



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

FACULTAD DE MEDICINA

COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN GASTROENTEROLOGÍA

HOSPITAL MILITAR "DR CARLOS ARVELO"

**CROMOENDOSCOPIA CON AZUL DE TOLUIDINA EN COMBINACIÓN CON
LUGOL COMO MÉTODO DE CRIBADO DE LESIONES PRENEOPLÁSICAS Y
NEOPLÁSICAS PRECOCES EN ESÓFAGO**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en
Gastroenterología

Jean Félix Piñerúa Gonsálvez

Rosanna del Carmen Zambrano Infantino

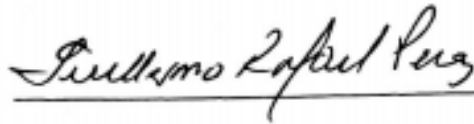
Tutor: Sylvia Fátima Benítez Vergara

Caracas, diciembre 2016



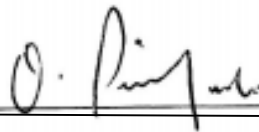
SYLVIA BENITEZ

TUTORA



GUILLERMO PEREZ

DIRECTOR DEL CURSO



OSCAR PEREZ

COORDINADOR DEL CURSO

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
MÉTODOS	13
RESULTADOS	16
DISCUSIÓN	17
REFERENCIAS	21
ANEXOS	25

CROMOENDOSCÓPIA CON AZUL DE TOLUIDINA EN COMBINACIÓN CON LUGOL
COMO METODO DE CRIBADO DE LESIONES PRENEOPLÁSICAS Y NEOPLÁSICAS
PRECOCES EN ESOFAGO

Jean Félix Piñerúa Gonsálvez, C.I. 18.013.197. Sexo: Masculino, E-mail:
jeanfelixmedicina@hotmail.com. Telf: 0424-9640135/0212-2864828. Dirección: Hospital
Militar “Dr. Carlos Arvelo”. Curso de Especialización en Gastroenterología;

Rosanna del Carmen Zambrano Infantino, C.I.17.382.568, Sexo: Femenino,
E-mail: rosannamedicina@hotmail.com Telf.: 0424-9640135. Dirección: Hospital Militar
“Dr. Carlos Arvelo”. Curso de Especialización en Gastroenterología;

Tutor: **Sylvia Fátima Benítez Vergara**, C.I. 6.142.290. Sexo: Femenino, E-mail:
sylviabenitez@yahoo.com Telf: 0414-1110595/0414-3907140. Dirección: Hospital Militar
“Dr. Carlos Arvelo”. Especialista en Gastroenterología;

RESUMEN

Objetivo: Determinar la eficacia de la cromoendoscopia con azul de toluidina en combinación con Lugol en el diagnóstico de lesiones preneoplásicas y neoplásicas precoces de esófago en pacientes con factores de riesgo procedentes de la consulta externa de Gastroenterología del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”. **Método:** Se seleccionaron pacientes que cumplían los criterios de inclusión de la consulta externa de Gastroenterología del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”. Se realizó endoscopia digestiva superior con luz blanca de rutina. Se administró ácido acético desde la unión gastroesofágica hasta los 20cm de la arcada dentaria. Luego se repitió el procedimiento con aplicación de azul de toluidina. A continuación se caracterizaron las áreas captantes del colorante. Posteriormente se aplicó solución Lugol. Se describieron las áreas que no captaron el colorante. Se tomaron biopsias de las áreas captantes de azul de toluidina y las áreas con hipocaptación o ausencia de captación de Lugol. En los caso donde no se evidenciaron lesiones posterior a la aplicación de los colorantes se tomaron biopsias de los cuatro cuadrantes de la mucosa esofágica. Las muestras se enviaron a estudio histopatológico. **Resultados:** se diagnosticó como lesión preneoplasica más frecuente el esófago de Barrett y como lesión neoplásica precoz el adenocarcinoma con una sensibilidad de 100%, especificidad

87,5%, valor predictivo positivo 40%, valor predictivo negativo 100%, razón de verosimilitud positiva 8 razón de verosimilitud negativa 0. **Conclusiones:** la cromoendoscopia con azul de toluidina y Lugol es una herramienta útil en el cribado de lesiones preneoplásicas y neoplásicas precoces de esófago.

Palabras clave: Cromoendoscopia, azul de toluidina, Lugol, cáncer de esófago.

ABSTRACT

CHROMOENDOSCOPY WITH TOLUIDINE BLUE IN COMBINATION WITH IODINE AS A SCREENING METHOD FOR PRENEOPLASTIC AND EARLY NEOPLASTIC LESIONS OF ESOPHAGUS

Aim: To determine the efficacy of chromoendoscopy with toluidine blue in combination with iodine in the diagnosis of preneoplastic and early neoplastic lesions of esophagus in patients with risk factors from the outpatient department of Gastroenterology of Military Hospital "Dr. Carlos Arvelo ". **Method:** Patients who met the inclusion criteria of the outpatient department of Gastroenterology of Military Hospital "Dr. Carlos Arvelo" were selected. Routine white light upper endoscopy was performed. Acetic acid was administered from the gastroesophageal junction to 20cm of the dental arch. Then the application procedure was repeated with toluidine blue. Then the uptake dye areas were characterized. Later iodine solution was applied. The areas that did not capture the dye were described. Biopsies of uptake toluidine blue areas and areas with low uptake or no uptake of iodine were taken. In the cases where lesions were not evidenced after application of dyes, biopsies four quadrants of the esophageal mucosa were taken. The samples were sent to histopathology. **Results:** It was diagnosed as the most common premalignant lesion Barrett's esophagus and as early neoplastic lesion adenocarcinoma with a sensitivity of 100%, specificity 87.5%, positive predictive value 40%, negative predictive value 100%, positive likelihood ratio 8 negative likelihood ratio 0. **Conclusions:** chromoendoscopy with Lugol and toluidine blue is a useful tool in screening for early neoplastic and pre-neoplastic lesions of the esophagus.

Keywords: Chromoendoscopy, toluidine blue, iodine, esophageal cancer.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma esofágico representa el 5,5% de todos los tumores malignos del tracto gastrointestinal ⁽¹⁾. La incidencia de este cáncer ha aumentado constantemente en el mundo occidental, con un notable aumento de aproximadamente siete veces en los últimos 30 años ^(2,3). Se ubica como el octavo cáncer más común en el mundo y la sexta causa más común de muerte por cáncer. Desde el punto de vista histológico el cáncer de esófago se clasifica en carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma. Las tasas de mortalidad más altas se encuentran en África oriental y meridional y en el este de Asia, incluyendo China y Japón ^(4,5).

El pronóstico de esta enfermedad es sombrío, debido a que más del 50% de los pacientes ya tienen cáncer en etapa avanzada con enfermedad no resecable y/o metastásica al momento del diagnóstico. Los pacientes que presentan enfermedad limitada a la mucosa o submucosa, tienen mejor pronóstico que aquellos con estadio avanzado. Sin embargo, la detección temprana de esta enfermedad es difícil porque a menudo se muestra como una lesión plana y/o isocromáticas en la endoscopia convencional con luz blanca ^(4,6).

La cromoendoscopia, o cromoscopia, se refiere a la aplicación tópica de colorantes en el momento de la endoscopia, con el objetivo de mejorar la caracterización de tejidos, la diferenciación, o el diagnóstico. La solución de Lugol es la tinción más utilizada para mejorar la detección de displasia escamosas de esófago y el carcinoma de células escamosas en estadios tempranos en las personas que se consideran en riesgo de estas condiciones, incluyendo abuso de tabaco y alcohol, pacientes con cáncer de cabeza y cuello, y los que viven en regiones endémicas para la enfermedad. El azul de toluidina es un colorante de absorción básica que tiñe los núcleos celulares y puede identificar las células malignas, en parte debido a su mayor actividad mitótica. La tinción con azul de toluidina puede ser útil para mejorar la detección de carcinoma de células escamosas temprano, pero la experiencia con este agente es limitado ^(7,8). Se ha utilizado esta tinción para mejorar la detección endoscópica de esófago de Barrett (lesión precursora del adenocarcinoma esofágico), mostrando una mayor sensibilidad que la endoscopia con luz blanca sola ⁽⁹⁾.

Planteamiento y delimitación del problema

El carcinoma esofágico es el octavo cáncer más común con un estimado de 456.000 nuevos casos para el año 2012. Es la sexta causa de muerte relacionada a cáncer en el mundo. Esta enfermedad posee una mortalidad elevada con un estimado de 400.000 muertes en el mundo en el año 2012. El cáncer de esófago es cuatro veces más común y discretamente más letal en hombres que en mujeres ⁽¹⁰⁾. En Suramérica la tasa de incidencia estandarizada por edad (TIEE) es de 4,3 casos por 100.000 habitantes, siendo los países con mayor incidencia Brasil, Uruguay, Cuba y Argentina. En Venezuela para el año 2012 la TIEE fue de 1,2 y se registraron 313 muertes por cáncer de esófago, con una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 1,2 defunciones por 100.000 habitantes ⁽¹¹⁾.

La tasa de supervivencia relativa a 5 años para 2005-2011 fue de 17,9% ⁽¹²⁾. Aunque la supervivencia relativa a 5 años ha aumentado desde los años 70 (cuando era de 4,0%), la mayoría de los pacientes se presenta en fases avanzadas de la enfermedad, por lo que las tasas de supervivencia siguen siendo bajas ^(10,12). Esto es debido a que es difícil el diagnóstico en las fases tempranas de la enfermedad. La detección precoz puede aumentar las tasas de supervivencia de los pacientes con esta enfermedad.

En la actualidad se cuenta con diversas técnicas para el cribado de lesiones precoces así como de lesiones premalignas como la citología exfoliativa, cromoendoscopia y la imagen de banda angosta (NBI por sus siglas en inglés) (Olympus Medical System Corporation, Tokyo, Japan) ⁽¹³⁾. La cromoendoscopia tiene como objeto facilitar la visualización y detección lesiones displásicas y malignas en el tracto gastrointestinal, que pueden ser difíciles de distinguir de la mucosa normal. Es un método de diagnóstico en el que, una sustancia química se pulveriza sobre la superficie de la mucosa del tracto gastrointestinal para resaltar áreas específicas o distinguir entre diferentes tipos de epitelios. Se han utilizado diversas sustancias para la realización de cromoendoscopia como los colorantes vitales (ácido acético, azul de metileno, lugol), colorantes de contraste no absorbivos (índigo carmín) y colorantes reactivos (rojo congo y rojo fenol) ⁽¹⁴⁾. ¿Tendrá utilidad la cromoendoscopia con azul de toluidina en combinación con lugol para la detección de lesiones preneoplásicas y neoplásicas precoces de esófago en pacientes con factores de riesgo para cáncer de esófago?

De no realizarse esta investigación, se podría dificultar la detección de lesiones preneoplásicas y neoplásicas precoces de esófago, lo que reduciría de manera sustancial el número de pacientes susceptibles de recibir una terapéutica precoz con intención curativa.

Justificación e importancia

El cáncer de esófago es una enfermedad con un pronóstico sombrío. Cuando la neoplasia afecta a la submucosa, la probabilidad de invasión linfática y vascular se eleva significativamente (hasta un 40 y un 80%, respectivamente) mientras si la lesión esta confinada a la mucosa posee baja incidencia de invasión vascular y linfática, por lo que se puede lograr curación mediante tratamiento local ⁽¹³⁾. El uso combinado de tinciones con azul de toluidina y Lugol se ha estudiado en la detección de lesiones premalignas y malignas de la mucosa oral; sin embargo, en la actualidad no existen publicaciones relacionadas con el cribado de lesiones premalignas y malignas precoces de esófago, por lo que este estudio es una investigación innovadora. Los métodos de cribado como el NBI son costosos y no están disponibles en todos los centros asistenciales en donde se realizan estudios endoscópicos. La cromoendoscopia con azul de Toluidina y solución Lugol es económica y de fácil realización, lo que la convierte en un método de cribado para lesiones precursoras y neoplásicas precoces de esófago accesible para la mayoría de los servicios de gastroenterología y esto a su vez permitiría aplicar una terapéutica precoz y así obtener mayores tasas de curación.

Antecedentes

Desde 1933 las tinciones celulares especiales han demostrado gran rentabilidad diagnóstica. Schiller fue uno de los pioneros de esta técnica, cuando utilizando tinción de yodo logró teñir las células escamosas para la detección de carcinoma temprano de cuello uterino ^(15, 16).

En el trabajo publicado por Shiozaki et al. ⁽¹⁷⁾ en 1999 fueron evaluados 178 pacientes con cáncer de cabeza y cuello en busca de cáncer de esófago primario sincrónico y metacrónico, utilizando cromoendoscopia con solución de Lugol. En este estudio 9 pacientes tenían cáncer de esófago (5,1%). La mayoría de las lesiones (9 de 13 lesiones) no eran detectables por estudios con bario o endoscopia convencional. En un estudio similar publicado por Kominek et al. ⁽¹⁵⁾ en 2013, fueron evaluados 139 pacientes con carcinoma primario de células escamosas de cabeza y cuello en busca de cáncer esofágico sincrónico en etapas tempranas. Utilizando

cromoendoscopia con Lugol se diagnosticó carcinoma de células escamosas de esófago en dos pacientes y displasia de bajo y de alto grado en tres pacientes.

Fagundes et al. ⁽¹⁷⁾ evaluaron 190 pacientes que consumían más de 80g de alcohol, más de 10 cigarrillos y más de 500 ml de 'mate' (una infusión caliente de hierbas) por día durante 10 años. Todos fueron sometidos a endoscopia digestiva alta convencional seguida de cromoendoscopia con Lugol. Se encontraron 23 pacientes que mostraron áreas no captantes de Lugol, de los cuales seis presentaban displasia en la biopsia (dos de alto grado y cuatro bajo grado). En 165 pacientes se tomaron biopsias en la mucosa captante de colorante, evidenciándose displasia de bajo grado en siete pacientes. La cromoendoscopia con Lugol mostró una sensibilidad del 46%, una especificidad del 90%, un valor predictivo positivo de 26% y un valor predictivo negativo de 96% cuando las áreas no teñidas fueron comparadas con las teñidas.

El uso de azul de toluidina como método de detección de neoplasias de la cavidad oral se ha estudiado ampliamente. Epstein et al. ⁽¹⁸⁾ publicaron un estudio en el cual evaluaron 668 pacientes en busca de lesiones malignas de la cavidad oral usando inspección de la cavidad oral seguida de enjuague con azul de toluidina. En este estudio la sensibilidad para la detección de carcinomas fue de 96,7% luego de la aplicación del colorante frente al 40% en la inspección sin colorante ($p= 0,0002$).

Se han realizado poco estudios en los cuales se utilice el azul de toluidina como tinción para la detección de lesiones precursoras y neoplásicas precoces de esófago. Chobanian et al. ⁽⁹⁾ (1987) publicaron un estudio en el que realizaron detección de esófago de Barrett mediante endoscopia digestiva superior en 58 pacientes con enfermedad de reflujo gastroesofágico, inspeccionando en primera instancia la mucosa sin colorante, luego aplicando azul de toluidina y posteriormente tomaron biopsia tanto las zonas que se tiñeron como las que no. La sensibilidad de la endoscopia convencional fue de 86% con una especificidad de 88%; mientras que la sensibilidad para la detección de esófago de Barrett posterior a la aplicación del azul de toluidina fue 98% con una especificidad 80%. Los autores concluyeron que la endoscopia con azul de toluidina incrementa la rentabilidad en la detección del esófago de Barrett.

Seitz et al. ⁽¹⁹⁾ (1990) estudiaron la presencia de displasia y cáncer esofágico en etapas tempranas en 100 pacientes con alcoholismo y fumadores utilizando cromoendoscopia con azul de

toluidina. En este estudio se diagnosticaron 2 carcinomas esofágicos (1 microinvasor y 1 *in situ*) y 15 casos de displasia procedentes de las ares teñidas con azul de toluidina.

El uso combinado de azul de toluidina con solución Lugol ha sido estudiado en la detección de lesiones preneoplásicas y neoplásicas en la cavidad oral. Nagaraju et al. ⁽²⁰⁾ (2010) realizaron un estudio en el cual evaluaron 30 pacientes con sospecha clínica de lesiones premalignas y 30 pacientes con sospecha de lesiones malignas en la cavidad oral, aplicándoles consecutivamente tinción con azul de toluidina y solución Lugol con posterior toma de biopsias. En este estudio se encontró una sensibilidad para la detección de lesiones premalignas de 100%, especificidad 60%, Valor predictivo positivo 93% y valor predictivo negativo 100%. En el caso de las lesiones malignas la sensibilidad fue de 92,7%, especificidad 60%, valor predictivo positivo 96% y valor predictivo negativo 43%.

A pesar de que la combinación de las tinciones de azul de toluidina y solución Lugol ha sido estudiada en la detección de lesiones preneoplásicas y neoplásicas en de la cavidad oral; por medio de revisiones en la base de datos electrónica PubMed se constató que no hay antecedentes de trabajos de investigación en Venezuela ni en el resto del mundo, donde se utilice dicha combinación de tinciones en el cribado de lesiones preneoplásicas y neoplásicas en estadios tempranos de esófago.

Marco teórico

El cáncer de esófago es un tumor maligno con altas tasas de mortalidad. Representa un problema creciente de salud pública, que se espera que aumente la incidencia en los próximos 10 años. Para el 2025 se pronostica un aumento de su incidencia en un 140% ⁽²¹⁾. Es la octava neoplasia maligna más común y representa la sexta causa más frecuente de muerte por cáncer en el mundo, con un estimado de 456.000 nuevos casos y 407.000 muertes en 2012 ⁽¹⁰⁾. A pesar de muchos avances en el diagnóstico y el tratamiento, la tasa de supervivencia a 5 años para todos los pacientes diagnosticados con cáncer de esófago se encuentra entre 15% al 20% ⁽²²⁾.

Hay dos principales tipos histológicos de cáncer de esófago, el carcinoma epidermoide y el adenocarcinoma (ADC). El tipo epidermoide o de células escamosas es el tipo histológico más frecuente de cáncer de esófago, mientras que en ciertos países desarrollados como Australia, Finlandia, Francia, Estados Unidos y Reino Unido el ADC es la variedad que predomina ⁽²³⁾. La

epidemiología del cáncer de esófago en los países desarrollados ha cambiado drásticamente en los últimos cuarenta años. Hace cuarenta años el carcinoma epidermoide fue responsable de más del 90% de los casos de carcinoma de esófago en los Estados Unidos. En 1975 el ADC afectó a cuatro personas por millón, en 2001 la tasa había aumentado a veintitrés personas por millón, representando el cáncer con las tasas más aceleradas de crecimiento en Estados Unidos, según el Instituto Nacional del Cáncer ⁽²⁴⁾.

La incidencia de cáncer de esófago y el tipo histológico es muy variable en función de la ubicación geográfica. Las tasas de incidencia del carcinoma epidermoide se han reportado tan altas como 100 casos por cada 100.000 al año en un área conocida como el "Cinturón asiático del cáncer de esófago" (región que se extiende desde el noreste de China hasta el Medio Oriente) ^(24, 25). De 1975 a 2004, la incidencia de Cáncer de esófago entre los hombres estadounidenses de raza blanca aumentó en más del 460% y en el mismo período, la incidencia entre las mujeres estadounidenses de raza blanca aumentó un 335% ⁽²⁶⁾.

La incidencia global de carcinoma epidermoide aumenta con la edad, alcanzando un pico en la séptima década. Este tipo histológico afecta por igual el esófago medio y bajo, con una incidencia que es tres veces mayor en los negros en comparación con los blancos ⁽²⁷⁾. Sus principales factores de riesgo incluyen el consumo de alcohol y el consumo de tabaco. La mayoría de los estudios han demostrado que el alcohol es el principal factor de riesgo, pero fumar en combinación con el consumo de alcohol puede tener un efecto sinérgico y aumentar el riesgo relativo. El riesgo relativo en los hombres que utilizan tanto tabaco y alcohol fue del 35,4 en los varones blancos y 149,2 en hombres de raza negra en comparación con los hombres de la misma raza y región que eran fumadores o bebedores ^(24, 28).

El ADC del esófago ocurre en el esófago distal aproximadamente tres cuartas partes del tiempo. Es aproximadamente 8 veces más común en hombres blancos que las mujeres blancas y cinco veces más común entre los hombres de raza blanca que los hombres de raza negra, por lo que los hombres raza blanca son el grupo de mayor riesgo para la enfermedad ^(10, 24).

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es un factor de riesgo importante para la ADC. Tres estudios del Reino Unido han estimado que el riesgo de desarrollar ADC de esófago en pacientes con ERGE, esofagitis y esófago de Barrett; encontrado los riesgos relativos (RR)

de 30 para esófago de Barrett; 4,5 para la esofagitis; 3,1 para la ERGE en comparación con las cohortes de referencia ⁽²⁹⁻³¹⁾.

Es ampliamente aceptado que el adenocarcinoma esofágico surge predominantemente a partir del esófago de Barrett ⁽³²⁾. Dentro de los factores que intervienen en la transformación del epitelio plano estratificado no queratinizado a columnar se encuentran; el ácido y el reflujo biliar, facilitados por un débil esfínter esofágico inferior con un aumento de las relajaciones transitorias, aclaramiento esofágico comprometido y alteración de la motilidad esofágica. La presencia de metaplasia intestinal (MI) dentro del segmento columnar parece importante en la progresión a neoplasia. La MI es probablemente un fenómeno adaptativo, con la producción de moco por las células caliciformes aumentando las defensas contra el reflujo nocivo ⁽²¹⁾.

La obesidad se ha investigado como un posible factor etiológico. Se ha propuesto que la obesidad podría aumentar el riesgo de ADC de esófago mediante el aumento de la presión intra-abdominal y que predispone a reflujo gastro-esofágico ^(33, 34). Un estudio de casos y controles anidado realizado en el Reino Unido entre 1994 y 2001 encontró que el efecto del IMC sobre el riesgo de ADC de esófago varía con el sexo. Curiosamente, el aumento de riesgo de ADC de esófago fue restringido en las mujeres obesas con un $IMC > 30 \text{ kg / m}^2$, mientras que en los hombres el riesgo de ADC de esófago aumenta con un $IMC > 25 \text{ kg / m}^2$ ⁽³⁵⁾.

Los pacientes con carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello muestran una predisposición a desarrollar segundo carcinomas primarios de células escamosas en el tracto digestivo ⁽³⁶⁾. Aunque el riesgo de la existencia de un segundo tumor primario en otra zona de la cabeza o cuello varía de 16% a 36%, la incidencia de carcinoma de células escamosas de esófago en estos pacientes varía de 1% a 17% ^(37, 38).

La cromoendoscopia tiene por objetivo facilitar la visualización y la detección de lesiones displásicas y malignas en el tracto gastrointestinal, que pueden ser difíciles de distinguir de la mucosa normal. Es un método diagnóstico en el que, una sustancia química se pulveriza sobre la superficie de la mucosa del tracto gastrointestinal para resaltar áreas específicas o distinguir entre diferentes tipos de epitelios ⁽¹⁴⁾.

Este método es particularmente útil en los programas de vigilancia, con el objetivo de detectar displasia y lesiones preneoplásicas, aumentando el rendimiento diagnóstico con biopsias

dirigidas en contraparte con la toma de biopsias aleatorizadas, reduciendo así la carga de trabajo histopatológico y los costos de procedimientos adicionales ⁽¹⁴⁾.

Las técnicas cromoendoscópicas mejoran el reconocimiento de los cambios en la superficie mucosa (lesiones elevadas o deprimidas) ⁽³⁹⁾. Cada uno de los agentes utilizados va a proporcionar tinciones en la mucosa de características diferentes, dado por reacciones químicas con el epitelio. Estas tinciones se subdividen en: "tinciones de absorción" o tinciones "vitales", que, como su nombre indica, se absorbe en el tejido. Tinciones "no absorbentes" de contraste, que simplemente se depositan en el tejido mucoso permitiendo una mejor definición. Otros agentes se basan en reacciones químicas que desencadenan funciones especiales del tejido subyacente y se denominan tinciones "reactivas" ⁽¹⁰⁾.

La solución Lugol es una tinción absorbente a base de yodo que tiene una afinidad por glucógeno en el epitelio escamoso no queratinizado. Se utiliza sobre todo para la identificación de displasia escamosa y cáncer de células escamosas del esófago en estadios tempranos. Las áreas con agotamiento de glucógeno como la displasia, carcinoma de células escamosas, el epitelio de Barrett, y la inflamación permanecen sin teñir o débilmente teñidas ⁽⁷⁾.

El azul de toluidina es un colorante absorbente básico que tiñe los núcleos de las células. Puede identificar las células malignas, debido al aumento de la actividad mitótica y aumento de la relación núcleo/citoplasma. Esta tinción ha sido utilizada principalmente para la detección de displasia escamosa y carcinoma de la cavidad oral y en menor medida en esófago. Las zonas patológicas se tiñen de color azul real ⁽⁷⁾.

Objetivo general

Determinar la eficacia de la cromoendoscopia con azul de toluidina en combinación con solución Lugol en el diagnóstico de lesiones preneoplásicas y neoplásicas precoces de esófago en pacientes con factores de riesgo procedentes de la consulta externa de gastroenterología del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo” en el periodo enero-junio de 2015.

Objetivos específicos

- Establecer la sensibilidad de la cromoendoscopia con azul de toluidina en combinación con solución Lugol en el diagnóstico de lesiones preneoplásicas y neoplásicas precoces de esófago en pacientes con factores de riesgo
- Estimar la especificidad de la cromoendoscopia con azul de toluidina en combinación con solución Lugol en el diagnóstico de lesiones preneoplásicas y neoplásicas precoces de esófago en pacientes con factores de riesgo.
- Determinar el valor predictivo positivo de la cromoendoscopia con azul de toluidina en combinación con solución Lugol en el diagnóstico de lesiones preneoplásicas y neoplásicas precoces de esófago en pacientes con factores de riesgo.
- Calcular el valor predictivo negativo de la cromoendoscopia con azul de toluidina en combinación con solución Lugol en el diagnóstico de lesiones preneoplásicas y neoplásicas precoces de esófago en pacientes con factores de riesgo.
- Evaluar la razón de verosimilitud positiva de la cromoendoscopia con azul de toluidina en combinación con solución Lugol en el diagnóstico de lesiones preneoplásicas y neoplásicas precoces de esófago en pacientes con factores de riesgo.
- Precisar la razón de verosimilitud negativa de la cromoendoscopia con azul de toluidina en combinación con solución Lugol en el diagnóstico de lesiones preneoplásicas y neoplásicas precoces de esófago en pacientes con factores de riesgo.

Aspectos éticos

De acuerdo a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y en el marco de la Ley del Ejercicio de la Medicina, el presente trabajo se desarrollará conforme a los siguientes criterios:

- La importancia del objetivo de esta investigación es mayor que los riesgos y costos de los participantes en ella.
- Los riesgos para los pacientes han sido evaluados y se implementaran medidas para la minimización de los mismos.
- Se mantendrá la intimidad así como la confidencialidad de la información personal de los participantes de la investigación.
- Cada participante recibirá información en relación a los objetivos, métodos y riesgos previsibles del estudio.
- Se obtendrá por escrito el consentimiento informado y voluntario de los participantes.
- La investigación será realizada y supervisada por personas científicamente calificadas.

METODOS

El presente estudio fue de tipo prospectivo, descriptivo, corte transversal, analítico, evaluación de prueba diagnóstica. Se seleccionaron pacientes que cumplieron los criterios de inclusión procedentes de la consulta externa de Gastroenterología del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo” enero-junio de 2015. Las variables de trabajo se evaluaron en dos tiempos, al realizar el estudio endoscópico y al tener los resultados de la biopsia.

Criterios de Inclusión

- Síntomas de reflujo gastroesofágico de más de 5 años de evolución.
- Hábito tabáquico acentuados (más de 10 cigarrillos diarios).
- Consumidores de más de 80 gr diarios de alcohol.
- Antecedente de cáncer de cabeza y cuello
- Antecedente de radioterapia de cabeza y cuello.
- Antecedente de ingesta de cáustico.

Criterios de exclusión

- Alergia al yodo.
- Hipotiroidismo.
- Hipertiroidismo.
- Mujeres embarazadas.

Procedimientos

Previo consentimiento informado y voluntario del paciente, se procedió a realizar sedación consciente con Midazolam vía endovenosa. Se realizó endoscopia digestiva superior con luz blanca de rutina haciendo énfasis a nivel de la mucosa esofágica. Se administró a través de catéter spray (Glo-Tip[®], Cook Medical[®]) de 15 a 20 ml de ácido acético al 1% desde la unión gastroesofágica hasta los 20 cm de la arcada dentaria y se esperó durante 1 minuto. Luego se repitió el procedimiento con aplicación de azul de toluidina y se esperó durante 1 minuto. Se efectuó lavado de la mucosa con solución fisiológica. A continuación se realizó caracterización endoscópicas de las áreas que captan el colorante. Posteriormente se aplicó con catéter spray

solución Lugol desde la unión gastroesofágica hasta los 20 cm de la arcada dentaria y se esperó durante 1 minuto y se efectuó lavado con solución fisiológica. Se caracterizaron las áreas que no captan el colorante. Se procedió a realizar toma de biopsia de las áreas captantes de azul de toluidina y las áreas con hipocaptación o ausencia de captación de Lugol. En caso de que no se evidencien lesiones posterior a la aplicación de los colorantes se procedió a tomar biopsias de los cuatro cuadrantes de la mucosa esofágica, cada 10cm desde la unión gastroesofágica hasta los 20cm de la arcada dentaria. Las muestras se preservaron en formol y se enviaron a estudio histopatológico.

Recursos humanos

- Dra. Sylvia Benitez (tutor)
- Dr. Oscar Perez (Colaborador).
- Lic. Iván Amaya (Asesor estadístico).
- Lic. Leonardo Hernandez (Enfermero).
- Lic. Nirley Mogollon (Enfermera).

Recursos materiales

- Procesador de video Olympus Evis Exera CV-160.
- Fuente de luz Olympus Evis Exera CLV-160.
- VideogastroscoPIO Olympus Evis GIF-Q145.
- Pinza de biopsia (Captura[®], Cook Medical[®])
- Catéter spray (Glo-Tip[®], Cook Medical[®]).
- Midazolam 15mg/3ml (Laboratorios Biosano S.A.).
- Solución Lugol al 1,5% (Sigma-Aldrich[®]).
- Azul de toluidina al 1% (Sigma-Aldrich[®]).
- Ácido acético al 1% (Vinagre).
- Envase recolector de orina.
- Formol al 10%.
- Computadora.
- Software IBM[®] SPSS[®] Statistics 21.0.

Tratamiento estadístico

Una vez obtenido los resultados histopatológicos se realizaron tablas de contingencia. Se procedió a calcular sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) con un intervalo de confianza del 95% (95% I.C) y razón de verosimilitud positiva (RVP) y razón de verosimilitud negativa (RVN), mediante las siguientes formulas:

$$S = VP / VP+FN$$

$$95\% \text{ I.C de } S = S \pm 1,96 \sqrt{\frac{S(1-S)}{VP+FN}}$$

$$E = VN / VN+FP$$

$$95\% \text{ I.C de } E = E \pm 1,96 \sqrt{\frac{E(1-E)}{VN+FP}}$$

$$VPP = VP / VP+FP$$

$$95\% \text{ I.C de } VPP = VPP \pm 1,96 \sqrt{\frac{(VPP) \times (1-VPP)}{VP+FP}}$$

$$VPN = VN / VN + FN$$

$$95\% \text{ I.C de } VPP \text{ de } VPN = VPN \pm 1,96 \sqrt{\frac{(VPN) \times (1-VPN)}{VN+FN}}$$

$$RVP = S / (1-E)$$

$$RVN = (1-S) / E$$

Dónde: VP= Verdaderos positivos. VN= verdaderos negativos. FP= falsos positivos. FN= falsos negativos.

Para el análisis de la significancia estadística se aplicó el test exacto de Fisher para variables cualitativas dicotómicas. Un valor de P <0.05 fue considerado como estadísticamente significativo. Los análisis estadísticos fueron calculados utilizando el software IBM® SPSS® Statistics 21.0.

RESULTADOS

Un total de 52 pacientes fueron incluidos en el estudio, de los cuales 27 (51,9%) eran de sexo femenino. La edad media fue 52,67 años con una desviación estándar de 11,87 años. La indicación más frecuente para la realización de la endoscopia fue sintomatología de reflujo gastroesofágico de más de 5 años de evolución (67,3%) (Tabla 1). Ninguno de los pacientes tenía antecedentes de lesiones preneoplásicas ni neoplásicas precoces de esófago.

En la endoscopia convencional con luz blanca los hallazgos más frecuente fueron mucosa esofágica de aspecto normal (75%) seguido de esofagitis erosiva grado A según la Clasificación de los Ángeles ⁽⁴⁰⁾ (17,3%), sospecha endoscópica de metaplasia esofágica (5,8%) y lesión levemente elevada 0-IIa según clasificación de Paris ⁽⁴¹⁾ (1,9%) (Tabla 2).

Al aplicar azul de toluidina en la mucosa esofágica se evidenció áreas de captación del colorante en nueve pacientes (17,3%). De estos pacientes, siete presentaron áreas con ausencia de captación posterior a la aplicación de solución Lugol. No hubo pacientes que presentaran áreas con ausencia de captación o hipocaptación de Lugol en ausencia de captación de azul de toluidina.

Los hallazgos histológicos de las biopsias tomadas de áreas con captación de azul de toluidina y ausencia de captación de solución Lugol fueron metaplasia intestinal especializada con displasia de bajo grado en dos pacientes (22,22%), metaplasia intestinal especializada sin displasia en un paciente (11,11%) y adenocarcinoma en un paciente (11,11%) (Tabla 3).

La histología de las biopsias tomadas en los 43 pacientes que no presentaban áreas sospechosas posterior a la cromoendoscopia demostró hallazgos compatibles con esofagitis por reflujo en 32 pacientes (74,41%) (Tabla 4).

La sensibilidad de la cromoendoscopia con azul de toluidina en combinación con Lugol para la detección de lesiones preneoplásicas y neoplásicas precoces de esófago fue 100% (95% I.C. 39,5%-97,6%), la especificidad de 87,5% (95% I.C. 74%-94,8%) (P = 0,01) (Tabla 5). El valor predictivo positivo fue de 40% (95% I.C. 13,6%-72,6%) y el valor predictivo negativo 100% (95% I.C. 89,5%-99,7%). La razón de verosimilitud positiva fue 8 y la razón de verosimilitud negativa 0.

DISCUSIÓN

El diagnóstico de las lesiones esofágicas premalignas así como de neoplasias precoces es fundamental, ya que aumenta la supervivencia de los pacientes al permitir la realización de intervenciones terapéuticas tempranas con potencial curativo, lo que reduce las recurrencias locales y las metástasis a distancia ⁽⁴²⁾.

La cromoendoscopia se ha convertido en una herramienta útil para el cribado de lesiones preneoplásicas y neoplásicas en el tubo digestivo, ya que la misma mejora el reconocimiento de los cambios en la superficie mucosa, lo que conlleva a una mejor delimitación de los bordes de las lesiones así como la detección de lesiones no observadas previamente con la endoscopia convencional con luz blanca.

La cromoendoscopia con solución Lugol ha mejorado la tasa de detección de displasia escamosa y carcinoma de células escamosas en fases tempranas en pacientes con síntomas esofágicos (síntomas de reflujo, disfagia y sensación de globo) en comparación con la endoscopia convencional tanto en poblaciones de alto como de bajo riesgo ^(43, 44). El uso de la tinción con azul de metileno en la detección de displasia en el esófago de Barrett posee un rendimiento diagnóstico comparable; mas no es superior al protocolo de tomas de biopsia al azar. Además, éste es un método laborioso que potencialmente puede producir daño en el DNA ^(14, 45). En contraste, la cromoendoscopia con ácido acético ha permitido una detección de lesiones neoplásicas 6,5 veces mayor en relación al protocolo estándar de biopsias aleatorias y requiere 15 veces menor número de biopsias ⁽⁴⁶⁾.

El número de trabajos en donde se aplicó el azul de toluidina como método de cromoendoscopia en el diagnóstico de lesiones precursoras y neoplásicas precoces de esófago encontrados en las bases de datos de literatura médica es escaso ^(9, 19, 47). Estos trabajos reportaron un mayor rendimiento en la detección de lesiones esofágicas; sin embargo, la fuerza de la evidencia es baja, debido principalmente, al pequeño tamaño de las muestras.

En el presente estudio se utilizó una combinación de azul de toluidina con solución Lugol para la detección tanto de lesiones precursoras como de neoplasias precoces de esófago. Dicha combinación ha demostrado utilidad en el diagnóstico de lesiones neoplásicas de la cavidad oral ⁽²⁰⁾; sin embargo, no hay estudios publicados en los cuales se haya utilizado dicha combinación

para el diagnóstico de lesiones esofágicas. La combinación de dichos colorantes mostró una sensibilidad de 100% y una especificidad de 87,5% para el diagnóstico de lesiones preneoplásicas y neoplásicas precoces. La utilización en conjunto de azul de toluidina con solución Lugol permitió una mejor delimitación de las lesiones en esófago. Esto es debido a que el azul de toluidina produce una coloración azul rey en la mucosa patológica, mientras que la mucosa sana adquiere una tonalidad azul pálido. Posteriormente al aplicar solución Lugol, la mucosa sana con alto contenido de glucógeno adquiere una tonalidad marrón, lo cual permite una clara demarcación entre la mucosa sana y patológica.

Chobanian et al utilizaron azul de toluidina de forma aislada para el diagnóstico de esófago de Barrett. En dicho estudio la especificidad fue del 80%. Esta baja especificidad fue resultado de la unión del azul de toluidina a las áreas de epitelio desnudo, dando como resultado un mayor número de falsos positivos ⁽⁹⁾. Sin embargo, en el presente trabajo, cuando se utilizó de forma conjunta solución Lugol se logró una mayor especificidad (87,5%).

En el actual estudio se diagnosticó como lesión preneoplásica más frecuente el esófago de Barrett y como lesión neoplásica precoz el ADC; sin embargo, no se diagnosticaron displasias escamosas ni carcinoma escamoso, lo cual, probablemente guarde relación al corto periodo de recolección que limitó la inclusión de más pacientes con factores de riesgo para dicha patología (32,7%).

La principal limitación del actual estudio fue el tamaño de la muestra. Esto fue debido al número reducido de pacientes que acudieron a la consulta externa y cumplían los criterios de inclusión. El pequeño tamaño de la muestra puede reducir la potencia del método de cribado propuesto en este estudio.

En conclusión, el presente estudio demostró que la cromoendoscopia con azul de toluidina y solución Lugol posee una alta sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo, lo que, en conjunto a su relativo bajo costo, simplicidad de la técnica y seguridad lo convierte en una herramienta útil en el cribado de lesiones preneoplásicas y neoplásicas precoces de esófago.

Estudios adicionales con muestras de mayor tamaño, deberían ser realizados para afianzar los resultados expuestos en el presente trabajo, en especial en población con factores de riesgo para

carcinoma escamoso, ya que en el actual estudio no se contó con un grupo representativo de pacientes para este subgrupo de lesiones.

AGRADECIMIENTOS

Un especial agradecimiento a la Dra. Sylvia Benítez que con gran profesionalismo y mística asesoró este trabajo.

Expresamos nuestra gratitud al Coronel Dr. Guillermo Pérez Jefe del Servicio de Gastroenterología del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo” por el apoyo general brindado para la realización de este estudio.

A los licenciados Leonardo Hernández y Nirley Mogollón que forman parte del personal paramédico de la unidad de endoscopia del servicio de Gastroenterología del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo” por habernos brindado apoyo técnico en la realización de los estudios endoscópicos.

A la Dra. Julman Cermeño profesora del departamento de Microbiología y Parasitología de la Escuela de Medicina “Dr. Francisco Battistini Casalta”, Universidad de Oriente, por facilitarnos los colorantes utilizados en este trabajo.

REFERENCIAS

1. Herszényi L, Tulassay Z. Epidemiology of gastrointestinal and liver tumors. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2010; 14(4): 249-258.
2. Hammoud GM, Hammad H, Ibdah JA. Endoscopic assessment and management of early esophageal adenocarcinoma. *World J Gastrointest Oncol.* 2014. 6(8): 275–288.
3. Edgren G, Adami HO, Weiderpass E, Nyrén O. A global assessment of the oesophageal adenocarcinoma epidemic. *Gut.* 2013; 62:1406–1414.
4. Goda K, Dobashi A, Yoshimura N, et al. Narrow-Band Imaging Magnifying Endoscopy versus Lugol Chromoendoscopy with Pink-Color Sign Assessment in the Diagnosis of Superficial Esophageal Squamous Neoplasms: A Randomised Noninferiority Trial. *Gastroenterol Res Pract.* 2015; 2015:639462.
5. Pickens A, Orringer MB. Geographical distribution and racial disparity in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg.* 2003; 76:S1367–S1369.
6. Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349(23):2241–2252.
7. Wong Kee Song LM, Adler DG, Chand B, Conway JD, Croffie J, DiSario JA, Petersen BT. Chromoendoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2007; 66(4): 639-649.
8. Herlin P, Marnay J, Jacob JH, Ollivier JM, Mandard AM. A study of the mechanism of the toluidine blue dye test. *Endoscopy.* 1983; 15:4-7.
9. Chobanian SJ, Cattau EL Jr, Winters C Jr, Johnson DA, Van Ness MM, Miremadi A, Horwitz SL, et al. In vivo staining with toluidine blue as an adjunct to the endoscopic detection of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc.* 1987; 33(2):99-101.
10. Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(34):5598-5606.
11. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. [Acceso 2 de marzo de 2015]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>.
12. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012, National Cancer Institute.

Bethesda, MD. [Actualizada en abril de 2015; acceso 10 de mayo de 2015]. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/.

13. Nicolás Pérez D, Quintero E, Parra Blanco A. Cribado del carcinoma escamoso de esófago en población de riesgo. *Gastroenterol Hepatol*. 2005; 28(6):337-46.
14. Trivedi PJ, Braden B. Indications, stains and techniques in chromoendoscopy. *QJM*. 2013; 106(2):117-131.
15. Komínek P, Vítek P, Urban O, Zeleník K, Halamka M, Feltl D, et al. Chromoendoscopy to Detect Early Synchronous Second Primary Esophageal Carcinoma in Patients with Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck? *Gastroenterol Res Pract*. 2013; 2013:236264.
16. Schiller W. Early diagnosis of carcinoma of the cervix. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*. 1933; 56:210-222.
17. Fagundes RB, de Barros SG, Pütten AC, Mello ES, Wagner M, Bassi LA, et al. Occult dysplasia is disclosed by Lugol chromoendoscopy in alcoholics at high risk for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Endoscopy*. 1999; 31(4):281-285.
18. Epstein JB, Feldman R, Dolor RJ, Porter SR. The utility of toluidine chloride rinse in the diagnosis of recurrent or second primary cancers in patients with prior upper aerodigestive tract cancer. *Head Neck*. 2003; 25:911-921.
19. Seitz JF, Monges G, Navarro P, Giovannini M, Gauthier A. Endoscopic detection of dysplasia and subclinical cancer of the esophagus. Results of a prospective study using toluidine blue vital staining in 100 patients with alcoholism and smoking. *Gastroenterol Clin Biol*. 1990; 14(1):15-21.
20. Nagaraju K, Prasad S, Ashok L. Diagnostic efficiency of toluidine blue with Lugol's iodine in oral premalignant and malignant lesions. *Indian J Dent Res*. 2010; 21(2):218-223.
21. Lambert R, Hainaut P. The multidisciplinary management of gastrointestinal cancer. Epidemiology of oesophagogastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007; 21(6):921-45.
22. Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *Lancet*. 2013; 381:400-412.
23. Lepage C, Rachet B, Jooste V, Faivre J, Coleman MP. Continuing rapid increase in esophageal adenocarcinoma in England and Wales. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103:2694-2699.

24. Napier KJ, Scheerer M, Misra S. Esophageal cancer: A Review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities. *World J Gastrointest Oncol.* 2014; 6(5):112-120.
25. Eslick GD. Epidemiology of esophageal cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 2009; 38: 17-25, vii.
26. Brown LM, Devesa SS, Chow WH. Incidence of adenocarcinoma of the esophagus among white Americans by sex, stage, and age. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100: 1184-1187.
27. Daly JM, Fry WA, Little AG, Winchester DP, Mckee RF, Stewart AK, et al. Esophageal cancer: results of an American College of Surgeons Patient Care Evaluation Study. *J Am Coll Surg.* 2000; 190: 562-573.
28. Brown LM, Hoover RN, Greenberg RS, Schoenberg JB, Schwartz AG, Swanson GM, et al. Are racial differences in squamous cell esophageal cancer explained by alcohol and tobacco use? *J Natl Cancer Inst.* 1994; 86:1340–1345.
29. Garcia L, Lagergren J, Lindblad, M. Gastric acid suppression and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma: a nested case control study in the UK. *Gut.* 2006; 55:1538–1544.
30. Solaymani-Dodaran, M, Logan RFA, West J, Card T, Coupland C. Risk of esophageal cancer in Barrett's esophagus and gastro-esophageal reflux. *Gut.* 2004; 53:1070–1074.
31. Ruigomez, A. Natural history of gastro-esophageal reflux disease diagnosed in general practice. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20:751–760.
32. Haggitt RC, Tryzelaar J, Ellis FH, Colcher H. Adenocarcinoma complicating columnar epithelium-lined (Barrett's) esophagus. *Am. J. Clin. Pathol.* 1978, 70, 1–5.
33. Brown LM, Swanson CA, Gridley G, Swanson GM, Schoenberg JB, Greenberg RS, et al. Adenocarcinoma of the Esophagus: Role of Obesity and Diet. *J. Natl. Cancer Inst.* 1995; 87:104–109.
34. Vaughan TL, Davis S, Kristal A, Thomas DB. Obesity, alcohol, and tobacco as risk factors for cancers of the esophagus and gastric cardia: adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1995; 4:85–92.
35. Lindblad M, Rodríguez LA, Lagergren J. Body mass, tobacco and alcohol and risk of esophageal, gastric cardia, and gastric non-cardia adenocarcinoma among men and women in a nested case-control study. *Cancer Causes Control.* 2005;16(3):285-294.

36. Muto M, Hironaka S, Nakane M, Boku N, Ohtsu A, Yoshida S. Association of multiple Lugol-voiding lesions with synchronous and metachronous esophageal squamous cell carcinoma in patients with head and neck cancer. *Gastrointest Endosc.* 2002; 56 (4):517-21.
37. Fukuhara T, Hiyama T, Tanaka S, Oka S, Yoshihara M, Arihiro K, et al. Characteristics of esophageal squamous cell carcinomas and lugol-voiding lesions in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Gastroenterol.* 2010; 44(2):e27-33.
38. Shiozaki H, Tahara H, Kobayashi K, Yano H, Tamura S, Imamoto H, et al. Endoscopic screening of early esophageal cancer with the Lugol dye method in patients with head and neck cancers. *Cancer.* 1990; 66(10):2068-2071.
39. Marion JF, Wayne JD, Present DH, Israel Y, Bodian C, Harpaz N, et al. Chromoendoscopy-targeted biopsies are superior to standard colonoscopic surveillance for detecting dysplasia in inflammatory bowel disease patients: a prospective endoscopic trial. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103(9):2342-9.
40. Armstrong D, Bennett JR, Blum AL, Dent J, De Dombal FT, Galmiche JP, et al. The endoscopic assessment of esophagitis: a progress report on observer agreement. *Gastroenterology.* 1996; 111(1):85-92.
41. Participants in the Paris Workshop. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2003; 58(6):S3-S43.
42. Chen LQ, Hu CY, Ghadirian P, Duranceau A. Early detection of esophageal squamous cell carcinoma and its effects on therapy: an overview. *Dis Esophagus.* 1999; 12(3):161-167.
43. Shao Y, Yu Z-L, Ji M, Wu Y-D, Yu Y-Z, Liang X-M, et al. Lugol chromoendoscopic screening for esophageal dysplasia/early squamous cell carcinoma in patients with esophageal symptoms in low-risk region in China. *Oncology Letters.* 2015; 10(1):45-50.
44. Dawsey SM, Fleischer DE, Wang GQ, Zhou B, Kidwell JA, Lu N, et al. Mucosal iodine staining improves endoscopic visualization of squamous dysplasia and squamous cell carcinoma of the esophagus in Linxian, China. *Cancer.* 1998; 83:220–231.
45. Ngamruengphong S, Sharma VK, Das A. Diagnostic yield of methylene blue chromoendoscopy for detecting specialized intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2009; 69:1021–1028.

46. Tholoor S, Bhattacharyya R, Tsagkournis O, Longcroft-Wheaton G, Bhandari P. Acetic acid chromoendoscopy in Barrett's esophagus surveillance is superior to the standardized random biopsy protocol: results from a large cohort study (with video) *Gastrointest Endosc.* 2014; 80:417–424.
47. Hix WR, Wilson WR. Toluidine blue staining of the esophagus. A useful adjunct in the panendoscopic evaluation of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1987; 113: 864-865



HOSPITAL CENTRAL DE LAS F.F.A.A.

"DR. CARLOS ARVELO"

SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA

PLANILLA PARA LA PRESTACION DE CONSENTIMIENTO ASOCIADO A PROCEDIMIENTOS MEDICOS, QUIRURGICO Y ADMINISTRACIÓN DE ANESTESIA Y/O SEDACIÓN

Nombre del Paciente: _____ CI. _____

Fecha: _____ Fecha de Nacimiento: _____

Historia Médica _____

A. CONSENTIMIENTO PARA PROCEDIMIENTOS ENDOSCOPICOS

Por la presente declaro haber recibido información explícita acerca de mi condición y/o padecimiento así como del tratamiento propuesto, alternativas y riesgos asociados.

Adicionalmente he recibido una explicación de la terminología que no me es familiar y he tenido la oportunidad de realizar las preguntas que me considerado. Doy mi consentimiento formal y voluntario para que se me practique el procedimiento propuesto: _____

Igualmente consiento en que realice algún procedimiento no previsto, en beneficio de mis intereses y en que cualquier dilación en su práctica pueda afectar adversamente mi salud.

1. Autorizo al Dr. _____, así como al medico que este designe como su asistente, a fin de realizar el procedimiento en mi persona que se describe mas adelante, así como para documentar por medios fotográficos y/o audiovisuales los procedimientos practicados, resguardando siempre mi identidad. Presto mi consentimiento igualmente para que en caso de que existan médicos bajos programas de entrenamiento, participen y asistan en mi examen y puedan realizar parte de los procedimientos descritos mas adelante, siempre bajo la participación y supervisión directa del medico especialista. Igualmente autorizo la utilización de prótesis para restituir o mejorar la función de cualquier parte de mi cuerpo, así como de técnicas o procedimientos necesarios para la mejoría de mi estado de salud.
2. He sido informado que el diagnostico y la naturaleza de mi condición es el siguiente: _____
3. He sido informado que el procedimiento quirúrgico y/o tratamiento en mi caso es el siguiente: _____
4. He sido informado que los riesgos asociados con el procedimiento endoscópico y tratamiento propuesto pudiesen ser relacionada a la endoscopia o con la sedación.
5. He sido informado que pueden existir otros riesgos y complicaciones asociados al procedimiento endoscópico recomendado, los cuales incluyen infecciones, sangramiento, dolores, así como hemorragias, paro cardiaco, paro respiratorio, parálisis, embolia, daño a órganos, coma y hasta la muerte.
6. He sido informado de los tratamientos alternativos a los procedimientos propuestos, así como las ventajas y desventajas de los mismos.

7. He sido informado de las consecuencias de no realizar el procedimiento endoscópico recomendado.
8. He sido informado que las consecuencias de complicaciones que puedan surgir durante el procedimiento endoscópico, pueda ser requerido hospitalización u otro.
9. He sido advertido igualmente y estoy consiente, que la practica de la medicina y de la cirugía, no son una ciencia exacta y concuerdo con el hecho de que no se me ha garantizado o asegurado el resultado de la cirugía y/o procedimiento propuesto.

Comentarios adicionales:

B. CONSENTIMIENTO PARA EL SUMINISTRO DE ANESTESIA O SEDACION

- Doy mi consentimiento para sea atendido por el Dr. _____ del departamento de anestesiología a suministrarme: Sedación, anestesia general, local o de bloqueo de nervios. Entiendo y he sido debidamente advertido de los riesgos de dicha sedación o anestesia incluyen: reacciones alérgicas o medicamentos, cambios respiratorios, cambios en la presión arterial y función cardíacas, náuseas vómitos, aspiración de contenidos estomacales y/o excitación, daños a los dientes o trabajos dentales o prótesis dentales, reacciones alérgicas a medicamentos, paro cardíacos daños cerebrales, parálisis o muerte.
- He sido debidamente advertido de la posibilidad que el procedimiento a practicar sea suspendido o pospuesto por las razones que el medico a cargo de mi anestesia o sedación considere en la mejor interés de mi salud.
- Mediante la firma de este documento declaro que soy mayor de edad, que he leído y entiendo el contenido de esta forma, el cual me ha sido debidamente explicado y que he tenido la oportunidad de realizar las preguntas que he considerado pertinentes y he obtenido respuesta satisfactorias a las misma. Entiendo la información contenida en esta planilla y doy mi consentimiento a lo que ha sido descrito en ella y a lo que me ha sido explicado.

FIRMA DEL PACIENTE: _____ **FECHA:** _____

Si el paciente es menor de edad, incompetente o inhábil o esta incapacitado para dar su consentimiento.

FIRMA RESPONSABLE: _____ **FECHA:** _____

RELACION CON EL PACIENTE: _____

Por la presente declaro haber explicado el procedimiento, alternativas y riesgos a la persona o personas cuyas firmas aparecen en esta planilla. El paciente y/o su representante legal me han comunicado verbalmente que ha entendido y comprendido el contenido de esta planilla.

FIRMA DEL MEDICO

Fecha: _____

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los 52 participantes en el estudio

	n (%)
Edad media (años)	52,67 ± 11,87
Sexo	
Masculino	25 (48,1)
Femenino	27 (51,9)
Indicación de EDS	
ERGE	35 (67,3)
Tabaquismo	11 (21,2)
Consumo de alcohol	1 (1,9)
Antecedente de cáncer de cabeza y cuello	5 (9,6)

EDS, Endoscopia digestiva superior; ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Tabla 2. Hallazgos endoscópicos de la mucosa esofágica con luz blanca.

Hallazgos	n (%)
Mucosa normal	39 (75)
Esofagitis erosiva	
Grado A	9 (17,3)
Grado B	0
Grado C	0
Grado D	0
Sospecha endoscópica de metaplasia esofágica	3 (5,8)
Lesión 0-IIa	1 (1,9)

Tabla 3. Hallazgos histológicos de las biopsias tomadas en las áreas con captación de azul de Toluidina y ausencia de captación de Lugol

Hallazgo	n (%)
Normal	0 (0)
Esofagitis por reflujo	5 (55,5)
MIE sin displasia	0 (0)
MIE con displasia de bajo grado	2 (22,2)
MIE con displasia de alto grado	1 (11,1)
ADC	1 (11,1)
Carcinoma de células escamosas	0 (0)

MIE, Metaplasia intestinal especializada; ADC, adenocarcinoma.

Tabla 4. Hallazgos histológicos de las biopsias tomadas aleatoriamente en pacientes con mucosa esofágica de aspecto normal.

Hallazgo	n (%)
Normal	11 (25,5)
Esofagitis por reflujo	32 (74,1)
MIE sin displasia	0 (0)
MIE con displasia de bajo grado	0 (0)
MIE con displasia de alto grado	0 (0)
ADC	0 (0)
Carcinoma de células escamosas	0 (0)

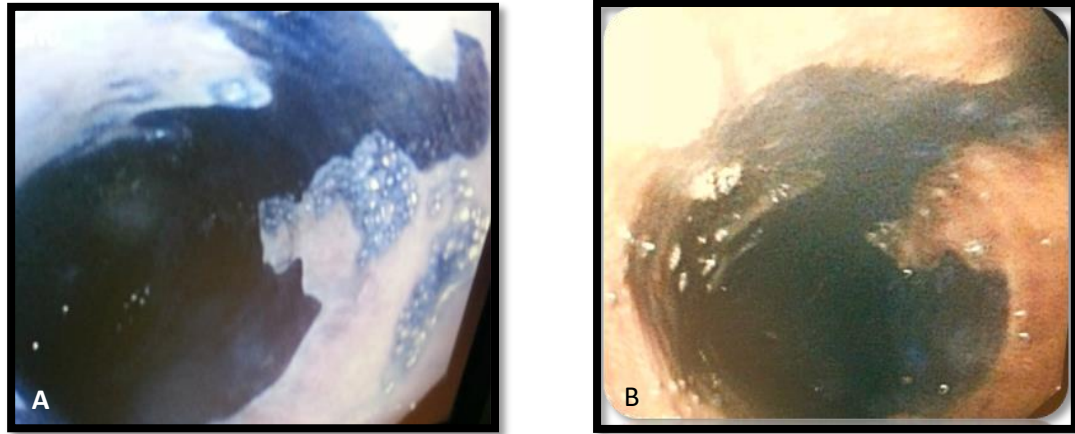
MIE, Metaplasia intestinal especializada; ADC, adenocarcinoma.

Tabla 5. Comparación del diagnóstico histológico de lesiones preneoplásicas y neoplásicas con los hallazgos cromoendoscópicos.

		Lesión preneoplásica/neoplasia	
		Negativa, n (%)	Positiva, n (%)
Cromoendoscopia	Positiva	6 (12,5)	4 (100)
	Negativa	42 (87,5)	0 (0)

Cromoendoscopia positiva: Áreas con captación de azul de toluidina con ausencia de captación de solución Lugol. Cromoendoscopia negativa: Áreas con ausencia de captación de azul de toluidina con captación de Solución Lugol.

Figura 1. Cromoendoscopia de sospecha endoscópica de metaplasia esofágica



(A) Tinción con azul de toluidina. (B) Tinción combinada de azul de toluidina con Lugol