

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEURO SOCIAL

DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

**“Prevalencia de la mutación p53 y p21 en la progresión de la secuencia Esófago de Barrett-
displasia-adenocarcinoma esofágico”**

F-2011-3601-167

TESIS QUE PRESENTA

Dr. Roberto Ramos González

PARA OBTENER EL DIPLOMA

EN LA ESPECIALIDAD EN

LA ESPECIALIDAD EN GASTROENTEROLOGIA

Asesores:

Dra. Nayeli Xochiquetzal Ortiz Olvera

Dra. Marina González Martínez

Dr. Segundo Morán Villota

Dra. María del Carmen García de León

Dra. Margarita Beatriz Dehesa Violante

México, D.F.

Agosto 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DOCTORA

DIANA G. MENEZ DIAZ

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DRA. MARGARITA DEHESA VIOLANTE

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO SIGLO XXI

DRA. NAYELI XOCHIQUETZAL ORTIZ OLVERA

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA UMAE HOSPITAL CENTRO
MEDICO SIGLO XXI

DRA. MARINA GONZÁLEZ MARTÍNEZ

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOSCOPIA

UMAE HOSPITAL CENTRO MEDICO SIGLO XXI

DR. SEGUNDO MORÁN VILLOTA

MEDICO ADSCRITO AL LABORATORIO DE GATROENTEROLOGIA
HOSPITAL DE PEDIATRIA CENTRO MEDICO SIGLO XII

DRA. MARÍA DEL CARMEN GARCÍA DE LEÓN

TECNICO ACADEMICO TTULAR C ADSCRITA AL DEPARTAMENTO
DE MEDICINA EXPERIMENTAL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

| | | | |
|------------------|--------------------------|-----------------------|-------------------|
| Delegación | SUR DEL DISTRITO FEDERAL | Unidad de Adscripción | UMAE HE CMN SXXO |
| Autor | | | |
| Apellido Paterno | RAMOS | Materno | GONZÁLEZ |
| | | Nombre | ROBRETO |
| Matricula | 991411922 | Especialidad | GASTROENTEROLOGIA |
| Fecha Grad. | 28-02-2012 | No. de Registro | F-2011-3601-167 |

Título de la tesis:

"Prevalencia de la mutación p53 y p21 en la progresión de la secuencia Esófago de Barrett-displasia-adenocarcinoma esofágico"

Resumen:

Antecedentes: El cáncer de esófago representa la sexta causa de muerte a nivel mundial. El esófago de Barrett (EB) es el principal factor de riesgo para el desarrollo de adenocarcinoma de esófago (AE), se ha reportado que incrementa el riesgo de 30 a 125 veces, con un riesgo absoluto anual del 0.5%. La prevalencia de EB en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) a quienes se les realiza endoscopia es del 10% comparado con solo el 5% en la población general. **Objetivo:** Conocer la prevalencia de la mutación p53 y p21 en metaplasia de Barrett sin displasia-adenocarcinoma que progresan a displasia-adenocarcinoma.

Material y métodos: Se incluirán los pacientes con diagnóstico de EB que hayan desarrollado progresión en la secuencia metaplasia de Barrett-displasia-adenocarcinoma durante el seguimiento y vigilancia que acudan al Servicio de Gastroenterología y/o a la Clínica de Estómago de la UMAE Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, de noviembre de 1996 hasta abril de 2011

Estadística: Las características demográficas de los sujetos se describirán en términos de promedios (\pm desviación estándar) y porcentajes. Se calculará la prevalencia de la mutación del p53 y p21 con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. Las variables cualitativas se compararan entre grupos con prueba de χ^2 y prueba exacta de Fisher. Las variables cuantitativas se compararan utilizando pruebas paramétrica o no paramétricas con base a la distribución de los resultados. Se realizará un análisis de regresión logística para evaluar posibles confusores. Se considerará estadísticamente significativa a un valor de $p \leq 0.05$. El análisis se realizará utilizando el programa SPSS 17.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA).

Resultados: Se incluyeron un total de 10 pacientes en el estudio. El promedio de edad fue 64 años \pm 13, el índice de masa corporal fue de 26 \pm 3, el sexo fue igual proporción, la utilización de inhibidores de bomba de protones fue casi en su totalidad por todos los pacientes a excepto uno, no se encontró relación en la evolución con respecto al padecimiento con otras enfermedades ni el tabaquismo. El promedio de frecuencia de síntoma de reflujo fue de menos de una vez por semana en más de la mitad de los pacientes, con una intensidad severa en más del 50% de los casos. Respecto a la presentación de inmunohistoquímica de los biomarcadores el p53 se expresó en el 60% de los pacientes con esófago de Barrett que evolucionaron a displasia, en un paciente que evoluciono a adenocarcinoma, en los pacientes con displasia de bajo grado en el 70% se encontró expresado, respecto al p21 solo estuvo presente en 20% de los pacientes con esófago de Barrett que progresaron a displasia, en el 40% con displasia de bajo grado y solo en un paciente que evoluciona a adenocarcinoma

Conclusiones:

En base a los datos obtenidos en los pacientes con esófago de Barrett la utilización de Biomarcadores tipo p53 y p21 en nuestra población no se puede tomar como marcadores útiles en predecir la evolución de esófago de Barrett a displasia-adenocarcinoma por el momento, por lo que habrá que ampliar el tamaño de la muestra para determinar la eficacia de los biomarcadores como herramienta en el seguimiento y manejo de los pacientes con esófago de Barrett.

Palabras Clave:

1) Esófago de Barrett 2) Displasia 3) p53 4) p21 Paginas Ilustraciones

Pags. 30 Ilus.3

(Para ser llenado por el jefe de Educación e Investigación Médica)

Tipo de Investigación: _____

Tipo de Diseño: _____

Tipo de Estudio _____

AGRADECIMIENTOS:

El como siempre todo esto es gracias a la oportunidad que la vida me ha dado, a Dios por dejarme llagar hasta este día y por su compañía no solo hoy si no siempre en todo momento, gracias Dios por la salud que hasta el día de hoy tengo por los maravillosos padres y hermano que me has dado para que me acompañen en este camino llamado vida.

A mis padres por haberme dado una educación sin reproches, amor en todo momento, comprensión en malos momentos, ejemplo de bondad, perseverancia, humildad , temple y por quien soy hasta el día de hoy, que aunque no esté conmigo mi padre gracias por todo, por ser quien fue conmigo y por el amor que me brindo, por lo consejos que hasta el día de hoy me acompañan, a mi madre mi luz de madrugada, esperanza gracias por su incondicional amor, bondad y comprensión, a hermano guía y compañero de mis batallas gracias por su amor, palabras y oídos de aliento. A mis tíos Salvador, Itza, Silverio y Guadalupe por su apoyo en todo momento, por sus sonrisas en tiempos lúgubres. A mi abuela por sus incansables oraciones, por amor y por todos los buenos recuerdos buenos que su presencia me regala.

A mis amigos testigos y soporte de mis triunfos y fracasos, gracias por su apoyo en todo momento y toda circunstancia

A mis maestros del hospital que gracias a ellos complemente mi enseñanza, gracias por su comprensión, apoyo y dedicación.

A los pacientes que gracias a su situación aprendí con respeto y seriedad, gracias por quien soy hasta el día de hoy.

| | |
|--|---|
| 1. Datos del alumno (Autor) | 1. Datos del alumno |
| Apellido Paterno: Apellino materno: Nombre Teléfono Universidad Facultad o escuela Carrera: No. de cuenta | Ramos González Roberto 55-17-98-93-28 Universidad de Guadalajara Facultad de medicina Gastroenterología |
| 2. Datos del asesor | 2. Datos del asesor (es) |
| Apellino paterno: Apellino materno: Nombre (s) | Dávalos Ortiz Olvera Nayeli X. |
| 3. Datos de la tesis | 3. Datos de la Tesis |
| Título: Subtitulo No. de páginas Año: | “Prevalencia de la mutación p53 y p21 en la progresión de la secuencia Esófago de Barrett-displasia-adenocarcinoma esofágico” 2011 |

INDICE:

| | |
|----------------------------|----|
| 1. RESUMEN..... | 1 |
| 2. INTRODUCCION..... | 2 |
| 3. OBJETIVOS..... | 13 |
| 4. MATERIAL Y METODOS..... | 14 |
| 5.RESULTADOS | 22 |
| 6.DISCUSION..... | 24 |
| 7. CONCLUSIONES..... | 26 |
| 10. BIBLIOGRAFIA..... | 27 |
| 12. TABLAS Y ANEXOS | 30 |

RESUMEN

Antecedentes: El cáncer de esófago representa la sexta causa de muerte a nivel mundial. El esófago de Barrett (EB) es el principal factor de riesgo para el desarrollo de adenocarcinoma de esófago (AE), se ha reportado que incrementa el riesgo de 30 a 125 veces, con un riesgo absoluto anual del 0.5%. La prevalencia de EB en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) a quienes se les realiza endoscopia es del 10% comparado con solo el 5% en la población general.

Objetivo: Conocer la prevalencia de la mutación p53 y p21 en metaplasia de Barrett sin displasia-adenocarcinoma que progresan a displasia-adenocarcinoma.

Material y métodos: Se incluyeron pacientes con diagnóstico de EB que desarrollaron progresión en la secuencia metaplasia de Barrett-displasia-adenocarcinoma durante el seguimiento y vigilancia, que acudieron al Servicio de Gastroenterología y/o a la Clínica de Estómago de la UMAE Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, de noviembre de 1996 hasta abril de 2011.

Estadística: Las características demográficas de los sujetos se describen en términos de promedios (\pm desviación estándar) y proporciones. Se calculó la prevalencia de la mutación del p53 y p21 con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. Las variables cualitativas se compararon entre grupos con prueba de χ^2 y prueba exacta de Fisher. Las variables cuantitativas se compararon utilizando pruebas no paramétricas con base a la distribución de los resultados. Se consideraron estadísticamente significativos un valor de $p < 0.05$. El análisis se realizó utilizando el programa SPSS 17.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA).

Resultados: Se incluyeron un total de 10 pacientes en el estudio. El promedio de edad fue 64 años (± 13), el índice de masa corporal fue de 26 (± 3), el sexo fue igual proporción, la utilización de inhibidores de bomba de protones fue casi en su totalidad por todos los pacientes a excepto uno, no se encontró relación en la evolución con respecto al padecimiento con otras enfermedades ni el tabaquismo. El promedio de frecuencia de síntoma de reflujo fue de menos de una vez por semana en más de la mitad de los pacientes, con una intensidad severa en más del 50% de los casos. Respecto a la presentación de inmunohistoquímica de los biomarcadores el p53 se expresó en el 60% de los pacientes con esófago de Barrett que evolucionaron a displasia, en un paciente que evolucionó a adenocarcinoma, en los pacientes con displasia de bajo grado en el 70% se encontró expresado, respecto al p21 solo estuvo presente en 20% de los pacientes con esófago de Barrett que progresaron a displasia, en el 40% con displasia de bajo grado y solo en un paciente que evoluciona a adenocarcinoma.

Conclusiones: En nuestra población de pacientes con esófago de Barrett la utilización de Biomarcadores tipo p53 y p21 no son útiles en predecir la evolución de esófago de Barrett a displasia-adenocarcinoma; sin embargo, habrá que ampliar el tamaño de la muestra para determinar la eficacia de los biomarcadores como herramienta en el seguimiento y manejo de los pacientes con esófago de Barrett.

INTRODUCCION

El cáncer de esófago representa la sexta causa de muerte a nivel mundial (5). La prevalencia de adenocarcinoma de esófago ha incrementado aproximadamente 600% en los últimos 30 años, hasta los años sesenta el carcinoma de células escamosas era el más prevalente y actualmente el adenocarcinoma va equiparando su prevalencia (18). El esófago de Barrett (EB) es el principal factor de riesgo para el desarrollo de adenocarcinoma de esófago (AE), se ha reportado que incrementa el riesgo de 30 a 125 veces, con un riesgo absoluto anual del 0.5% (1, 2,3).

El EB es un cambio del epitelio del esófago por una mucosa de tipo columnar (metaplasia intestinal o columnar) de cualquier longitud, que puede ser reconocida por endoscopia y confirmada por biopsia (1). Esta condición fue nombrada por Norman Rupert Barrett; sin embargo, fue el patólogo Wilder Tleston quien en 1906 describió dicha condición en 3 casos de úlcera péptica en esófago donde observo que la mucosa del esófago recordaba a la que normalmente se encontraba en estomago (11). En 1951 Boshier y Taylor, describen por primera vez las células de tipo intestinal caliciformes en el esófago; y en 1952 Morson y cols, reportaron pacientes con adenocarcinoma y que mostraban cambios atróficos con tendencia hacia el tipo intestinal, que contenían muchas células caliciformes. Sin embargo, hasta los años 80 se estableció la asociación entre el EB, reflujo gastro-esofágico y adenocarcinoma (12).

La prevalencia de EB en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) a quienes se les realiza endoscopia es del 10% comparado con solo el 5% en la población general. El EB se clasifica dependiendo de su longitud como de segmento largo aquel que mide más de 3cm, segmento corto aquel que mide menos 3cm. Recientemente se propuso una clasificación endoscópica para EB donde se evalúa el involucro circunferencial (C) y la longitud máxima de extensión del EB (M), dicha clasificación es llamada criterios de Praga (9).

El desarrollo de AE es un proceso gradual con evolución de metaplasia intestinal sin displasia, a displasia de bajo grado, posteriormente a displasia de alto grado y finalmente a cáncer (3). La tasa de transformación maligna del EB es variable, depende de la presencia de displasia y de factores específicos del huésped como: la raza, el género y medio ambiente (5). La mayor incidencia de EB es en hombres mayores de 50 años,

caucásicos, con antecedente de enfermedad por reflujo gastro-esofágico (ERGE) de larga evolución (más de 13 años), y obesos (7).

La obesidad se relaciona con ERGE en un 50% y con esofagitis en un 50 - 100%, e incrementa 2 veces el riesgo de EB al compararlo con la población sin obesidad abdominal (7,12). La obesidad disminuye la barrera anatómica antireflujo y favorece al daño. En el síndrome metabólico los adipocitos secretan sustancias proinflamatorias como IL-6 y FNT implicados en promover la carcinogénesis; además disminuye la adiponectina que funciona como un antiproliferativo. (12).

En poblaciones específicas se han descrito otros factores de riesgo para AE como son la hernia hiatal, la extensión del EB, el índice de masa corporal mayor a 25, el trabajar de manera encorvada, el género masculino y el tabaquismo, descartándose la relación entre la historia de reflujo familiar (13).

Iftikhar y cols, reportaron que los pacientes con EB de segmento largo presentan mayor riesgo de displasia; y Menke encontró que al duplicar la longitud del EB se incrementa 1,7 veces el riesgo de adenocarcinoma (8).

Buttar y cols, describieron que el riesgo de AE en EB y displasia de alto grado fue significativamente más alto en aquellos con displasia difusa que en los que tenían displasia focal (definida como menos de 5 criptas) (3,12).

La progresión de la displasia de bajo grado se conoce poco, probablemente por el grado de variabilidad interobservador. El riesgo de cáncer reportado en pacientes con displasia de bajo grado es de 2% al 12%. El riesgo de progresión de displasia de bajo grado a displasia de alto grado es de 41% en un promedio de 11 meses. (8) El riesgo de cáncer en pacientes con displasia de alto grado es del 16 al 59%.

Las células en la metaplasia intestinal, sin displasia, mantienen bajo el radio núcleo/citoplasma, mantienen su polaridad y muestran maduración progresiva (mucina en citoplasma) en el epitelio superficial; sin embargo, ya en estas células se puede encontrar aberraciones moleculares en el gen p16 (también conocido como CDKN2A y INK4A) con pérdida de la heterocigosidad, promoviendo la hipermetilación o mutaciones, hasta en el 90%, además de encontrar hasta un 69% de aneuploidia (8)

En los pacientes con EB los cambios celulares tienen una base genética y molecular, encontrando una pérdida de alelos: en primer lugar involucra al DNA con cambios en la secuencia de aneuploidia o tetraploidia (detectados por Citometría de flujo), el segundo involucra la pérdida de un segmento del cromosoma después de la división celular. Por lo tanto hay alteración en los genes supresores como p16 y P53, dando como resultado aumento de la proliferación y expansión celular (12).

Biomarcadores

Debido al error de muestreo y variación interobservador en las biopsias, existe un debate sobre el seguimiento y tratamiento radical del EB, así como del costo-efectividad; se han utilizado biomarcadores para identificar a pacientes con riesgo alto o bajo de desarrollar cáncer de esófago (5, 3,9). Los biomarcadores son factores que si están presentes, ausentes o sobre expresados pueden determinar la progresión a neoplasia en EB. (14)

Existen varios biomarcadores dentro de los cuales se encuentran la sobre expresión de Ki67 (>50% de los basal), una proteína exclusiva de células en proliferación, que induce potencial evolución a clonación, puede llevar a una acumulación de mutaciones y mayor posibilidad de transformación maligna (2, 3,4).

La utilización del DNA nuclear con presencia de anomalías tales como aneuploidia (RR 9.5) y tetraploidia (RR 11.7), son predictores de riesgo de cáncer. Reid y cols, reportaron que los pacientes sin anomalías en el DNA tienen una incidencia de cáncer de 0 a 5% comparado con 28% en los que presentan aneuploidia y tetraploidia (3,5).

La mutación del p53 es la más común, probablemente por su rol en el ciclo celular y la apoptosis, en respuesta al daño del DNA; involucrado en el control de la proliferación celular que inhibe la transformación celular. Cuando se encuentra sobre expresado (>40%) aumenta 16 veces el riesgo de cáncer (2, 3,15). La mutación de p53 está presente en el 75% de los pacientes con displasia de alto grado o adenocarcinoma, aunque también se encuentra hasta en un 10% de los pacientes sin displasia, por lo que aún no se toma como rutina su realización (8). En una cohorte de pacientes con EB y adenocarcinoma, con un seguimiento de 5 años se analizó la mutación de p53, encontrando la mutación en 33% de los pacientes con adenocarcinoma, y solo en 4% de los pacientes con EB sin AE. Por lo que concluyen que el adenocarcinoma se puede presentar en pacientes sin mutación del P53 o la mutación puede ocurrir después (15).

Sikkema y colaboradores evaluaron en la progresión de EB a adenocarcinoma, concluyendo que la sobre expresión de p53 y en menor medida, la sobre expresión de Ki67, puede predecir la progresión de neoplasia en EB, independientemente del grado de displasia (3)

La hipermetilación del promotor a nivel de DNA es un fenómeno epigenético que puede ser un biomarcador para detectar transformación maligna temprana, la metilación de la región del promotor resulta en la supresión de la transcripción de un gen y que se ha asociado a cáncer de esófago.(16)

Wang y cols, evaluaron la prevalencia de hipermetilación del DNA en estadios premalignos y malignos del EB. Se evaluó hipermetilación del DNA, por amplificación de PCR, encontrando que en los pacientes con esófago normal no hay hipermetilación, en EB y displasia de bajo grado presentan alta prevalencia de hipermetilación de ACP y p16 (31 y 50% respectivamente), en EB y displasia de alto grado la hipermetilación de APC y p16 fue 54% y 68%, respectivamente. En pacientes con EB y progresión a displasia de alto grado o adenocarcinoma tenían significativamente mayor prevalencia de hipermetilación en la biopsia inicial comparado con los que no progresaron. Y la combinación de p16 y APC fue el mejor predictor de progresión (16).

La fosforilación de las histonas H3, que conduce a la condensación de la cromatina y la mitosis; la Histona 3 se ha utilizado como marcador de mitosis en múltiples neoplasias como meningioma y melanoma. Goodarzi y cols observaron en pacientes con EB sin displasia, y con displasia de bajo y alto grado al menos una figura mitótica en displasia de bajo grado, con sensibilidad del 85% y especificada del 100%; en displasia de alto grado mostraron más de una figura mitótica en la superficie epitelial; y en adenocarcinoma fue significativamente más alta que en la displasia de alto grado (4).

A nivel del núcleo los micro RNAs, son un grupo de moléculas de RNA no codificantes que están envueltas en un amplio espectro de actividades celulares a través de regulaciones negativas de la expresión de los genes; asociadas al origen de algunos canceres humanos. Se ha reportado que pueden ser de utilidad para predecir el riesgo de cáncer, diagnóstico temprano y pronóstico. (5)

Las mucinas glicoproteínas ocultas en la membrana, incluyen MUC1 Y MUC4 localizadas en la superficie apical del epitelio constituyen una segunda línea de defensa. En la displasia de alto grado y adenocarcinoma, la expresión de los genes que codifican estas mucinas variables puede utilizarse como biomarcadores. Piensen y cols, evaluaron la expresión de MUC1 y MUC4 en EB asociado a adenocarcinoma y su valor

pronóstico, la expresión de MUC1 y MUC4 en el citoplasma de las células epiteliales de mucosa normal, en displasia y adenocarcinoma la expresión fue difusa y heterogénea tanto en citoplasma como en la membrana apical de la células. La distribución del número de células teñidas no difirió significativamente entre los diferentes pasos de carcinogénesis por lo que no puede ser utilizada como una herramienta de diagnóstico (6).

El alfa-metil-coenzima A-recombinasa (AMACR), enzima involucrada en la beta oxidación de la ramificación de ácidos grasos; se encuentra presente en pacientes con esófago de Barrett, cáncer de próstata y de colon. Dorer y Odzse, se observaron que fue negativo en EB sin displasia, positivo en el 38% en displasia de bajo grado, 81% en displasia de alto grado y 72% en adenocarcinoma de esófago (10,11).

La Lgr5 un marcador murino de las células madre tumorales encontrado en intestino delgado, colon, ovario y hepatocarcinoma, en un estudio se tomaron muestras de resecciones quirúrgicas de adenocarcinoma y de muestras de biopsias endoscópicas, el estudio reportó que Lgr5 se encontraba en el citoplasma y se observó en el 70% de las muestras de EB y 100% de los pacientes con EB que progresaron a adenocarcinoma, además en la displasia de alto grado en 90% y 100% en la de bajo grado y que la intensidad de tinción se relacionaba con la displasia o lesión maligna, por lo tanto la alta tinción en células displásicas puede representar células que posteriormente se convertirán en celular madre malignas (17).

El proto-oncogen c. Myc juega un papel en el rol del desarrollo de tumores, involucrando la apoptosis y el crecimiento celular, las mutaciones de este gen se han observado en cáncer de colon, gástrico, pulmón y mama; en Brasil se evaluó correlación con la secuencia metaplasia, displasia y adenocarcinoma; se valoró por inmunohistoquímica dando como resultado que la sobre expresión se observó en 9% de los pacientes con biopsia normal, 37% de los EB sin displasia, 45% en los EB con displasia (no se menciona que grado) y 73% en los de ADC. Por lo tanto este estudio demostró que el incremento de la expresión de RNA de c-Myc puede detectarse en tejidos con displasia o ADC pero no en EB, esto sugiere que los pacientes con EB que tengan expresión de c-Myc tiene un riesgo bajo de progresión a ADC (18)

La relación entre la inflamación producida por el reflujo gastroesofágico y el desarrollo de EB y adenocarcinoma está aún en estudio; el ON (óxido nítrico) puede ser una de las principales fuentes de daño inflamatorio intramucoso, en el reflujo gastro-esofágico esta sobre expresada la síntesis de ON, este último induciendo el daño celular y mutaciones en el P53, y CpG dinucleótidos, y que en conjunto con una predisposición se puede asociar a EB. Los tejidos con inflamación se caracterizan por niveles bajos de oxígeno y glucosa y altas

concentraciones de lactato y metabolitos reductivos; El factor 1a inductor de hipoxia es un factor de transcripción pivote entre las vías inflamatorias y oncogénicos, se aumenta con la hipoxia, resultando en transcripción de genes que implicados en el control del metabolismo de glucosa, eritropoyesis, angiogénesis, apoptosis y estrés celular. En el carcinoma de esófago esta la expresión de esta proteína esta presentes en un a 59-95%. Se valoró en pacientes con adenocarcinoma con esófago de Barrett, se buscó por inmunohistoquímica la detección de HIF-1a el resultado fue que la expresión de la proteína no se correlacionaba con la invasión local del tumor, en la inflamación aguda y crónica fue significativamente mayor en los pacientes con EB que en los de epitelio normal, mas no en los pacientes con displasia y adenocarcinoma; por lo que no puede tomarse como un biomarcador. (19)

En un estudio realizado enfocado en los genes bcl-2 y bcl-x que regulan la apoptosis, se evaluó el rol de bcl-2 en la progresión a tumor en esófago de Barrett y la respuesta a la terapia neoadyuvante. Concluyendo que la expresión de bcl-2 en células normales se encuentra en un porcentaje alto mientras que en su disminución se observó en el adenocarcinoma y la displasia de alto y bajo grado, mientras que la expresión de bcl-x no varió, además que un aumento en la expresión de bcl-2 se observó en los respondedores a inhibidores específicos de las quinasas ciclina dependientes d quimioterapia (20).

Por un lado las ciclinas (A, B, C, D y E) reguladores positivos juegan un papel importante en el ciclo celular, al estar sobre expresadas hay un aumento en la proliferación celular anómala en este caso la tipo D1. Por otro lado los reguladores negativos los inhibidores específicos de las quinasas ciclina dependientes , dentro de este grupo se encuentran las proteínas p15, p16, p18 y p19, que bloquean la actividad de las CDK y producen la detención del ciclo celular en la fase G1, también la proteína RB principal regulador negativo interfiere en la fase S. Las CDK (relacionadas con las ciclinas D, E y A) son también reguladas negativamente por una familia de

inhibidores que incluye 3 proteínas: p21, p27 y p57. El gen p21 producto del oncogén *ras* requerida para la diferenciación y crecimiento celular que se encuentra expresada en un 14% de las biopsias con Barrett y hasta un 40% con adenocarcinoma de esófago (21). En un estudio realizado por con mapeo histológico en todo el tejido de EB y estudio de inmunohistoquímica de p53, p21 y Bcl-2 se encontró en la mucosa no displásica una tinción nuclear leve estuvo presente en menos de un 20%, en dos casos con displasia de bajo grado estuvo presente en más de un 50% y la tinción difusa en más de un 50% estuvo presente en 2 adenocarcinomas y un caso de displasia de alto grado. Los autores concluyen que la sobre expresión de p21

es probablemente inducida por p53 y su rol en la progresión neoplásica en EB y su pronóstico de adenocarcinoma de esófago aún no ha sido definida. (24)

Seguimiento de Esófago de Barrett

Debido a la gran asociación entre esófago de Barrett y adenocarcinoma y de estos que se presentan en etapas avanzadas, se ha establecido un programa de vigilancia en un esfuerzo para diagnosticar etapas tempranas en pacientes con EB, sin embargo la incidencia de cáncer precisa es desconocida ya que no se desarrolla en la mayoría de los pacientes y algunos estudios sugieren que el riesgo es de 0.5% por año , mientras que en la displasia de bajo grado es de 0.6% a 1.5 por año, y en los pacientes con displasia de alto grado se estima que aproximadamente 6.6 casos por 100 pacientes-año. (14)

Debido a que las lesiones pueden ser focales o con una distribución en parches la toma de biopsia de debe realizar en pacientes sin esofagitis en el momento porque interfiere en el proceso de reconocimiento visual y confundir la lectura de displasia. Se debe tomar de los 4 cuadrantes cada 2 centímetros de la unión gastroesofágica a la unión escamo- columnar y las biopsias deberán ser evaluadas por un patólogo experto en cambio en displasia de alto grado se realiza cada centímetro. En un estudio realizado con toma de 8 biopsias se encontró células caliciformes en un 68% comparado con un 35% cuando solo se tomaron 4 biopsias y en un 100% cuando se tomaron 16 biopsias (1)

Una vez diagnosticado el esófago de Barrett la vigilancia del grado de displasia dictaminara la frecuencia de los estudios endoscópicos dividiéndose en bajo y alto grado. Una vez que se diagnostica displasia de bajo grado se deberá revisar por un patólogo experto y seguimiento a 6 meses con nueva endoscopia para identificar que no hay displasia de alto grado, en caso de no encontrarse la endoscopia anual se justifica hasta que en dos endoscopias no se encuentre displasia.(1,11)

Cuando se encuentra una displasia de alto grado en una mucosa plana deberá ser confirmada por un patólogo experto iniciara terapéutica con opciones que incluyen en una vigilancia intensiva con subsecuente endoscopia en 3 meses, esofagectomía y terapias ablativas; cuando es irregular la mucosa deberá realizarse resección de mucosa. La historia natural de la displasia de alto grado es variable con un riesgo de adenocarcinoma de esófago que excede el 30% a 5 años. Cuando los pacientes han perdido la displasia la vigilancia deberá ser tratada como el último grado de displasia encontrada en la biopsia anterior

Tratamiento.

La terapia será encaminada respecto al grado de displasia si es que se tiene o manejo de reflujo para promover la sanación de la mucosa, algunos estudios han mostrado que el uso riguroso de inhibidor de bomba de protones disminuye o retrasa el riesgo en la progresión de neoplasia (14). Respecto a la intervención antireflujo con cirugía, en un metaanálisis en pacientes con EB no hubo diferencia significativa en los que se sometieron a cirugía y quienes recibieron manejo médico (14). La terapia endoscópica multimodal para la erradicación de EB involucra remover la lesión neoplásica de la mucosa por medio de la resección seguida de la erradicación con el uso de técnicas ablativas tales como electrocoagulación, fotodinámica, argón plasma, radiofrecuencia y crioblación. La esofagectomía se dejó en aquellos pacientes con displasia de alto grado por la coexistencia con el adenocarcinoma al momento del diagnóstico, anteriormente se encontraba hasta en un 40% sin embargo en una revisión sistemática se encontró en un 12%, dicha técnica tiene alta morbilidad y con complicaciones que van desde un 30 a 50% (complicaciones cardíacas, neumonía, fuga o estenosis) y una mortalidad del 1-5% (11)

La terapia endoscópica para esófago de Barrett puede ser dividida en resección de mucosa endoscópicamente (EMR) ó disección de submucosa. La terapia ablativa se divide en generadores de calor como los son ablación por radiofrecuencia, electrocoagulación multipolar, coagulación con argón plasma, técnicas de fotocoagulación y no generadores de calor como la crioterapia. (11)

La resección endoscópica de la mucosa involucra remover la mucosa y submucosa usualmente después de la elevación del segmento por inyección de algún fluido, y que posteriormente es retirada con la succión en la punta del endoscopio con una trampa especial y cortada con una asa; dando mejores muestras a los patólogos, por lo tanto tiene un mayor rol en la neoplasia esofágica temprana determinando si es factible la terapia endoscópica. (11)

La disección de la submucosa endoscópicamente utilizada en Japón inicialmente para neoplasia gástrica, se inicia cuando se inyecta un fluido para elevar la parte deseada y posteriormente cortada con diferentes tipos de

navajas, la ventaja de esta técnica en comparación con la de solo mucosa es la habilidad de remover en bloque las lesiones neoplásicas con mejor precisión en determinar los márgenes y como complicación se encuentra la perforación (11).

Electrocoagulación involucra la aplicación de energía térmica a través de catéteres no se recomienda en zonas extensas y no está publicado en neoplasia, el argón plasma en una técnica de no contacto con energía monopolar usando el gas argón ionizado sin embargo con esta técnica la recurrencia del EB es del 66% y en ocasiones se puede encontrar glándulas metaplasicas debajo del epitelio escamoso, dando por entendido la poca penetrancia de esta técnica. (11)

La terapia fotodinámica destruye las células a través de energía generada por la interacción entre luz llevada a través del endoscopio y un fotosintetizador que se concentra en el tejido (5- ácido aminolevulinico); esta interacción permite moléculas tóxicas provocando daño a las células. Dentro de sus efectos adversos están la fotosensibilidad en un 60% y la estenosis en un 36%. (11)

La radiofrecuencia se realiza con un catéter, se inicia aplicando N- acetil cisteína para remover el moco, la energía es llevada por electrodos que producen calor destruyendo el tejido metaplasico, se reportado una erradicación de EB en un estudio de 61 pacientes hasta de un 98%, dentro de sus efectos adversos son la estenosis 6% y sangrado 1%. La crioterapia involucra en uso de nitrógeno líquido o dióxido de carbono congelado las células, los efectos adversos son sobre distensión con perforación. (11)

Histología

La metaplasia columnar constituye varios tipos celulares que incluyen: células caliciformes, células mucinosas no caliciformes, células de Paneth y endocrinas; estas son variables en cuanto a la extensión del EB, edad y la presencia o ausencia de neoplasia. Las células caliciformes son típicamente más numerosas en la región proximal que en la distal. En áreas de inflamación muestra características de regeneración tales como depleción de mucina, incremento en la cromatina nuclear, estratificación celular y aumento en las mitosis, otros cambios incluyen duplicación de la muscularis mucosae. (10)

El EB se define como la presencia de células caliciformes en la histología, sin embargo hay evidencia que sugiere que el epitelio columnar sin células caliciformes muestra diferenciación intestinal con anomalías moleculares que indican un riesgo de neoplasia.

En 2009 Takudo y colaboradores encontraron que el adenocarcinoma temprano se asocia a epitelio no caliciforme en un 71%, lo que sugiere que el adenocarcinoma puede desarrollarse en igual extensión en Barrett con o sin células caliciformes (10).

La displasia es definida morfológicamente como epitelio neoplásico que permanece confinado dentro de la membrana basal del epitelio de donde se desarrolló se categoriza como negativa, indefinida (cuando no se puede diferenciar entre epitelio de regeneración y displasia) y positiva que a su vez en alto y bajo grado. La displasia se puede observar endoscópicamente plana y discreta; y menos frecuente como una ulcera, nódulo, placa o pólipo. En general la displasia de bajo grado se distingue de la de alto grado por la presencia de menos severas anormalidades citológicas y poco o ninguna anormalidades arquitectónicas, además los células están elongadas, apiñadas, hipercromáticas y poca mucina, otras características son leve pérdida de la polaridad e incremento del radio núcleo/citoplasma y falta de maduración del epitelio de la superficie. (10)

La displasia de alto grado se ve pronunciada estratificación, pérdida de la polaridad, pleomorfismo y mitosis atípica, además de distorsión en la arquitectura como cambio veloso, aumento en las criptas, ramificación de las criptas, patrón cribiforme y aglomeración, cuando estas células pasan la membrana basal dentro de la lámina propia es referencia de adenocarcinoma invasivo intramucoso y cuando atraviesa la muscularis de la mucosa en un adenoma submucoso. (10)

Los cambios de células no displásicas a displasias van desde la base de la cripta a la mucosa superficial con pérdida de la polaridad además las células caliciformes están disminuidas o ausentes. En cambio la displasia de alto grado presenta pérdida de polaridad de los núcleos, estratificación nuclear más pronunciada, hacinamiento de criptas, y actividad mitótica. (8)

Justificación

El cáncer de esófago representa la sexta causa de muerte a nivel mundial, el esófago de Barrett (EB) es el principal factor de riesgo para el desarrollo de adenocarcinoma de esófago (AE), con un incremento en el riesgo de 30 hasta 125 veces, con un riesgo absoluto anual del 0.5%. El desarrollo de AE es un proceso gradual, la tasa de transformación maligna del EB es variable, y se reportan diferentes factores asociados como son la presencia de displasia, y factores específicos del huésped como: la raza, el género y medio ambiente. La incidencia del adenocarcinoma de esófago ha incrementado en los últimos 20 años. Actualmente se conoce la historia natural del esófago de Barrett sabiendo que el riesgo de desarrollar cáncer en menor al 1%; sin embargo, ante la presencia de displasia aumenta el riesgo, en displasia de alto grado llega a oscilar de 16 al 59%. Por lo tanto existe una necesidad imperiosa para mejorar la comprensión en los factores que regulan el desarrollo y progresión de la secuencia metaplasia-displasia-adenocarcinoma.

Actualmente se sugiere la vigilancia clínica y endoscópica durante el seguimiento, con el fin de identificar lesiones tempranas y ofrecer tratamiento con la finalidad de no llegar al desarrollo de adenocarcinoma, con resultados variables. Por lo anterior se han desarrollado otras herramientas llamadas biomarcadores que tratan de evitar un error de muestreo y variación interobservador con las biopsias hechas por endoscopias, y que si están presentes, ausentes o sobre expresados pueden determinar la progresión a neoplasia en esófago de Barrett.

Es este estudio se propone evaluar las características demográficas y clínicas de una cohorte de pacientes con EB, y describir la historia natural de la enfermedad en nuestra población. Así como determinar la prevalencia de la mutación p53 y p21 en metaplasia de Barrett sin displasia-adenocarcinoma que progresa a displasia-adenocarcinoma.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la prevalencia de la mutación p53 y p21 en pacientes con metaplasia de Barrett que progresan a displasia-adenocarcinoma, con seguimiento en la Clínica de Estómago del HE CMN SXXI durante los últimos 15 años?

Hipótesis

Los pacientes con esófago de Barrett que progresan a displasia presentan aumento en la expresión de la mutación de p53 y p21 en comparación con lo que no tienen displasia.

Objetivo general.

1.- Conocer la prevalencia de la mutación p53 y p21 en metaplasia de Barrett sin displasia-adenocarcinoma que progresan a displasia-adenocarcinoma.

Objetivos secundarios.

- 1- Investigar la relación entre la mutación P53 con el desarrollo y progresión de la secuencia metaplasia de Barrett-displasia-adenocarcinoma.
- 2- Investigar la relación entre la mutación P21 con el desarrollo y progresión de la secuencia metaplasia de Barrett-displasia-adenocarcinoma.
- 3- Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes con esófago de Barrett que desarrollan displasia de bajo o alto grado, y/o adenocarcinoma.
- 4- Investigar su potencial valor como marcador pronóstico del p53 y p21 en la secuencia metaplasia de Barrett-displasia-adenocarcinoma.

Material y métodos

Diseño de estudio:

Estudio de cohorte con casos incidentes.

Universo de Trabajo

Pacientes derechohabientes del IMSS, que acudan al Servicio de Gastroenterología y/o a la Clínica de Estómago de la UMAE Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, de noviembre de 1996 hasta abril de 2011, referidos de las unidades de primer, segundo y tercer nivel de atención. Todos los pacientes con diagnóstico de EB, con seguimiento de al menos de 12 meses, serán evaluados.

Muestra.

Se incluirán todos los pacientes con diagnóstico de EB que hayan desarrollado progresión en la secuencia metaplasia de Barrett-displasia-adenocarcinoma durante el seguimiento y vigilancia, y que cumplan con los criterios de inclusión:

1. Criterios de inclusión

Sujetos mayores de 18 años

Ambos sexos

Diagnóstico histológico de esófago de Barrett

Seguimiento \geq 12 meses

2. Criterios de exclusión.

No contar con la biopsia del diagnóstico de esófago de Barrett y/o de la displasia y/o adenocarcinoma.

3. **Criterios de eliminación.**

Espécimen insuficiente para realizar pruebas de inmunohistoquímica.

Realización del estudio

Se revisaron los expedientes clínicos y se obtuvo la información de los datos clínicos y de gabinete de todos los sujetos que cumplieron con los criterios de inclusión:

- a) Evaluación clínica y demográfica completa (Anexo 1).
- b) Estudio bioquímico: AST, ALT, FA, GGT, BT, BD, BI, plaquetas, TP, TPT INR, proteínas totales, albúmina sérica, colesterol, triglicéridos, biometría hemática completa, glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, cloro, calcio, gastrina sérica.

Biopsia de esófago e Histología

Las muestras de biopsia esofágica, obtenidas por Endoscopia, fueron fijadas en formalina al 10%, fueron teñidas de forma rutinaria con Hematoxilina-eosina y PAS (17). La revisión de laminillas fue asignada en forma ciega y al azar a un grupo de patólogos experimentados. El resultado histológico fue establecido con base a los criterios del grupo del consenso de Montreal (26). El diagnóstico histológico de EB se estableció cuando se encontraron como la presencia de células calciformes en la histología de esófago (10).

Biopsias de esófago y Estudio de Inmunohistoquímica p21 y p53.

Se utilizaron anticuerpos específicos (p21 y p53), previamente marcado mediante un enlace químico con una enzima que puede transformar un sustrato en visible, sin afectar la capacidad del anticuerpo para formar un complejo con el antígeno, aplicado a una muestra de tejido orgánico, correctamente fijada e incluida en parafina que posteriormente se reviso al microscopio en la búsqueda de la expresión de los biomarcadores.

Descripción de variables

Variables: p53 y p21

Definición conceptual

p53: Fosfoproteína con actividad de supresión tumoral, ubicua requerida en el ciclo celular con función reparadora del ADN o inductor de apoptosis utilizada como biomarcador.

p21: Producto derivado del oncogén *ras* que codifica una proteína a un inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina requerida para la diferenciación y crecimiento celular utilizado como biomarcador

Definición operacional

La tinción con inmunohistoquímica consiste en es un procedimiento histopatológico que se basa en la utilización de un anticuerpo específico, previamente marcado mediante un enlace químico con una enzima que puede transformar un sustrato en visible, sin afectar la capacidad del anticuerpo para formar un complejo con el antígeno, aplicado a una muestra de tejido orgánico, correctamente fijada e incluida en parafina. En los pacientes de nuestro estudio se realizó bajo la siguiente técnica:

Técnica de inmunohistoquímica p21 y p53:

1. Desparafinar con Xileno 25 minutos
2. Rehidratar con alcoholes, 100%, 96%, 70%, 50%; 5 minutos cada uno
3. Enjuagar con H2O bidestilada por 10 minutos
4. Olla exprés (recuperación antigénica)
 - a. p16 □ con citrato a pH 6.0, por 7 minutos
 - b. p21 y p53 □ con Tris/EDTA/Tween 0.05% pH9 por 5 a 7 minutos
5. Enjuagar con H2O bidestilada por 5 minutos

6. HCl 0.3 M durante 10 minutos
7. TBS 1X durante 5 minutos
8. Qiagen 1:10 con H₂O bidestilada por 5 a 10 minutos
9. Suero de oveja 1:100 con TBS 1X/Tween 0.05% por 45 minutos a temperatura ambiente
10. Anticuerpo primario con solución TBS 1X/Tween 0.05%
 - b. p21 □ 1:30
 - c. p53 □ 1:70
 - d. negativo 1:30
11. Van al cuarto frío por dos noches (ambiente húmedo y frío)
12. Enjuagar con TBS/Tween 0.05% durante 5 minutos
13. Lavar dos veces con NaCl 0.3 M/TBS 1X/Tween 0.05%, 5 minutos cada uno
14. Colocar anticuerpo secundario
 - a. 1:100 en TBS/Tween 0.05%
 - b. Agitar 30 minutos y centrifugar 15 minutos a 13000 rpm
15. Incubar en el cuarto frío por una noche
16. Retirar anticuerpo y enjuagar con TBS 1X
17. Lavar 15 minutos con Buffer 1 y 15 minutos con Buffer 2
18. Colocar tinción:
 - a. 1ml Buffer 2
 - b. 20µl NBT
 - c. 1µl levamizol

19. Observar cambio de color en el microscopio y contrateñir con eosina
20. Fijar con resina.

Esófago de Barrett: Cambio del epitelio del esófago por una mucosa de tipo columnar (metaplasia intestinal o columnar) de cualquier longitud, que puede ser reconocida por endoscopia y confirmada por biopsia

Displasia de bajo grado: Las células son elongadas, apiñadas, hiperclomáticas tienen núcleos alargados y estratificados, los cambios de células no displásicas a displásicas van desde la base de la cripta a la mucosa superficial con pérdida de la polaridad además las células caliciformes están disminuidas o ausentes. Estos cambios están confinados dentro de la membrana basal del epitelio del cual se desarrolla.

Displasia de alto grado: Las células presentan pérdida de polaridad de los núcleos, estratificación nuclear más pronunciada, hacinamiento de criptas y actividad mitótica

Adenocarcinoma: Invasión de células displásicas más allá de la membrana basal

1. Ver anexo 2 (definición de variables)

Tamaño de muestra

Por conveniencia se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de Metaplasia de Barrett que evolucionaron a displasia-adenocarcinoma durante el seguimiento.

Análisis estadístico

Las características demográficas de los sujetos se describen en términos de promedios (\pm desviación estándar) y proporciones. Se calculará la prevalencia de la mutación del p53 y p21 con sus

respectivos intervalos de confianza del 95%. Las variables cualitativas se compararon entre grupos con prueba de χ^2 y prueba exacta de Fisher. Las variables cuantitativas se compararon utilizando pruebas no paramétricas. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p \leq 0.05$. El análisis se realizó utilizando el programa SPSS 17.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA).

Ética:

La presente investigación tomó como base de juicio las normas éticas de obligación universal para la investigación en humanos adoptados por la Secretaría de Salud e indicadas en el título V, artículos del 96 al 103 de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos y en las normas relativas de ética de investigación biomédica en humanos fijadas en la Declaración de Helsinki y modificadas en la Asamblea Médica Mundial en Hong Kong.

Cada procedimiento de biopsia esofágica realizado fue autorizado y firmado por escrito por el paciente, fue informado ampliamente de dicho procedimiento por su servicio tratante del hospital Centro Médico Nacional Siglo XXI. En el momento de la captura de los datos se registrará el nombre del paciente, pero se le asignará una clave numérica de identificación, la cual servirá para identificar cada caso en el momento del proceso de datos.

El presente protocolo fue sometido a evaluación por el Comité de Investigación y Ética del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, fue aprobado **F-2011-3601-167**

Consentimiento Informado:

Para realizar la endoscopia y toma de biopsias de esófago todos los pacientes recibieron una explicación del procedimiento, su utilidad y potenciales riesgos, y antes de realizar dicho procedimiento el paciente autorizó por escrito dicho consentimiento. (Anexo 3)

Recursos para el estudio.

Recursos humanos:

Participaran en el protocolo los médicos del servicio de Gastroenterología, Anatomía Patológica y Endoscopia Gastrointestinal, de la UMAE HECMN siglo XXI, y la Dra. María del Carmen García de León (UIMEUNAM)

Recursos materiales:

Se utilizaran recursos del IMSS

Computadora, hojas, lápices e impresora.

Recursos financieros:

Recursos del IMSS que se utilizan en el abordaje diagnóstico de esófago de Barrett:

Endoscopia, microscopio, tinciones para histología.

Recursos de la UIMEUNAM (Para la inmunohistoquímica)

Cronograma de actividades. Ver anexo 4

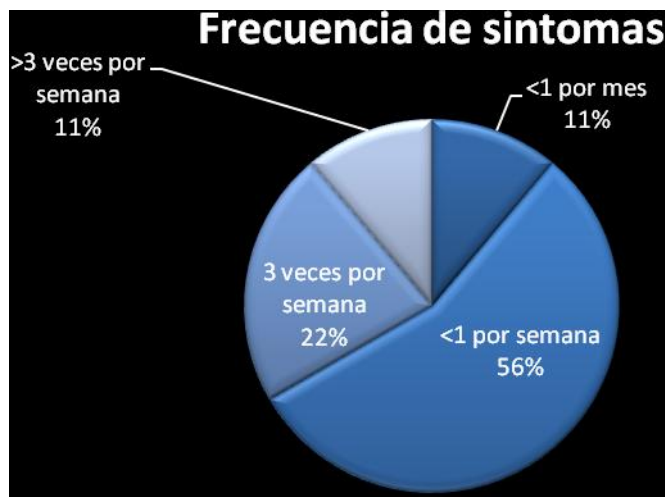
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| Proceso | Feb 2010 | Mar 2010 | Abril 2010 | Mayo 2010 | Junio 2010 | Jul 2010 | Agos 2010 | Sep 2010 | Oct 2010 | Nov 2010 | Dic 2010 | Enero 2011 | Feb 2011 | Mar 2011 | Abril 2011 | Mayo 2011 | Junio 2011 | Jul 2011 | |
|---|-------------|-------------|---------------|--------------|---------------|-------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---------------|-------------|-------------|---------------|--------------|---------------|-------------|--|
| Planteamiento del problema | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Recopilación de información bibliográfica | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Desarrollo de la investigación | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Recolección de datos | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Concentrado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Análisis de resultado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Conclusiones | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

RESULTADOS:

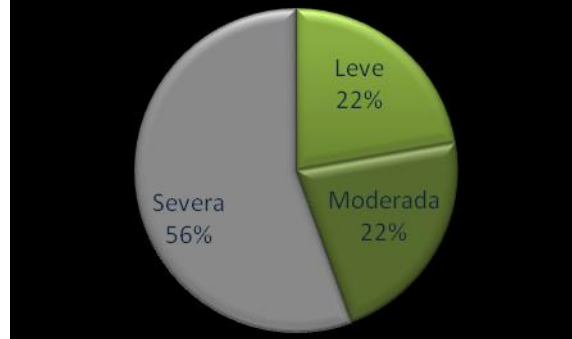
Se incluyeron un total de 10 pacientes en el estudio. El promedio de edad fue 64 años (± 13), el índice de masa corporal fue de 26 (± 3), el sexo fue igual proporción, la utilización de inhibidores de bomba de protones fue casi en su totalidad por todos los pacientes a excepto uno, no se encontró relación en la evolución con respecto al padecimiento con otras enfermedades ni el tabaquismo. Tabla 1.

El promedio de frecuencia de síntoma de reflujo fue de menos de una vez por semana en más de la mitad de los pacientes, con una intensidad severa en más del 50% de los casos. Grafica1 y 2.



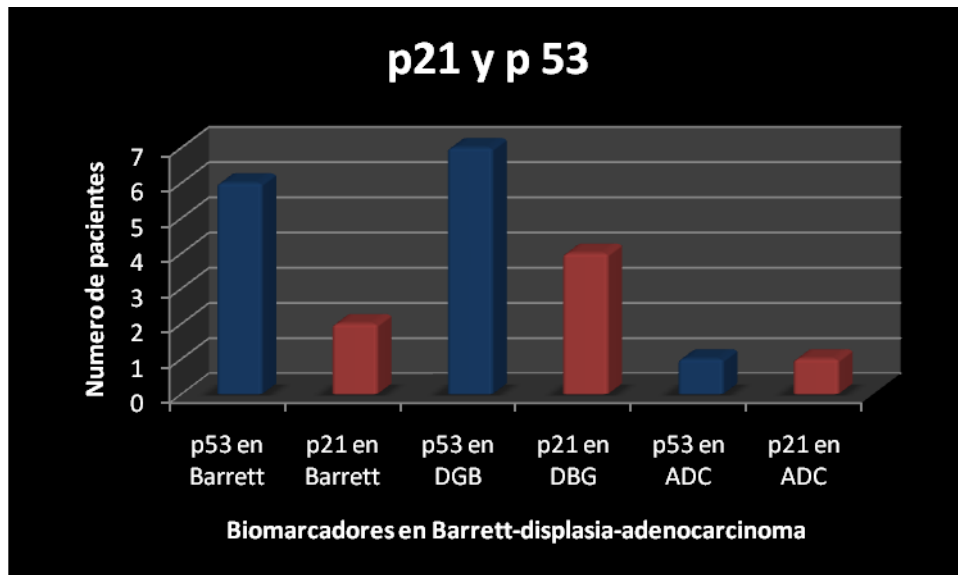
Grafica 1

Porcentaje de intensidad de síntomas



Grafica 2

Respecto a la presentación de inmunohistoquímica de los biomarcadores el p53 se expresó en el 60% de los pacientes con esófago de Barrett que evolucionaron a displasia, en un paciente que evoluciono a adenocarcinoma, en los pacientes con displasia de bajo grado en el 70% se encontró expresado, respecto al p21 solo estuvo presente en 20% de los pacientes con esófago de Barrett que progresaron a displasia, en el 40% con displasia de bajo grado y solo en un paciente que evoluciona a adenocarcinoma. Grafica 3



Grafica 3

DISCUSION:

Al ser el esófago de Barrett el principal factor de riesgo para adenocarcinoma se ha tomado durante los últimos años más importancia tanto a su vigilancia como a su tratamiento ya que el adenocarcinoma es la sexta causa de muerte a nivel mundial relacionada a cáncer (5). El esófago de Barrett aumenta el riesgo de adenocarcinoma hasta 125 veces, con un riesgo absoluto anual del 0.5% (1, 2,3). La tasa de transformación maligna del EB es variable, depende de la presencia de displasia y de factores específicos del huésped como: la raza, el género y medio ambiente, sabiéndose que los caucásicos mayores de 50 años son considerados grupo susceptible (5). El riesgo de cáncer reportado en pacientes con displasia de bajo grado es de 2% al 12%. El riesgo de progresión de displasia de bajo grado a displasia de alto grado es de 41% en un promedio de 11 meses. El riesgo de cáncer en pacientes con displasia de alto grado es del 16 al 59%. (8). Lo observado en nuestra población es distinto ya que los pacientes con displasia de bajo grado solo uno evoluciono a adenocarcinoma. No se encontró relación asociada como factor de riesgo otras enfermedades en la evaluación de Barrett a displasia-adenocarcinoma, como tampoco el consumo de tabaco.

Debido al error de muestreo y variación interobservador en las biopsias, existe un debate sobre el seguimiento y tratamiento radical del EB, así como del costo-efectividad; se han utilizado biomarcadores para identificar a pacientes con riesgo alto o bajo de desarrollar cáncer de esófago (5, 3,9). Los biomarcadores son factores que si están presentes, ausentes o sobre expresados pueden determinar la progresión a neoplasia en EB. (14). En este estudio se realizó la inmunohistoquímica con el fin de buscar la expresión de p53 y p21 y tomarlos como herramienta en la vigilancia y manejo de esófago de Barrett en la evolución a displasia y adenocarcinoma, ya que estudios previos se ha demostrado que la mutación del p53 es la más común, probablemente por su rol en el ciclo celular y la apoptosis, en respuesta al daño del DNA; involucrado en el control de la proliferación celular que inhibe la transformación celular. Cuando se encuentra sobre expresado (>40%) aumenta 16 veces el riesgo de cáncer (2, 3,15).

La mutación de p53 está presente en el 75% de los pacientes con displasia de alto grado o adenocarcinoma, aunque también se encuentra hasta en un 10% de los pacientes sin displasia (8). En una cohorte de pacientes con EB y adenocarcinoma, con un seguimiento de 5 años se analizó la mutación de p53, encontrando la mutación en 33% de los pacientes con adenocarcinoma, y solo en 4% de los pacientes con EB sin AE. Por lo que concluyen que el adenocarcinoma se puede presentar en pacientes sin mutación del P53 o la mutación puede ocurrir después (15). Al igual el p21 producto del oncogén *ras* requerida para la diferenciación y crecimiento celular que se encuentra expresada en un 14% de las biopsias con Barrett y hasta un 40% con adenocarcinoma de esófago (21). Los resultados que mostro nuestro estudio fue el p53 se expresó en el 60% de los pacientes con esófago de Barrett que evolucionaron a displasia más que en lo se ha descrito en la literatura (10%), y en uno que evoluciono a adenocarcinoma, en los pacientes con displasia de bajo grado en el 70% se encontró expresado, conociéndose que se encuentra hasta un 75% pero en los pacientes con displasia de alto grado , respecto al p21 solo estuvo presente en 20% de los pacientes con esófago de Barrett que progresaron displasia, 6% más que en lo mostrado en estudios previos; se encontró en el 40% con displasia de bajo grado y solo en un paciente que evoluciona a adenocarcinoma. Sin embargo cabe mencionar que el tamaño de la muestra le resta validez interna siendo necesaria una muestra mayor con el fin de aumentar la eficacia de estos biomarcadores como herramientas en el seguimiento y manejo de esófago de Barrett en nuestra población

CONCLUSIONES

En nuestra población de pacientes con esófago de Barrett los biomarcadores tipo p53 y p21 no predicen la evolución del esófago de Barrett a displasia – adenocarcinoma; sin embargo, habrá de ampliar el tamaño de la muestra para determinar la utilidad de los biomarcadores como herramienta en el seguimiento y manejo de los pacientes con esófago de Barrett.

BIBLIOGRAFIA

1. Updated Guidelines 2008 for the Diagnosis, Surveillance and Therapy of Barrett's Esophagus
Kenneth K. Wang, Richard E. Sampliner *Am J Gastroenterol* 2008;103:788–797
2. Nicholson A. Jankwski J.et al. One Small Step for Metaplasia, but One Giant Leap for Biomarkers
Is Needed *Am J Gastroenterol* 2009; 104:2681–2683
3. Marjolein Sikkema, Marjon Kerkhof, Ewout W. Steyerberg Aneuploidy and Overexpression of
Ki67 and p53 as Markers for Neoplastic Progression in Barrett ' s Esophagus: A Case – Control
Study *Am J Gastroenterol* 2009; 104:2673–2680.
4. Mahmoud Goodarzi, Arlene M Correa, Jaffer A Ajani Anti-phosphorylated histone H3 expression
in Barrett's esophagus, low-grade dysplasia,high-grade dysplasia, and adenocarcinoma *Modern
Pathology* (2009) 22, 1612–1621.
5. Hushan Yang,1 Jian Gu,1 Kenneth K. Wang Micro RNA Expression Signatures in Barrett's
Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma *Clin Cancer Res* 2009;15(18)
6. G Piessen, A Wacrenier, N Briez Clinical impact of MUC1 and MUC4 expression in Barrett-
associated oesophageal adenocarcinoma *J Clin Pathol* 2009 Vol. 62: 1144-1146.
7. Amy E. Foxx-Orenstein Gastrointestinal Symptoms and Diseases Related to Obesity
Gastroenterol Clin N Am Vol. 39 (2010) 23–37
8. Jason L. Hornick, PhD, Robert D. Odze Neoplastic Precursor Lesions in Barrett's Esophagus
Gastroenterol Clin N Am Vol. 36 2007 775–796
9. Prateek Sharma Barrett's Esophagus. *New England Journal Medicine* 2009 vol. 361, 2548-56.
10. Robert D. Odze Barrett esophagus: histology and pathology for the clinician *Rev. Gastroenterol.
Hepatol.* Vol. 6, 478–490 (2009)
11. Stefanie Scheil-Bertram Dietmar Lorenz Expression of alfa-methylacyl coenzyme A racemase in
the dysplasia carcinoma sequence associated with Barrett's esophagus *Modern Pathology*
(2008) 21, 961–967
12. John P. Lynch and David C. History, molecular mechanisms and Endoscopic Treatment of
Barrett's Esophagus *Gastroenterology* 2010 vol.138 854-869.

13. Pieter J. F. de Jonge, Ewout W. Steyerberg. Risk Factors for the Development of Esophageal Adenocarcinoma in Barrett's Esophagus. *American Journal of Gastroenterology* 2006;101:1421–1429.
14. Janusz A. Jankowski, Robert D. Odze. Biomarkers in Gastroenterology: Between Hope and Hype Comes Histopathology *Am J Gastroenterol* 2009;104:1093–1096
15. K. Dolan, S. J. Walker TP53 mutations in malignant and premalignant Barrett's esophagus *Diseases of the Esophagus* (2003) 16, 83–89
16. Jean S. Wang , Mingzhou Guo DNA Promoter Hypermethylation of p16 and APC Predicts Neoplastic Progression in Barrett ' s Esophagus *Am J Gastroenterol* 2009; 104:2153–2160;
17. L. Becker, Q. Huang Lgr5, an intestinal stem cell marker, is abnormally expressed in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma *Diseases of the Esophagus* (2010) 23, 168–17
18. M. K. Schmidt, L. Meurer, B. S. Volkweis c-Myc overexpression is strongly associated with metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence in the esophagus *Diseases of the Esophagus* (2007) 20, 212–216
19. F. C. Ling, J. Khochar, S. E. Baldus, J. Brabender HIF-1a protein expression is associated with the environmental inflammatory reaction in Barrett's metaplasia *Diseases of the Esophagus* (2009) 22, 694–699.
20. A. A. Raouf, D. A. Evoy, E. Carton Loss of Bcl-2 expression in Barrett's dysplasia and adenocarcinoma is associated with tumor progression and worse survival but not with response to neoadjuvant chemoradiation *Diseases of the Esophagus* (2003) 16, 17–23
21. Aldulaimi D. Jankowski J. Barrett's esophagus: an overview of the molecular biology *Diseases of the Esophagus* (1999) 12, 177 -180
22. Tygat J. Bartelink H. Cancer of the esophagus and gastric cardia: recent advances *Diseases of the Esophagus* (2004) 17, 10–26.
23. Lagarde S. Kate w. Molecular Prognostic Factors in Adenocarcinoma of the Esophagus and Gastroesophageal Junction *Annals of Surgical Oncology* 2007 14(2):977–991
24. Denis Chatelain Jean Francois High-grade dysplasia and superficial adenocarcinoma in Barrett's esophagus: histological mapping and expression of p53, p21 and Bcl-2 oncoproteins *Virchows Arch* (2003) 442:18–24
25. Alejandra Jiménez, Silvia Copell PATOGENESIS MOLECULAR DEL CARCINOMA DE ESOFAGO, *MEDICINA (Buenos Aires)* 2003; 63: 237-248

26. Dent J. Barrett's esophagus: A historical perspective, an update on core practicalities and predictions on future evolutions of management *Journal of Gastroenterology and Hepatology* vol 26 (2011) 11-30

TABLAS Y ANEXOS:

Anexo 1

| | | | |
|--------------------------|-----------------------------|--------------------|---------------------|
| NOMBRE _____ | DM _____ | ASA _____ | PIROSIS _____ |
| CEDULA _____ | TRATAMIENTO DM _____ | DOSIS/DIA _____ | REGURGITACION _____ |
| SEXO _____ | HIPELIPIDEMIA _____ | NAPROXENO _____ | _____ |
| PESO _____ | OTRAS ENFERMEDADES _____ | DOSIS/DIA _____ | DISFAGIA _____ |
| TALLA _____ | TRANSFUSIONES _____ | PIROXICAM _____ | ODINOFAGIA _____ |
| IMC _____ | UNIDADES _____ | DOSIS/DIA _____ | DIARREA _____ |
| TELEFONO _____ | AÑO _____ | IBUPROFEN _____ | ERUCTO _____ |
| DIAGNOSTICO _____ | CIRUGIA _____ | DOSIS/DIA _____ | PERDIDA DE |
| FECHA IDX _____ | FUNDUPLICATURA _____ | OTROS _____ | PESO _____ |
| EDAD _____ | AÑO _____ | DOSIS/DIA _____ | HTDA _____ |
| SEX COD _____ | ALCOHOL _____ | PDN _____ | Fecha _____ |
| DX INIC COD _____ | CANTIDAD/DIA _____ | DOSIS/DIA _____ | HB _____ |
| TX MEDICO _____ | AÑOS _____ | ANTICOAG _____ | HTO _____ |
| TX MED COD _____ | TABAQUISMO _____ | DOSIS/DIA _____ | LEUCOCITOS _____ |
| TX QX _____ | CANTIDAD/DIA _____ | ANTIACIDOS _____ | PLAQUETAS _____ |
| TX QX COD _____ | AÑOS _____ | DOSIS/DIA _____ | TP _____ |
| TX ENDOS _____ | PIROSIS _____ | BH2 _____ | TPT _____ |
| TX END COD _____ | REGURGITACION _____ | DOSIS/DIA _____ | AST _____ |
| DX. ENDOSCOPICO _____ | DISFAGIA _____ | IBP _____ | ALT _____ |
| EB SEG _____ | DOLOR TORACICO _____ | DOSIS/DIA _____ | FAL _____ |
| HH _____ | NAUSEA _____ | SUCRALFATO _____ | BT _____ |
| ESOF EROS _____ | VOMITO _____ | DOSIS/DIA _____ | BI _____ |
| ESTENOSIS _____ | DISTENSION _____ | ANTIBIOTICO _____ | BD _____ |
| BIOPSIA (S/N) _____ | PLENITUD _____ | DOSIS/DIA _____ | GLUCOSA _____ |
| DX HISTOPATOLOGICO _____ | DOLOR ABD _____ | OTROS _____ | UREA _____ |
| METAPLASIA COD _____ | PERDIDA PESO _____ | DOSIS/DIA _____ | BUN _____ |
| DISPLASIA COD _____ | FRECUENCIA _____ | TIEMPO DE TX _____ | GGT _____ |
| DIS BAJO GRADO _____ | INTENSIDAD _____ | SEGD _____ | PROT TOTALES _____ |
| DIS ALTO GRADO _____ | EVOLUCION _____ | DIAGNOSTICO _____ | ALBUMINA _____ |
| ADENO _____ | DISPEPSIA _____ | ENDOSC _____ | COLESTEROL _____ |
| BIOPSIA _____ | ENF. ACIDO PEPTICA _____ | DIAGNOSTICO _____ | TRIGLICERIDOS _____ |
| DISPLASIA _____ | U. GASTRICA _____ | GAMAGRAFIA _____ | Cr _____ |
| BIOPSIA DISPLASIA _____ | U. DUODENAL _____ | DIAGNOSTICO _____ | Cl _____ |
| | HEMORRAGIA _____ | ME COD _____ | Na _____ |
| | GASTROINTESTINAL ALTA _____ | ME DX COD _____ | K _____ |
| | SNC _____ | EEL _____ | GASTRINA _____ |
| | HEPATICA _____ | HIPOTENSO _____ | |
| | CARDIOVASC _____ | OTROS _____ | |
| | COAGULOPATIA _____ | DIAGNOSTICOS _____ | |
| | RENAL _____ | | |
| | NEOPLASIA _____ | | |
| | PULMONAR _____ | | |
| | OTRAS _____ | | |

Anexo 2

| Variable | Definición |
|-------------------------|--|
| Edad | Tiempo que ha vivido una persona en años |
| Peso | Fuerza con que la Tierra atrae a un cuerpo medida en kilogramos a un persona de manera individual |
| Talla | Altura de las personas medida en centímetros |
| Sexo | Condición orgánica, masculina o femenina que los diferencian por los órganos sexuales |
| Índice de masa corporal | Es una medida de asociación entre el peso y la talla se expresa en IMC (kg/m ²) |
| Esófago de Barrett | Es un cambio del epitelio del esófago distal de cualquier longitud que puede ser reconocida como una mucosa tipo columnar por endoscopia y confirmada que tiene metaplasia intestinal por biopsia |
| Fecha de diagnostico | El mes y año en que se reportó el diagnostico de esófago de Barrett con o sin displasia de bajo ó alto grado |
| Tratamiento medico | La toma de medicamentos tipo bloqueadores de los receptores de histamina y inhibidores de bomba de protones |
| Tratamiento quirúrgico | Si fue ó no sometido algún proceso quirúrgico para el tratamiento de reflujo-gastroesofagico |
| Tratamiento endoscópico | Si fue o no sometido a algún procedimiento endoscópico tipo argón plasma, dilatación pilórica o ablación con láser |
| Diagnostico endoscópico | Hernia hiatal: El <u>esófago</u> entra en el abdomen desde el tórax a través de un agujero o hiato que se encuentra en el <u>diafragma</u> . Reflujo gastro- esofágico: la presencia de síntomas crónicos y daño en la mucosa del esófago a causa de un reflujo anormal del contenido del estómago hacia el <u>esófago</u> . Esofagitis: es un término general para designar cualquier inflamación, irritación o hinchazón del <u>esófago</u> . Grado I: Lesiones eritematosas, exudativas o erosiones superficiales, únicas o múltiples, no confluentes. Grado II: Erosiones confluentes pero no circundantes, presencia de exudados, cerca de la línea Z. Grado III: |

| | |
|---|---|
| | <p>Erosiones y lesiones exudativas confluentes y circundantes, sin formación de estenosis. Grado IV: Fibrosis crónica, estenosis de la luz esofágica, úlceras profundas. Grado IV: Esófago de Barrett. Estenosis esofágica: Disminución del calibre de la luz esofágica menor a 2cm. Úlcera: es toda <u>lesión</u> abierta de la mucosa con forma con forma de un cráter, al perderse parte del <u>tejido</u>. Segmento corto de Esófago de Barrett: Aquella longitud por de esófago de Barrett vista por endoscopia menor a 3 cm. Segmento largo de Esófago de Barrett: Aquella longitud por de esófago de Barrett vista por endoscopia mayor a 3 cm. Gastropatía: Lesión gástrica sin inflamación. Gastritis: Lesión gástrica con inflamación de la mucosa. Pangastropatía: Lesión gástrica sin inflamación que abarca curvatura menor, fundus, cuerpo y antro .Pólipo: al <u>tumor</u> pediculado o excrecencia blanda que en ocasiones llega a ser dura y de aspecto carnosos y nace en las membranas <u>mucosas</u></p> |
| Diagnostico histopatológico | <p>Metaplasia intestinal: Es un cambio reversible en el cual un tipo celular adulto (epitelial o mesenquimal) es reemplazado por otro tipo de células adultas. Esto puede representar una sustitución adaptativa de células más sensibles al stress por otro tipo de células más capaces de sobrellevar el medio adverso Consciente en varios tipos de células, que incluyen células caliciformes, células mucinosas no caliciforme, células de Paneth y endocrinas, estas células serán variables en cuanto a la extensión del esófago de Barrett. <u>Displasia de bajo grado</u>: Las células tienen núcleos son alargados, elongados y estratificados, los cambios de células no displasicas a displasias van desde la base de la cripta a la mucosa superficial con pérdida de la polaridad además las células caliciformes están disminuidas o ausentes. <u>Displasia de alto grado</u>: Las células presentan pérdida de polaridad de los núcleos, estratificación nuclear más pronunciada, hacinamiento de criptas y actividad mitótica.</p> |
| Diabetes Mellitus tipo 2 | <p>Es una <u>enfermedad</u> caracterizada por altos niveles de <u>glucosa</u> en la sangre debido a una resistencia celular a las acciones de la <u>insulina</u>, combinada con una deficiente secreción de insulina por el <u>páncreas</u>. En el tipo 2 una destrucción autoinmune de las células secretoras de insulina.</p> |
| Tratamiento para diabetes Mellitus tipo 2 | <p>Si requirió la ingesta de algún hipoglucemiente o si requirió la aplicación de insulina</p> |
| Hiperlipidemia | <p>Consiste en la presencia de niveles elevados de los lípidos en la sangre colesterol total <200mg/dl, Colesterol de baja densidad <100mg/dl, Colesterol de alta densidad >40mg/dl, triglicéridos <150mg7dl</p> |
| Otras enfermedades | <p>Cualquier otra patología que no se esófago de Barrett</p> |

| | |
|--|--|
| Transfusión | Operación por medio de la cual se hace pasar directa la sangre o plasma sanguíneo de las arterias o venas de un individuo a las arterias o venas de otro |
| Unidades transfundidas y año de la transfusión | Cantidad de unidades trasfundidas y año de la transfusión |
| Cirugías | Funduplicatura: es un <u>procedimiento quirúrgico</u> en el que se crean una serie de pliegues a nivel del fondo del <u>estómago</u> , generalmente a causa de <u>patologías</u> relacionadas con el esfínter esofágico inferior. Hernioplastia: Corrección quirúrgica de una hernia. Cesárea: es un tipo de <u>parto</u> en el cual se practica una <u>incisión</u> quirúrgica en el <u>abdomen</u> (<u>laparotomía</u>) y el <u>útero</u> de la madre para extraer uno o más fetos. Colectomía Intervención quirúrgica que consiste en la extracción de la <u>vesícula biliar</u> . Apendicetomía: Es una técnica quirúrgica por medio de la cual se extrae el <u>apéndice cecal</u> . Vasectomía : Consiste en la sección y ligadura de los <u>conductos deferentes</u> |
| Ingesta de alcohol | Se refiere al consumo de alcohol de cualquier tipo(destilados, cerveza, ron,Vodka), así como de la cantidad y años de consumo |
| Tabaquismo | Se refiere a la combustión de tabaco en cigarro, así como de los años de consumo y cantidad |
| Pirosis | Es una sensación de dolor o quemazón en el <u>esófago</u> , justo debajo del <u>esternón</u> que es causada por la <u>regurgitación</u> de ácido gástrico. |
| Regurgitación | Consiste en el regreso del contenido alimentario a través del <u>esófago</u> |
| Disfagia | Es el término técnico para describir el <u>síntoma</u> consistente en dificultad para la <u>deglución</u> |
| Dolor torácico | Es una experiencia sensorial y emocional , generalmente desagradable localizado retroesternal relacionado o no con los alimentos |
| Nausea | La sensación que se tiene justo antes de vomitar (pródromo) se llama <u>náusea</u> que puede preceder al vómito o también puede aparecer aislada. |
| Eructo | Es la liberación de <u>gas</u> del <u>tracto digestivo</u> (principalmente del <u>esófago</u> y <u>estómago</u>), a través de la <u>boca</u> |
| Vómito | Es la expulsión violenta y espasmódica del contenido del estómago a través de la boca |
| Odinofagia | El <u>síntoma</u> consistente en un dolor de garganta producido al tragar, frecuentemente como consecuencia de una inflamación de la mucosa esofágica o de los músculos esofágicos. |
| Diarrea | Es una alteración de las <u>heces</u> en cuanto a volumen, fluidez o frecuencia en relación anormal a la fisiológica, lo cual conlleva una baja absorción de <u>líquidos</u> y <u>nutrientes</u> |

| | |
|--|---|
| Distensión | Se debe a la presencia de gases en el intestino, lo cual puede ser consecuencia de la ingestión de alimentos puede ir ó no acompañada de dolor abdominal |
| Plenitud | Sensación que ha culminado el acto de la alimentación |
| Dispepsia | Comprende todo trastorno de la secreción, motilidad o sensibilidad gástricas que perturben la <u>digestión</u> ; designa cualquier alteración funcional asociada al <u>aparato digestivo</u> . |
| Enfermedad acido péptica | Es una afección crónica por la cual, con la presencia de factores predisponentes y por acción del ácido y la <u>pepsina</u> , se produce una <u>úlcer</u> a de la <u>mucosa digestiva</u> |
| Úlcera Gástrica | Es la pérdida de la continuidad de la mucosa localizada en el estomago |
| Úlcera duodenal | Es la pérdida de la continuidad de la mucosa localizada en el duodeno |
| Hemorragia de tubo digestivo | Es la expulsión de sangre fresca o digerida por lo orificios del tracto gastrointestinal (boca y ano). |
| Enfermedad en sistema nervioso central | Todas las enfermedades que involucran al <u>sistema nervioso central</u> , el <u>sistema nervioso periférico</u> y el <u>sistema nervioso autónomo</u> , incluyendo sus envolturas (<u>meninges</u>), <u>vasos sanguíneos</u> y tejidos como los <u>músculos</u> . |
| Enfermedad Hepática | Cualquier padecimiento tipo, infeccioso, autoinmune, congénito, isquémico, toxico o neoplásico que afecte al hígado |
| Enfermedad cardiovascular | Cualquier padecimiento del <u>corazón</u> o del resto del <u>sistema cardiovascular</u> |
| Enfermedad renal | Es la condición en la cual los riñones dejan de funcionar correctamente que se manifiesta por aumento en la creatinina en sangre |
| Enfermedad pulmonar | Es cualquier enfermedad o trastorno que ocurre en los pulmones o que hace que éstos no trabajen apropiadamente que involucre las vías respiratorias, el tejido pulmonar y la circulación |
| Neoplasia | Es el proceso de proliferación anormal (multiplicación abundantemente) de células en un <u>tejido</u> u <u>órgano</u> que desemboca en la formación de un tumor |
| Acido acetil salicílico | Es un fármaco de la familia de los <u>salicilatos</u> , usado frecuentemente como <u>antiinflamatorio</u> , <u>analgésico</u> , para el alivio del dolor leve y moderado, <u>antipirético</u> para reducir la <u>fiebre</u> y <u>antiagregante plaquetario</u> indicado para personas con alto riesgo de coagulación sanguínea. |
| Naproxeno | Es un <u>antiinflamatorio no esteroideo</u> (AINE) de uso general, empleado en el tratamiento del dolor leve a moderado, la <u>fiebre</u> , e inflamación. Actúa por inhibición central y periférica de la enzima ciclooxigenasa, interrumpiendo de esta manera la síntesis de prostaglandinas |

| | |
|-----------------------------------|--|
| Piroxicam | Un medicamento <u>antiinflamatorio no esteroideo</u> , miembro de la familia de <u>oxicames</u> . Es un inhibidor no selectivo de esta enzima por lo que posee propiedades tanto analgésicas como antiinflamatorias por inhibición de la síntesis de <u>prostaglandinas</u> , indiferente de la <u>etiología</u> de la inflamación. |
| Ibuprofeno | Un medicamento antiinflamatorio no esteroideo con mecanismo de acción al interferir con la síntesis de prostaglandinas, particularmente la tipo E |
| Prednisona | Un medicamento pertenece a la familia de los esteroides sintéticos que previenen o inhiben la inflamación y las respuestas inmunológicas cuando se administran en dosis terapéuticas |
| Anticoagulantes | Es una sustancia endógena o exógena que interfiere o inhibe la coagulación de la <u>sangre</u> , creando un estado prohemorrágico. |
| Antiácidos | Es una sustancia, generalmente una <u>base</u> (medio alcalino), que actúa en contra de la <u>acidez estomacal</u> . |
| Bloqueadores de los receptores H2 | Son medicamentos usados para el bloqueo de las acciones de la <u>histamina</u> a nivel de los <u>receptores</u> sobre las <u>células parietales</u> en el <u>estómago</u> , conllevando a una disminución en la producción de <u>ácido</u> del <u>jugo gástrico</u> |
| Inhibidor de bomba de protones | Son <u>medicamentos</u> cuya acción principal es la reducción pronunciada y duradera de la producción de <u>ácido</u> en el <u>jugo gástrico</u> inhibiendo la bomba de protones |
| Antibióticos | Es una <u>sustancia</u> química producida por un <u>ser vivo</u> o derivada sintética de ella que a bajas concentraciones mata por su acción <u>bactericida</u> o impide el crecimiento por su acción <u>bacteriostática</u> de ciertas clases de <u>microorganismos</u> sensibles. |
| Serie esófago gastroduodenal | Prueba diagnóstica utilizada en el campo de la Gastroenterología que consiste en obtener imágenes radiológicas del movimiento del tracto digestivo alto (esófago, estómago, e intestino delgado) mediante el empleo de radiación ionizante (rayos X) continua (fluoroscopia) y de un contraste opaco baritado que se administra por vía oral |
| Endoscopia | Es una técnica <u>diagnóstica</u> y terapéutica, que consiste en la introducción de una cámara o lente dentro de un tubo o <u>endoscopio</u> a través de un orificio natural, una incisión quirúrgica, una lesión para la visualización de un <u>órgano hueco</u> o <u>cavidad corporal</u> |
| Gammagrafía | Es una prueba diagnóstica que se basa en la imagen que producen las <u>radiaciones</u> generadas tras la <u>inyección</u> o inhalación en el <u>organismo</u> de <u>sustancias</u> que contienen <u>isótopos</u> radiactivos |
| Manometría | Es un examen para medir la presión dentro del esófago en sus diferentes porciones anatómicas |
| Pérdida de peso | Es una reducción de la <u>masa corporal</u> de un individuo medida en |

| | |
|-------------------------------|---|
| | kilogramos |
| Hemoglobina | Proteína encargada de transportar el oxígeno desde los órganos respiratorios hasta los tejidos medido en gramos por decilitro |
| Hematocrito | Es el porcentaje del volumen de la <u>sangre</u> que ocupa la fracción de los <u>glóbulos rojos</u> |
| Leucocitos | Los leucocitos (también llamados glóbulos blancos) son un conjunto heterogéneo de <u>células</u> sanguíneas que son los efectores celulares de la respuesta inmune, así intervienen en la defensa del organismo contra sustancias extrañas o agentes infecciosos, se evalúa en miles por decilitro |
| Plaquetas | Células involucradas en la hemostasia para la formación de coágulos se evalúan en miles por decilitro |
| Tiempo de protrombina | Es una prueba de laboratorio que evalúa específicamente la vía extrínseca de la <u>coagulación</u> sanguínea. Se usan para determinar la tendencia de la <u>sangre</u> a coagularse ante la presencia de posibles trastornos de la coagulación, se evalúa en segundos. |
| Tiempo parcial de protrombina | Es un examen que mide la capacidad de la sangre para coagular, específicamente la vía intrínseca (que implica al factor IX y cofactores) y la vía común (factores X y II, y cofactores) de la <u>coagulación</u> , además se usa para ver efecto de la heparina se evalúa en segundos. |
| Alaninoaminotransferasa | Es una <u>enzima</u> cataliza la transferencia del grupo amino de la alanina al 2-oxoglutarato, formando piruvato y glutamato, se evalúa en unidades internacionales por litro |
| Aspartatoaminotransferasa | Es una enzima que cataliza la transferencia del grupo amino del aspartato al 2-oxoglutarato, formando oxalacetato y glutamato, se evalúa en unidades internacionales por litro |
| Fosfatasa alcalina | Es una <u>enzima hidrolasa</u> responsable de eliminar grupos de <u>fosfatos</u> de varios tipos de moléculas como <u>nucleótidos</u> , <u>proteínas</u> y <u>alcaloides</u> . El proceso de eliminar el grupo fosfático se denomina <u>desfosforilación</u> , se evalúa en unidades internacionales por litro. |
| Bilirrubina total | Es un <u>pigmento</u> biliar de color amarillo anaranjado que resulta de la degradación de la <u>hemoglobina</u> , se evalúa en miligramos por decilitro. |
| Bilirrubina directa | Es aquella bilirrubina ya conjugada con el ácido glucurónico, se evalúa en miligramos por decilitro |
| Bilirrubina indirecta | Es aquella bilirrubina no conjugada con el ácido glucurónico, se evalúa en miligramos por decilitro |
| Glucosa | Es la principal fuente de energía para la mayoría de las células del cuerpo, se evalúa la concentración en sangre en miligramos por decilitro. |
| Urea | Es el principal producto terminal del metabolismo de <u>proteínas</u> , se evalúa en miligramos por decilitro. |

| | |
|-------------------------|--|
| Nitrógeno ureico | Es la cantidad de nitrógeno circulando en forma de urea en el torrente sanguíneo |
| Gamaglutamil trasferasa | Cataliza la reacción de transferencia de los grupos gamma glutamil del glutatión y de otros péptidos gamma glutamil a receptores tales como aminoácidos, formando así compuestos gamma glutamil, se evalúa en unidades internacionales por litro. |
| Proteínas totales | Es la suma de albumina en suero con las globulinas |
| Albumina | Proteína sintetizada en hígado fundamental para el mantenimiento de la <u>presión oncótica</u> , necesaria para la distribución correcta de los líquidos corporales entre el compartimento intravascular y el extravascular, localizado entre los <u>tejidos</u> , se evalúa en miligramos por decilitro |
| Colesterol | Es un <u>esterol (lípido)</u> que se encuentra en los tejidos corporales y en el <u>plasma sanguíneo</u> de los <u>vertebrados</u> , sintetizado en hígado evaluado en miligramos por decilitro. |
| Triglicéridos | Son <u>acilgliceroles</u> , un tipo de <u>lípidos</u> , formados por una <u>molécula</u> de <u>glicerol</u> , que tiene <u>esterificados</u> sus tres grupos <u>hidroxilo</u> por tres <u>ácidos grasos</u> , <u>saturados</u> o <u>insaturados</u> , se evalúa en miligramos por decilitro |
| Creatinina | Es un producto de desecho del metabolismo normal de los músculos que usualmente es producida por el cuerpo en una tasa muy constante (dependiendo de la masa de los músculos), y normalmente filtrada por los <u>riñones</u> y excretada en la <u>orina</u> , se evalúa en miligramos por decilitro. |
| Cloro | Electrolito que sirve para ayudar a conservar el equilibrio apropiado de líquidos corporales y mantener el equilibrio ácido-básico del cuerpo. Se evalúa en mili equivalentes |
| Sodio | Electrolito que se encuentra en líquidos corporales, tiene un papel fundamental en el <u>metabolismo celular</u> , actúa en la transmisión del <u>impulso nervioso</u> (mediante el mecanismo de bomba de sodio-potasio). Mantiene el volumen y la osmolaridad. Participa, además del impulso nervioso, en la contracción muscular, el <u>equilibrio ácido-base</u> y la absorción de nutrientes por las membranas. Se evalúa en mili equivalentes |
| Potasio | Es el <u>catión</u> mayor del <u>líquido intracelular</u> del organismo humano. Está involucrado en el mantenimiento del equilibrio normal del agua, el <u>equilibrio osmótico</u> entre las <u>células</u> y el <u>fluido intersticial</u> y el equilibrio ácido-base, determinado por el pH del organismo, se evalúa en mili equivalentes. |
| Gastrina | Una <u>hormona</u> polipéptica segregada por las <u>glándulas pilóricas</u> del antro del <u>estómago</u> y por las <u>fibras peptidérgicas</u> del <u>nervio vago</u> . Se evalúa en picogramos por mililitro |
| p21 | Producto derivado del oncogén <i>ras</i> que codifica una proteína a un inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina requerida para la diferenciación y crecimiento celular utilizado como biomarcador |

| | |
|-----|--|
| p53 | Fosfoproteina con actividad de supresión tumoral, ubicada requerida en el ciclo celular con función reparadora del ADN o inductor de apoptosis utilizada como biomarcador. |
|-----|--|

Anexo 3

DIRECCION REGIONAL SIGLO XXI
 DELEGACION N°3 SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL
 HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.N. SIGLO XXI
 "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."

SOLICITUD DE VALORACION ENDOSCOPICA

MEDICO TRATANTE _____
 SERVICIO _____

TIPO DE
 ENDOSCOPIA _____

NOMBRE DEL PACIENTE _____ EDAD _____

CEDULA _____ CAMA _____

MOTIVO DE VALORACION
 ENDOSCOPICA _____

DIAGNOSTICO
 PROBABLE _____

FIRMA DEL MEDICO _____
FECHA _____

EL QUE SUSCRIBE AUTORIZA A LOS MEDICOS DEL SERVICIO DE ENDOSCOPIA A EFECTUAR A:

ENDOSCOPIA
SIGUIENTE _____

ASI COMO PRACTICAR CUALQUIER PROCEDIMIENTO QUE A SU BUEN JUICIO DETERMINE EN CASO DE SURGIR ALGUNA CONDICION NO PREVISTA. ASI MISMO LE HAN SIDO EXPLICADOS LA NATURALEZA Y PROPOSITO DE ESTA ENDOSCOPIA, RIESGOS Y POSIBLES COMPLICACIONES.

FIRMA DEL PACIENTE

PERSONA LEGALMENTE

TESTIGO

RESPONSABLE

