic administration of rifaximin for the maintenance of remission of hepatic encephalopathy: a subgroup analysis of a phase 3 trial. Program and abstracts of the 44th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; April 22-26, 2009; Copenhagen, Denmark. Abstract 222.
27. Mullen K, Sigal S, Sheikh M, et al. Safety of rifaximin in patients with hepatic encephalopathy: results of a randomized, phase 3, placebo-controlled clinical trial. Program and abstracts of the 44th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; April 22-26, 2009; Copenhagen, Denmark. Abstract 207.
28. Bucci L, Palmieri GC. Double-blind, double-dummy comparison between treatment with rifaximin and lactulose in patients with medium to severe degree hepatic encephalopathy. *Curr Med Res Opin*. 1993;13:109-118.
29. Festi D, Mazzella G, Orsini M, et al. Rifaximin in the treatment of chronic hepatic encephalopathy: results of a multicenter study of efficacy and safety. *Curr Ther Res*. 1993;54:598-609.
30. Puxeddu A, Quartini M, Massimetti A, Ferrieri A. Rifaximin in the treatment of chronic hepatic encephalopathy. *Curr Med Res Opin*. 1995;13:274-281.
31. Paik YH, Lee KS, Han KH, et al. Comparison of rifaximin and lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy: a prospective randomized study. *Yonsei Med J*. 2005;46:399-407.
32. Mas A, Rodes J, Sunyer L, et al. Comparison of rifaximin and lactitol in the treatment of acute hepatic encephalopathy: results of a randomized, double-blind, double-dummy, controlled clinical trial. *J Hepatol*. 2003;38:51-58.
33. Loguercio C, Federico A, De Girolamo V, Ferrieri A, Del Vecchio Blanco C. Cyclic treatment of chronic hepatic encephalopathy with rifaximin: results of a double-blind clinical study. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2003;49:53-62.
34. Pedretti G, Calzetti C, Missale G, Fiaccadori F. Rifaximin versus neomycin on hyperammonemia in chronic portal systemic encephalopathy of cirrhotics: a double-blind, randomized trial. *Ital J Gastroenterol*. 1991;23:175-178.
35. Di Piazza S, Filippazzo MG, Valenza LM, et al. Rifaximin versus neomycin in the treatment of portosystemic encephalopathy. *Ital J Gastroenterol*. 1991;23:403-407.
36. Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, Chawla YK, Sharma A, Agarwal R. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2007;45:549-559.
37. Bajaj JS, Saeian K, Christensen KM, et al. Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1707-1715.
38. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey WD. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology*. 2007;46:922-938.

39. Ghassemi S, Garcia-Tsao G. Prevention and treatment of infections in patients with cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007;21:77-93.
40. Fernández J, Navasa M, Planas R, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology.* 2007;133:818-824.
41. Terg R, Fassio E, Guevara M, et al. Ciprofloxacin in primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a randomized, placebo-controlled study. *J Hepatol.* 2008;48:774-779.
42. Saab S, Hernandez JC, Chi AC, Tong MJ. Oral antibiotic prophylaxis reduces spontaneous bacterial peritonitis occurrence and improves short-term survival in cirrhosis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:993-1001.
43. Loomba R, Wesley R, Bain A, Csako G, Pucino F. Role of fluoroquinolones in the primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:487-493.
44. Barochia A et al. Eritoram tetrasidium (E5564) treatment for sepsis: review preclinical and clinical studies. *Expert Opin Drugs Metab Toxicol* 7: 479-494.
45. Sha T et al. Therapeutics effects of TAK 242, a novel selective Toll-like receptor 4 signal transduction inhibitor, in mouse endotoxin shock model. *Eur J Pharmacol* 2007; 571: 231-239.
46. Luedde T, Schwabe RF. NF-Kappa B in the liver-linking injury, fibrosis and hepatocellular cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8: 108-118.
47. Kim GP et al. An international, multicenter Phase II trial of Bortezomib in patients with hepatocellular cancer. *Invest New Drugs* 2012; 30: 387-394.
48. Hoshida Y. et al. Gene expression signature predicts outcome of liver cirrhosis. *Hepatology* 2009; 50 (supplement 4): 312A.

Imágenes del trimestre

Dr. Victor Bracho.
Centro Medico Docente La Trinidad
vbracho36@gmail.com

Masculino de 46 años, ingresa de emergencia al CMDLT por presentar hematemesis en borra de café y melenas, 2 días de evolución. Consumo crónico de IBP por ERGE.

Descompensación hemodinámica leve, Hb 11,5 g/dl. Se inician medidas de reanimación, se hidratada.

EDS "pólipos gástricos múltiples y sangre negro-rosada en estómago y duodeno. Esófago indemne". Se lava con bomba Erbe Jet, no se consigue punto del sangramiento activo.

En vista de condiciones estables, se decide contemporizar y repetir EDS unas 8 horas después.

Respuesta correcta: 8; por lo cual se realiza polipectomía y estudio histológico.



Reporte histológico: pólipos de glándulas fundicas.

Comentario

Pólipos de glándulas fundicas (PGF)

Ligados al consumo crónico de IBP. Del 40-50%, pueden desaparecer espontáneamente. Eidt S, Stolte M. Gastric glandular cysts--investigations into their genesis and relationship to colorectal epithelial tumors. Z Gastroenterol 1989; 27: 212-217.

Rara vez asociados a ADC con células en anillo de sello: Signet-ring cell carcinoma arising from a fundic gland polyp in the stomach. World J Gastroenterol 2014 December 21; 20(47): 18044-18047. "Se debe observar cuidadosamente la morfología de cada uno, y de haber diferencias en alguno, resecarlo".

En la literatura coconsultada (Pub-Med), no se consiguen reportes de HDS en relación a PGF siendo los pólipos hiperplásicos considerados como "causas poco frecuentes de HDS": Gastrointest Endoscopy Clin N Am 25 (2015) 583-605, y se recomienda la RME con agentes hemostáticos, asociados a ligadura con bandas, hemoclips o endo loop de la base de las lesiones.



De la presente condición, la opción más probable es:

- 1) Poliposis gástrica hiperplásica.
- 2) Pólipos de glándulas fundicas.
- 3) Se debe realizar polipectomía (P) de todos los pólipos durante su hospitalización.
- 4) Se debe realizar resección mucosal endoscópica (RME) de todos los pólipos durante su hospitalización.
- 5) Se debe realizar RME de algunos pólipos.
- 6) Se debe realizar (P) de algunos pólipos.
- 7) 1 y 6 son correctas.
- 8) 2 y 5 son correctas.

