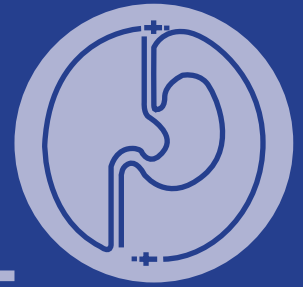


# Revista de la Asociación Guatemalteca de Gastroenterología



Publicación oficial de la Asociación Guatemalteca de Gastroenterología, Hepatología y Endoscopia Gastrointestinal.

## EN ESTE VOLUMEN

### TEMA DEL MES:

Cáncer Gástrico

Perspectivas Generales

Clasificaciones Histológica Y Molecular Del Cáncer Gástrico: Una Revisión

Cáncer Gástrico: Tratamiento Actual Y Futuro

La Radioterapia En El Manejo De Cáncer Gástrico

### ARTÍCULOS ORIGINALES:

- » COLANGIOPANCREATOGRÁFIA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA EN PACIENTES CON SOSPECHA DE COLEDÓCOLITIASIS POR ULTRASONIDO ABDOMINAL
- » CORRELACIÓN ENDOSCÓPICO – HISTOLÓGICA DE LESIONES GASTROINTESTINALES EN PACIENTES VIH/SIDA
- » EVALUACIÓN DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CIRROSIS HEPÁTICA
- » CONSULTA EXTERNA, UNIDAD DE GASTROENTEROLOGÍA, HOSPITAL ROOSEVELT.

### CASOS INTERESANTES:

- » INFECCIÓN POR ANGYOSTRONGYLUS COSTARRIENSIS
- » COLITIS ULCEROSA AMEBIANA

## CASO DEL MES

Dr. Nery O. Mencos Quiñonez. Paciente Masc. de 76 años de edad.

Conocido y en tratamiento por Leucemia Linfocítica crónica. Episodios de dolor abdominal epigástrico, asociado hematemesis a repetición que han requerido transfusiones en múltiples ocasiones. Referido para gastroscopia diagnóstica.



Várices esofágicas grado II, sin evidencia de sangrado.

Lesión tumoral del fondo y cuerpo gástrico, con lesiones satélites sospecha de linfoma gástrico

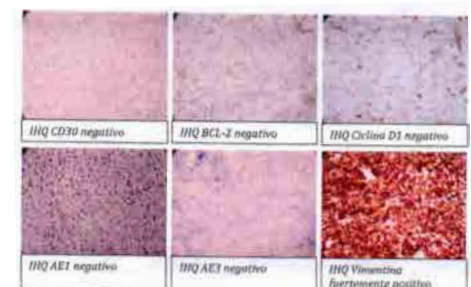
Duodenitis crónica

ANTICUERPOS	RESULTADOS
CD1	Negativo
CD20	Negativo
CD30	Negativo
BCL-2	Negativo
Ciclina D1	Negativo
AE1	Negativo
AE3	Negativo
Vimentina	Fuertemente positivo

Neoplasia maligna con característica inmunohistoquímicas e histológicas compatibles con sarcoma de alto grado.

Dr. Miguel Garcés de Marcilla.

Patólogo Hospital Centro Médico.



# Contenidos

## Tema del mes:

### PERSPECTIVAS GENERALES

<sup>1</sup>Sánchez Orozco, A., <sup>2</sup>García Martínez, I.

<sup>1</sup>Jefe de Residentes de Gastroenterología, <sup>2</sup>Coordinador postgrado Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Hospital Roosevelt, Guatemala

### CLASIFICACIONES HISTOLÓGICA Y MOLECULAR DEL CÁNCER GÁSTRICO: UNA REVISIÓN

Dr. Miguel A. Garcés de Marcilla Dra. Elena Morales Casasola<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Médico, patólogo anatómico y clínico, certificado por el "American Board of Pathology" maestría en Salud Pública.

<sup>2</sup>Patóloga anatómica y clínica, coordinadora de la unidad de histología y profesora de biología molecular de la Facultad de Medicina de la Universidad de San Carlos.

### CÁNCER GÁSTRICO: TRATAMIENTO ACTUAL Y FUTURO

Dr. Mario Fredy Sandoval Castañeda

Oncología Médica, HOSPITAL CENTRO MEDICO

### LA RADIOTERAPIA EN EL MANEJO DE CÁNCER GÁSTRICO

<sup>1</sup>Linares M., L.

<sup>1</sup>Director Medico, HOPE International. Centro de Radioterapia.

## Artículos Originales:

### COLANGIOPANCREATOGRAFÍA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA EN PACIENTES CON SOSPECHA DE COLEDOLITIASIS POR ULTRASONIDO ABDOMINAL

Thomas K. 1, Rivera G. 2, García – Martínez I. 2

<sup>1</sup>Residente de Gastroenterología. <sup>2</sup>Gastroenterólogo. Unidad de Gastroenterología - Hospital Roosevelt Guatemala.

### CORRELACIÓN ENDOSCÓPICO – HISTOLÓGICA DE LESIONES GASTROINTESTINALES EN PACIENTES VIH/SIDA

<sup>1</sup>Quevedo Alvarado, L. <sup>2</sup>García Martínez, I <sup>3</sup>Rivera, G.

1. Residente de postgrado de Gastroenterología. 2. Encargado del postgrado Gastroenterología Hospital Roosevelt. 3. Gastroenteróloga, Hospital Roosevelt. Guatemala.

### EVALUACIÓN DE ENCEFALOPATIA HEPATICA MINIMA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CIRROSIS HEPÁTICA CONSULTA EXTERNA, UNIDAD DE GASTROENTEROLOGIA, HOSPITAL ROOSEVELT.

<sup>1</sup>Martínez, L. <sup>2</sup>García, I. <sup>2</sup>Rivera, G. <sup>3</sup>Choco, A.

<sup>1</sup>Residente 1r. Año, Unidad de Gastroenterología, <sup>2</sup> Coordinador Docente maestría gastroenterología y endoscopia diagnostica, <sup>2</sup> Médico Jefe de la Unidad de Gastroenterología, <sup>3</sup> Asesor Estadístico Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Roosevelt.

## Casos Interesantes:

### INFECCIÓN POR ANGYOSTRONGYLUS COSTARRICENSIS:

<sup>1</sup>Aguilar Paiz, L. <sup>2</sup>Martini, M.

<sup>1</sup>Miembro de la Asoc. Guatemalteca de Gastroenterología.

<sup>2</sup>Colo-proctólogo.

### COLITIS ULCEROSA AMEBIANA

DR. LEWIN, B.

Miembro de Asoc. Guatemalteca de Gastroenterología.

## Tema del mes

### CANCER GÁSTRICO

<sup>1</sup>Sánchez Orozco, A., <sup>2</sup>García Martínez, I.

<sup>1</sup>Jefe de Residentes de Gastroenterología, <sup>2</sup>Coordinador postgrado Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Hospital Roosevelt, Guatemala.

#### Introducción:

De acuerdo a GLOBOCAN, en Guatemala para el año 2012, la incidencia y mortalidad de cáncer gástrico reportada fue de 15.3 y 14.1 por 100,000 habitantes respectivamente.<sup>1</sup>

Éste se considera agresivo y se presenta de forma frecuente en nuestra población, y es la primera causa de enfermedad oncológica en hombres y la segunda más frecuente en mujeres.<sup>1</sup>

El cáncer gástrico (CG) es más común en hombres (relación hombre: mujer 2:1) y la edad más frecuente de diagnóstico es 60 años; sin embargo, se ha incrementado la cantidad de casos en personas entre 40 y 50 años.<sup>2</sup>

#### Clasificación

El cáncer gástrico puede dividirse usando la clasificación de Lauren en 2 tipos histológicos distintos. El tipo intestinal se caracteriza por la formación de estructuras tubulares y glandulares que asemejan las glándulas intestinales. Este tipo de cáncer se relaciona con mayor frecuencia a factores ambientales y factores dietéticos y es la forma de cáncer que está disminuyendo mundialmente. El tipo difuso carece de estructuras glandulares y consiste en células pobremente diferenciadas que invaden la pared gástrica. Se encuentra en la misma frecuencia a nivel mundial, ocurre a edades jóvenes y se asocia con un peor pronóstico comparado al tipo intestinal. Cuando se envuelve toda la pared gástrica por éste tipo de neoplasia puede originar una condición llamada linitis plástica.<sup>3</sup>

En México en un estudio publicado por Martínez-Galindo et al.<sup>13</sup> los tipos histológicos del adenocarcinoma gástrico se informó de la siguiente manera: tipo difuso se informó en 55.2% de los casos, tipo intestinal fue reportado en 28.2% y el tipo indiferenciado correspondió al 6%.

#### Linitis Plástica (LP)

Es una variante poco común del adenocarcinoma gástrico encontrado en el 7-14% de los casos.<sup>4</sup> Representa un proceso desmoplásico e infiltrativo de forma difusa, usualmente envuelve toda la cavidad gástrica, dándole una dureza llamada "estomago en botella de cuero" normalmente se refiere a la clasificación 4 de Borrmann.<sup>5</sup> Al hacer el diagnóstico muchas veces existe compromiso

linfático, se puede encontrar invasión peritoneal al momento de la resección quirúrgica y esto es un factor predictor de recurrencia.<sup>5</sup> Así también la resección curativa es posible en menos de la mitad de pacientes y la recurrencia temprana es común, teniendo una supervivencia media que va desde los 6 hasta 12 meses y la supervivencia a los 5 años es de 8-13%.<sup>6</sup>

El cáncer gástrico también se puede clasificar en tumores proximales (unión gastroesofágica y cardias gástrico) y tumores distales (fondo, cuerpo y antro gástricos). Interesantemente, con la disminución de la incidencia de la infección por *Helicobacter pylori* los tumores distales han disminuido; mientras que los proximales se han incrementado.<sup>3</sup>

Ahora se cree que el desarrollo del cáncer de tipo intestinal ocurre a través de un proceso multipasos en el cual la mucosa normal se transforma secuencialmente a un epitelio hiperproliferativo, seguido por un adenoma temprano, tardío y luego carcinoma.<sup>3</sup>

#### Mecanismos y Fisiopatología

##### *Helicobacter pylori*

*Helicobacter pylori* causa gastritis crónica (inflamación crónica) promoviendo la liberación de citoquinas pro inflamatorias y aclorhidria; siguiendo una cascada de eventos desde metaplasia hasta displasia antes de convertirse en malignidad. Ciertas cepas de *H. pylori* (oncoproteínas como el gen A asociado a citoquina Cag A, y la citoquina vacuolizante tipo A Vac A) son las responsables en la mayoría de casos de producir cáncer gástrico. Cag A se inserta a las células epiteliales gástricas, y su actividad conduce a: la regulación positiva de los oncogenes, silenciando a los genes supresores del tumor, e incrementando los niveles de oxígeno reactivo y especies de nitrógeno (causando rupturas del ADN y consiguiente daño), la alteración en perfil del micro ARN de la célula y el reclutamiento de macrófagos asociados al tumor inmuno supresores (TAMs por sus siglas en inglés), Vac A promueve la expresión EGFR el cual promueve la formación de cáncer. A través de estos procesos las proteínas oncogénicas de *Helicobacter pylori* promueve la formación de cáncer gástrico.<sup>7,8</sup>

Virus Epstein Baar (VEB)

La infección por VEB puede causar aberraciones en la metilación del ADN, las cuales resultan inactivando la transcripción de los genes supresores en los estadios iniciales de la carcinogénesis gástrica<sup>9</sup>; Aunque los tumores asociados a VEB son poco comunes, VEB puede exacerbar la formación de adenocarcinoma gástrico en la presencia de *Helicobacter pylori*.<sup>10</sup>

### Factores Dietéticos

El Instituto Americano para la Investigación del Cáncer (AICR por sus siglas en inglés) ha concluido que la ingesta de vegetales y frutas probablemente protegen contra el cáncer gástrico, mientras que los alimentos ricos en sal o preservados con sal, así como alimentos ahumados, procesados, a la plancha (asados) y asados a la parrilla (charbroiled) probablemente sean causas de cáncer gástrico.<sup>11</sup>

### Otros factores de Riesgo

El consumo de tabaco en numerosos estudios epidemiológicos se ha asociado a cáncer gástrico, incluso el riesgo en los fumadores es de 1.5 a 2 veces más versus los no fumadores<sup>3</sup>; mientras que muchos estudios han fallado en probar una asociación entre el consumo de alcohol y cáncer gástrico.<sup>3</sup>

La obesidad es un factor de riesgo para numerosas malignidades, obesidad mórbida (definida como IMC > 35 kg/mt) se asocia con 2 a 3 veces de mayor riesgo de cáncer gástrico de cardias; esta asociación se debe probablemente por la liberación de citoquinas pro inflamatorias y adipoquinas producidas por la grasa visceral.<sup>3</sup>

### Genética

El cáncer gástrico no sigue un patrón como la del cáncer colorrectal, existe una heterogeneidad en las alteraciones genéticas. La aneuploidía del ADN es común en el cáncer gástrico (60-75%), pero los estudios cito genéticos han fallado en identificar alguna anormalidad cromosómica. La inestabilidad micro satélite se da en un 15-50%, y existe un consenso que la mutación TP53 es el gen que mayor se afecta en cáncer gástrico (60-70%); siendo las mutaciones Ras, APC y Myc raras.<sup>3,10</sup>

### Diagnóstico

La ubicación del tumor primario en el momento del diagnóstico ha cambiado en las últimas décadas desde el estómago distal al estómago proximal, probablemente reflejando la reducción de muchos factores de riesgo (mejor preservación de los alimentos, mejor higiene general y tratamiento de la infección por *H. pylori*).<sup>10</sup> Además, tumores de la unión gastroesofágica han aumentado dramáticamente, particularmente en países occidentales.<sup>10</sup>

El cáncer gástrico en estadios tempranos es asintomático en hasta 80% de los casos. Cuando los síntomas ocurren,

tienden a ser similares a la enfermedad ulcero péptica.<sup>3</sup> En cáncer gástrico avanzado, la sintomatología más común es pérdida de peso (60% pacientes) y dolor abdominal (50%). Otra sintomatología incluye: náusea, vómitos, anorexia, disfagia, melena y saciedad temprana.<sup>3</sup> Obstrucción del vaciamiento pilórico ocurre en tumores del antro y piloro, tumores del cardias pueden causar disfagia debido a la invasión del esfínter esofágico inferior y el desarrollo de pseudoacalasia.<sup>3</sup>

El examen físico incluye signos como caquexia, obstrucción intestinal, presencia de masa a nivel epigástrico, hepatomegalia, ascitis y edema de miembros inferiores.<sup>12</sup> Se evidencian anormalidades en estudios de laboratorio principalmente en cáncer avanzado y éstos incluyen: anemia, sangre oculta en heces, hipoproteinemia, elevación de enzimas hepáticas, particularmente fosfatasa alcalina, esto secundario a la presencia de metástasis hepáticas.<sup>12</sup>

El cáncer gástrico es metastásico en el momento del diagnóstico hasta en un 33% de los casos.<sup>3</sup> Los sitios principales de metástasis son: hígado (40%) y peritoneo.<sup>3</sup> Otros sitios de invasión incluyen ganglios linfáticos periumbilicales (nódulo de la hermana José), nódulo centinela supraclavicular izquierdo (nódulo de Virchow), saco de Douglas (Blumer), y ovarios (Tumor de Krukenberg). También se han reportado metástasis a riñón, vejiga urinaria, cerebro, huesos, corazón, tiroides y glándulas adrenales.<sup>3</sup>

La endoscopia digestiva alta (EGD) es actualmente el procedimiento de elección para el diagnóstico de cáncer gástrico. Cuando existe una úlcera que no sana; al menos 6 a 8 biopsias del borde y la base de la úlcera se recomiendan.<sup>3</sup>

La Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) recomienda realizar EGD en pacientes mayores de 55 años con dispepsia de nuevo inicio y en pacientes de menor edad con síntomas de alarma (pérdida de peso, vómitos recurrentes, disfagia, sangrado o anemia).<sup>14</sup>

La linitis plástica presenta un reto para confirmar el diagnóstico de forma endoscópica; por lo que puede requerir biopsias de forma repetida y con mayor profundidad.<sup>10</sup>

Las nuevas técnicas endoscópicas como la magnificación de banda estrecha (NBI por sus siglas en inglés) se considera como una herramienta útil para caracterizar lesiones de la mucosa gástrica, debido a que puede visualizar la arquitectura microvascular y micro superficie.<sup>15</sup>

El estadiaje se puede realizar mediante tomografía con contraste de sitios como: tórax, abdomen y pelvis. El ultrasonido endoscópico también es útil para identificar nódulos linfáticos aumentados de tamaño en la región perigástrica, y si es necesario confirmar las metástasis con aspiración mediante aguja fina.<sup>10</sup>

De acuerdo con American Joint Committee on Cancer (AJCC) en su octava edición (2017), se dispone de la

clasificación en tres estadios: estadio clínico (estadio c), estadio patológico (estadio p) y clasificación patológica post terapia neoadyuvante (estadio yp); con esta nueva clasificación se provee mejor escenario terapéutico.<sup>16</sup>

### Manejo

En general, la tasa de supervivencia a los 5 años en los EEUU por cáncer gástrico es de 27% (comparado con 64% de cáncer de colon). En México han existido reportes que demuestran disminución en las tasas de mortalidad por cáncer gástrico desde 7.5 por 100,000 habitantes en el año 2000 a 5.6 por 1,000.000 habitantes en el año 2012 (3,17).

### Terapia endoscópica

La terapia endoscópica incluye resección endoscópica para estadios iniciales (Tis y T1a), colocación de endoprótesis (si el tumor provoca estenosis a nivel de unión gastroesofágica) en el contexto de tratamiento paliativo. Existen dos técnicas bien reconocidas: Resección endoscópica de la mucosa (EMR por sus siglas en inglés) y Disección endoscópica de la submucosa (ESD por sus siglas en inglés); las indicaciones de realizar cada una de éstas se basa en la profundidad del tumor, diámetro, grado histológico y componente ulcerativo.<sup>10</sup>

### Cirugía

El tratamiento quirúrgico consiste en la resección completa del tumor con linfadenectomía, resecano todos los márgenes quirúrgicos. Aunque la gastrectomía total es necesaria en la mayoría de casos de cáncer gástrico proximal, aún se utiliza la gastrectomía distal para aquellos tumores que pueden tener márgenes quirúrgicos reseables; esto con el objetivo de disminuir la morbimortalidad post operatoria y mejorar la calidad de vida del paciente.<sup>10</sup>

### Quimioterapia

En regiones occidentales, aproximadamente 75% de los pacientes con cáncer gástrico tienen enfermedad que se extiende a nódulos linfáticos peri gástricos o que tienen metástasis a distancia al momento del diagnóstico.<sup>3</sup> El Colegio Americano de Patólogos y la Sociedad Americana de Oncología recomiendan realizar evaluación de la expresión de proteína HER 2 en los pacientes con adenocarcinoma gástrico en etapas avanzadas ya que la terapia dirigida está disponible.<sup>18</sup>

Los regímenes citotóxicos siguen siendo la columna vertebral del tratamiento del cáncer gástrico avanzado. En la actualidad, la combinación óptima de primera línea es una fluoropirimidina y un platino compuesto con o sin trastuzumab según el estado de HER2. Agregar un tercer agente citotóxico como docetaxel o epirubicina para el tratamiento de primera línea no es beneficioso debido a mínima ventaja de supervivencia y mayor incidencia de efectos secundarios graves. El uso de la combinación de paclitaxel y ramucirumab es ideal como terapia de

segunda línea. Irinotecan puede usarse como tratamiento de tercera línea.<sup>19</sup>

### Prevención

La prevención primaria involucra reducción o eliminación de los carcinógenos, erradicando *Helicobacter pylori*, adoptar estilos de vida saludable y la utilización de quimio prevención.<sup>10</sup> Ma et al.<sup>20</sup> Demostró que, después de la erradicación de *Helicobacter pylori*, la incidencia de adenocarcinoma gástrico se redujo en 39% en 2,258 adultos chinos *H. pylori* positivos después de 15 años de seguimiento.

La prevención secundaria incluye screening y tratamiento de lesiones premalignas. En pacientes a quienes se les ha realizado resección endoscópica de cáncer gástrico temprano, la erradicación de *H. pylori* ha mostrado reducir el riesgo de cáncer gástrico metacrónico en un 65%<sup>21</sup>. De hecho, el consenso de Maastricht V recomienda detección y tratamiento de la infección por *H. pylori* en regiones de alto riesgo para cáncer gástrico como la nuestra.<sup>22</sup>

### Conclusión

A pesar de que la incidencia de cáncer gástrico ha disminuido en países desarrollados, ésta entidad tiene altas tasas de morbimortalidad en Guatemala. En nuestro medio la mayoría de cáncer gástrico se detecta en estadios avanzados. La infección por *Helicobacter pylori* contribuye al desarrollo de ésta patología; por lo tanto la erradicación del mismo constituye una de las estrategias primarias de mayor alcance; especialmente en nuestra región que se considera población con alta prevalencia del mismo. El estudio endoscópico figura como el gold estándar para el diagnóstico del cáncer gástrico y las nuevas técnicas endoscópicas tienen un papel importante en la detección de lesiones premalignas. A pesar de que en estadios tempranos el cáncer gástrico se puede reseccionar de forma quirúrgica, en estadios avanzados la supervivencia media es de 9-10 meses, por lo que la detección temprana de cáncer gástrico es una de las estrategias primordiales para el gastroenterólogo en nuestro medio.

### Bibliografía

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available online: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Jaffer A. Ajani, et al, Gastric adenocarcinoma, Nature Reviews Disease Primers 3, 17036 (2017).
3. SLEISENGER AND FORDTRANS. Gastrointestinal Disease, 10th Edition. EEUU. Adenocarcinoma of the Stomach and Other Gastric Tumors, 2016. 2:901-920.
4. Schauer M, Peiper M, Theisen J, Knoefel W. Prognostic factors in patients with diffuse type gastric cancer (linitis

plastica) after operative treatment. *Eur J Med Res.* 2011; 16(1):29–33.

**5.** Blackham AU, et al, Is Linitis Plastica a Contraindication for Surgical Resection: A Multi-Institution Study of the U.S. Gastric Cancer Collaborative, *Ann Surg Oncol.* 2016 Apr;23(4):1203-11

**6.** Pedrazzani C, Marrelli D, Pacelli F, et al. Gastric linitis plastica: which role for surgical resection? *Gastric Cancer.* 2012; 15(1):56–60.

**7.** Graham, D. Y. *Helicobacter pylori* update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology* 148, 719–731.e3 (2015). A very useful expert commentary on *H. pylori* as it relates to GAC.

**8.** Maeda, M., Moro, H. & Ushijima, T. Mechanisms for the induction of gastric cancer by *Helicobacter pylori* infection: aberrant DNA methylation pathway. *Gastric Cancer* 20 (Suppl. 1), 8–15 (2016).

**9.** Yau, T. O., Tang, C. M. & Yu, J. Epigenetic dysregulation in Epstein–Barr virus-associated gastric carcinoma: disease and treatments, *World J. Gastroenterol.* 20, 6448–6456 (2014).

**10.** Jaffer A. Ajani, et al, Gastric adenocarcinoma, *Nature Reviews Disease Primers*, 17036 (2017)

**11.** Wiseman M: The second World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. *Proc Nutr Soc* 2008; 67:253–256.

**12.** Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57:43-66

**13.** Martínez-Galindo MG, Zamarripa-Dorsey F, Carmona-Castañeda A, et al. Histopathologic characteristics of gastric adenocarcinoma in Mexican patients: a 10-year experience at the Hospital Juárez de Mexico. *Rev Gastroenterol Mex* 2015; 80:21-6.

**14.** Talley NJ. American Gastroenterological Association medical position statement: Evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 2005; 129:1753-5.

**15.** Manabu Muto, et al, Magnifying endoscopy simple diagnostic algorithm for early gastric cancer (MESDA-G), *Digestive Endoscopy* 2016; 28: 379–393.

**16.** Ajani, J. A. et al. in *AJCC Cancer Staging Manual 8th edn* (eds Amin, M. B. et al.) 203–220 (Springer, 2017).

**17.** Sánchez-Barriga JJ. Mortality trends and years of potential life lost from gastric cancer in Mexico, 2000-2012. *Rev Gastroenterol Mex* 2016; 81:65-73.

**18.** Bartley, A. N. et al. HER2 testing and clinical decision making in gastroesophageal adenocarcinoma: guideline from the College of American Pathologists, American Society

for Clinical Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *J. Clin. Oncol.* 35, 446–464 (2017).

**19.** Dilsa Mizrak Kaya, Kazuto Harada, Yusuke Shimodaira, Fatemeh G. Amlashi, Quan Lin & Jaffer A. Ajani (2017) Advanced gastric adenocarcinoma: optimizing therapy options, *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 10:3, 263-271.

**20.** Ma, J. L. et al. Fifteen-year effects of *Helicobacter pylori*, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. *J. Natl Cancer Inst.* 104, 488–492 (2012).

**21.** Fukase, K. et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 372, 392–397 (2008).

**22.** Malfertheiner, P. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 66, 6–30 (2017).

Sha et al nos ofrece una clasificación según localización e histología del cáncer gástrico, con tres sub – tipos, los que presentan diferencias etiológicas, moleculares, epidemiológicas y clínicas.

Los subtipos son: proximal no-difuso, distal no-difuso y difuso. Las características más relevantes de cada uno se presentan a continuación:

- Proximal no-difuso
- Más del 80% del tumor se ubica en el cardíaco y se puede extender a la unión gastroesofágica y un pequeño segmento de esófago distal.
- Se puede encontrar asociado a esófago de Barrett.
- Hay evidencia de displasia glandular o carcinoma in-situ.
- Hay inflamación crónica, usualmente sin atrofia
- El tumor puede variar entre bien a pobremente diferenciado, pero no enteramente difuso.
- Peor pronóstico que el distal no-difuso.
- Asociado a cuadro de reflujo gastroesofágico, obesidad, alcohol y tabaco
- No se relaciona con *H. pylori*
- Incidencia en aumento

## CLASIFICACIONES HISTOLÓGICA Y MOLECULAR DEL CÁNCER GÁSTRICO: UNA REVISIÓN

Dr. Garces De Marcilla, M.<sup>1</sup> Dra. Morales, E.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Médico, patólogo anatómico y clínico, certificado por el “American Board of Pathology” maestría en Salud Pública.

<sup>2</sup>Patóloga anatómica y clínica, coordinadora de la unidad de histología y profesora de biología molecular de la Facultad de Medicina de la Universidad de San Carlos.

### Introducción

El cáncer gástrico es la neoplasia que mayor mortalidad causa en el país, en ambos sexos. Es por ello por lo que resulta esencial profundizar sobre su etiología y carcinogénesis, para establecer las más adecuadas medidas de prevención, diagnóstico temprano y tratamiento en la población guatemalteca.

Se destaca inicialmente en esta revisión la importancia de tener clasificaciones adecuadas, con altas capacidades de pronóstico y predicción, lo que justifica el aprendizaje de las clasificaciones más modernas, basadas en herramientas moleculares.

Después de efectuar una revisión de las características epidemiológicas de la neoplasia en el país y sus principales factores de riesgo, se continúa con una discusión de las clasificaciones histológicas, tanto de Laurén como de la Organización Mundial de la Salud y con la clasificación moderna de los subtipos moleculares y la relación de éstos con características clínicas e histológicas de la neoplasia.

Se resalta la importancia de tener clasificaciones cada vez más precisas, por su utilidad en la búsqueda de mejores formas de prevenir y tratar esta neoplasia.

Relevancia de las clasificaciones del cáncer gástrico: de la histología a las características moleculares.

La clasificación del cáncer gástrico –y de muchos otros tumores sólidos- se hace necesaria para establecer el pronóstico y la predicción en un determinado caso. El pronóstico –bueno o pobre- depende del estadio y la biología del tumor, mientras que la predicción -susceptibilidad o resistencia a determinada forma de terapia- se relaciona con la biología tumoral.

Tanto predicción como pronóstico se han estimado tradicionalmente basándose en características clínicas e histopatológicas de una neoplasia; sin embargo, en la actualidad se dispone además de clasificaciones moleculares, las que, unidas a las

características biológicas de un paciente, ofrecen mayor certeza pronóstica y diagnóstica.

En el caso del cáncer gástrico, éste se ha estudiado usualmente como una entidad única, sin considerar sus subtipos, que son producto de la heterogeneidad en localización, histología, etiología y de características

moleculares de la neoplasia, lo que ha conducido a que sea tratado de forma uniforme, (a diferencia, por ejemplo de los cánceres de mama o pulmón, donde el tratamiento considera el subtipo específico), con pobres resultados clínicos.

La vasta mayoría de cánceres gástricos son adenocarcinomas, los que tradicionalmente se han dividido según su patrón de crecimiento, como se verá más adelante; sin embargo, tal división ha demostrado tener poca utilidad clínica, pues los resultados de las terapias han sido pobres en la mayoría de los casos.

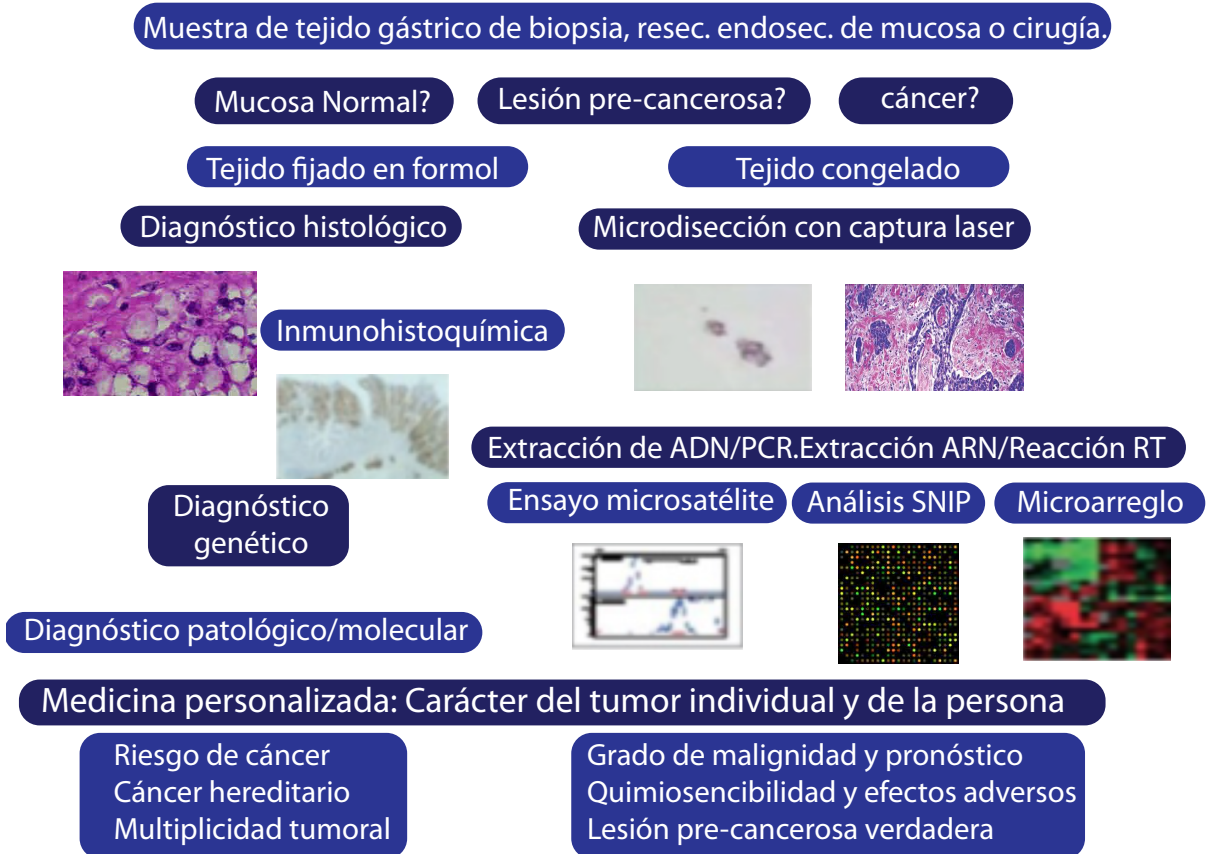
Sin embargo, en la actualidad hay un avance significativo en el estudio de esta neoplasia, que se considera será de utilidad para establecer terapias más adecuadas, en base al desarrollo de un sistema de clasificación más robusto que se basa en las características moleculares de la neoplasia y el establecimiento de subtipos que permitan seleccionar más adecuadamente la terapia del paciente, a través de una adecuada estratificación de los casos y la aplicación de conocimientos derivados de ensayos clínicos de terapias dirigidas según subtipo.

El trabajo molecular para identificar biomarcadores con mejores capacidades pronósticas y predictivas que los tradicionales, ha estado dirigido, en síntesis, a establecer subtipos, según la presencia de:

- Alteraciones genéticas o epigenéticas que estimulan la carcinogénesis, cuya identificación es útil para predecir, prevenir y tratar la neoplasia; y las
- Vías de señalización sobre las cuales se puede actuar con terapias específicas.

El cuadro a continuación muestra la forma que en la actualidad se recomienda para el abordaje diagnóstico de las biopsias gástricas

El cuadro a continuación muestra la forma que en la actualidad se recomienda para el abordaje diagnóstico de las biopsias gástricas

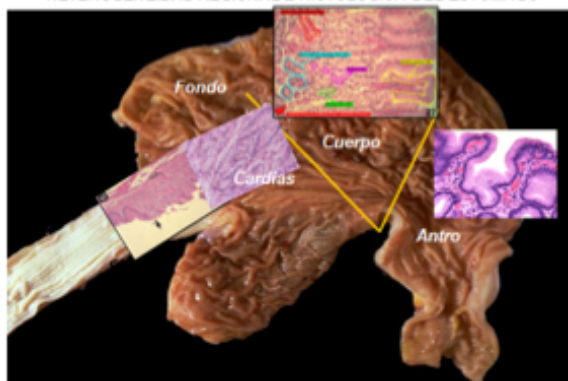


Algunos autores, principalmente en Norteamérica, dividen el estómago en tres regiones –cardias, fondo y antro-; sin embargo, otros, principalmente británicos, lo dividen en cuatro, lo que se considera que es una división más precisa. Éstas son: antro, cuerpo, fondo y cardias. Estas regiones se muestran en la foto a continuación, esquemáticamente delimitadas por líneas oblicuas que se originan en la incisura, de tal manera que el antro es el tercio distal, proximal al esfínter pilórico; el cuerpo es la parte principal; el fondo es la pequeña porción que queda superior al extremo inferior del esófago y el cardias es la zona que rodea el extremo distal del esófago la que es pequeña y poco definida. Estas regiones no son zonas anatómicas fijas y su extensión varía entre individuos y también con la edad.

La pared gástrica tiene 4 capas: mucosa, submucosa, muscularis propia y subserosa.

Histológicamente hay tres zonas, que gruesamente corresponden a las regiones anatómicas, aunque no en forma

precisa. En el cardias hay glándulas gástricas secretoras de moco, al igual que en la mucosa antropilórica; sin embargo, éstas están menos empaquetadas en el cardias. El cardias se une al esófago distal, que está revestido por epitelio plano estratificado. En el fondo y cuerpo, la mucosa es de tipo oxíntico y las glándulas son rectas y se pueden dividir en tres porciones: base –consiste principalmente de células principales, secretoras de pepsina; cuello –contiene una mezcla de células principales y parietales, junto a las células mucosas del cuello; e istmo –con predominio de células parietales, secretoras de ácido y factor intrínseco. A través de todo el estómago se encuentran también células neuroendócrinas que producen una amplia variedad de hormonas. En el píloro se unen las mucosas gástrica y duodenal.



### **Heterogeneidad regional e histológica del estómago**

#### **Epidemiología.**

A nivel mundial y en Guatemala el cáncer gástrico constituye una importante causa de muerte.

En el mundo, fue la tercera causa de muerte por cáncer en 2012, con alrededor de 1 000 000 de casos y 723 000 muertes.

En Guatemala se desconoce su incidencia, pues no existe un Registro Nacional de Cáncer; sólo un registro hospitalario en el Instituto de Cancerología, que cubre únicamente los casos institucionales.

Los datos nacionales de mortalidad, publicados por el Instituto Nacional de Estadística, se muestran a continuación. En ellos, sin embargo, así como en los registros del INCAN, se maneja este tipo de cáncer como si fuera un solo grupo, sin hacer referencia a subtipos histológicos o localizaciones, que tienen diferente etiología, presentación clínica, incidencia y pronóstico, por lo que su utilidad para análisis epidemiológicos es limitada.

El número de fallecimientos por todas las causas en Guatemala durante 2011 fue de 72,751, para una tasa de mortalidad general de 4.94 x 1000 hab. El número de defunciones por cáncer fue de 3,528, para una tasa de mortalidad específica de 24 x 100 000 habitantes y un porcentaje de 4.84% del total de muertes en el país. La distribución por género fue de 1,944 en mujeres y 1,584 en hombres.

El cáncer gástrico es el que más muertes causa en Guatemala en ambos sexos. En 2011 hubo 852 fallecimientos, que representaron el 24.15% de todas las muertes por cáncer, de los cuales 476, o sea el 55.9%, fueron en mujeres, para una tasa de mortalidad específica de 6.3 x 100 000 hab. En hombres, la tasa fue de 5.2. Al cáncer gástrico le siguen en frecuencia las malignidades hepáticas con 644 (359 en mujeres) y de cérvix uterino con 292.

Se hace notar que Guatemala, a diferencia de la mayoría de países de América Latina, tiene un mayor número de muertes por todos los cánceres en el género femenino, lo que se debe, tanto a la alta frecuencia de cáncer de cérvix, como a que la mortalidad por cáncer gástrico es mayor en ese género, a pesar de que la incidencia es menor. Este último fenómeno ha sido estudiado previamente y no se ha encontrado explicación.

#### **Carcinogénesis gástrica**

En la actualidad se reconoce que el cáncer gástrico tiene etiología y comportamiento clínico diferentes según el subtipo histológico: intestinal o difuso; y según localización: distal o de la región gastroesofágica/cardias. También, la experiencia internacional muestra que la frecuencia de los carcinomas proximales (cardias/unión gastroesofágica) está en incremento, mientras que la de los distales está en descenso, principalmente por la reducción del tipo intestinal, fuertemente asociado a la gastritis atrófica y la infección por *Helicobacter pylori*. Más adelante se trata en mayor detalle este tema.

La mayoría de cánceres gástricos se asocian a agentes infecciosos, incluyendo la bacteria gram negativa *Helicobacter pylori* (aproximadamente 63%) y el virus de Epstein-Barr (aproximadamente 9%) de la familia de los herpes virus; sin embargo la frecuencia de cualquiera de estas infecciones, así como los subtipos histológicos y moleculares que ocurren varían altamente en diversas naciones del mundo y en subgrupos poblacionales de un mismo país, según su exposición a diversos factores de riesgo.

En relación con la distribución geográfica, la tasa de mortalidad por cáncer gástrico es mayor en los departamentos del Oriente donde la evidencia muestra asociación al tipo de dieta, principalmente por mayor consumo de sal y menor consumo de frutas y verduras, en comparación con las poblaciones del occidente del país.

Un estudio de casos y controles efectuado por Yoshimura y Garcés, donde se analizaron los casos según localización y tipo histológico intestinal y difuso, reveló hallazgos que ilustran la diferencia en aspectos biológicos y de factores de riesgo según histopatología.

El 80% del total de casos fueron diagnosticados en estadios Bormann III y IV y la localización más común fue distal, con el 81% de los casos, seguida por la proximal con el 19%.

El tipo histológico intestinal fue el más frecuente, con el 59.9% de los casos; sin embargo, la estratificación por grupo etario mostró que en los menores de 60 años la relación se invierte y el porcentaje de difusos alcanza hasta un poco más del 70% en el grupo de 0-39 años. El porcentaje de tipo histológico varió según localización, siendo de 41% en localización distal y 36% en la proximal; sin embargo, en la

muestra el número de proximales fue muy reducido (22 vs. 111 en la distal), lo que hace poco confiable tal dato.

El análisis de los factores de riesgo muestra claras diferencias entre los tipos histológicos, de tal manera que el índice de masa corporal (IMC) menor de 22 y el ingreso menor de Q.500 al mes fueron fuertemente asociados al tipo intestinal y no al difuso. El OR ("odds ratio" o razón de momios) para IMC menor de 22 fue de 7.4 para el intestinal y bajó a 4.7 en el difuso y para la variable ingreso bajo el OR fue de 5.1 para el intestinal y de 1.9 para el difuso.

La gastritis atrófica se asoció fuertemente al tipo intestinal en hombres (OR de 2), no así al difuso (OR de 0.6). En género femenino los OR's respectivos fueron 2.3 y 1.7.

El *H. pylori* no se encontró asociado al carcinoma tipo intestinal en Guatemala. Este fenómeno también se observa en otros países con muy alta prevalencia poblacional de *H. pylori*.

El consumo de sal también se asocia fuertemente a la presencia de carcinoma tipo intestinal y no así al difuso; y los alimentos que ofrecen protección –frutas y verduras– tienen mayor influencia en el tipo intestinal que en el difuso.

Clasificaciones histológicas: Laurén y Organización Mundial de la Salud.

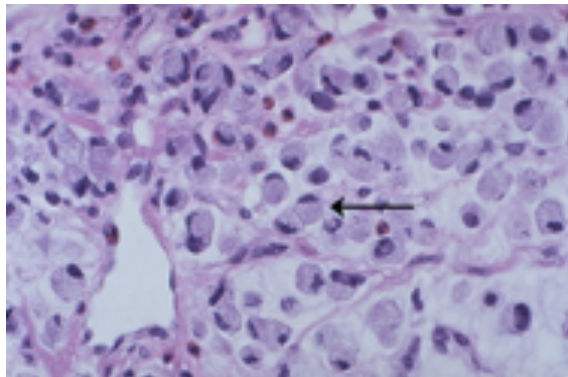
Múltiples investigaciones han demostrado que sólo la clasificación de Laurén es útil para estudios epidemiológicos y ésta establece dos grupos principales de adenocarcinomas gástricos, difuso e intestinal; y un tercer grupo pequeño de "no-clasificable".

Por su lado, la Organización Mundial de la Salud agrupa los carcinomas gástricos más comunes en: pobremente cohesivo, incluyendo el de anillo de sello, tubular, papilar, mucinoso y mixto o indiferenciado.

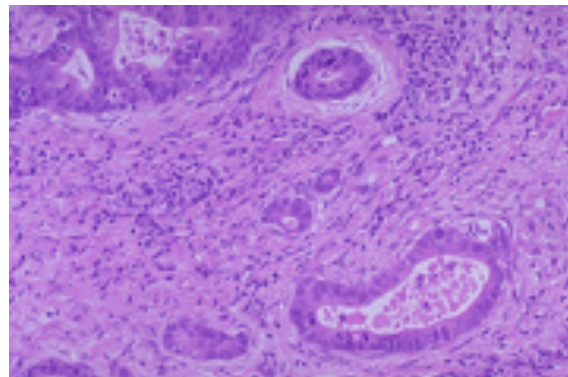
El cuadro a continuación muestra la relación entre ambas clasificaciones.

### **Relación entre clasificaciones de Laurén y OMS del adenocarcinoma gástrico**

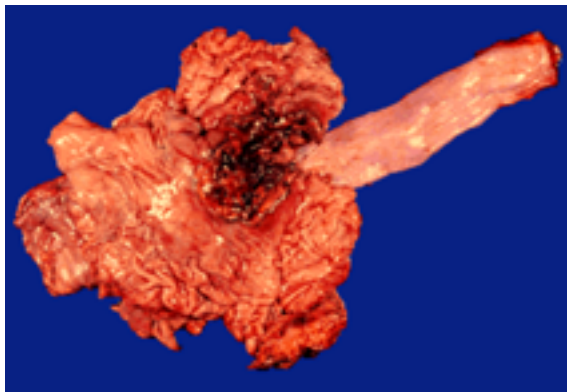
<b>LAURÉN</b>	<b>OMS Tipos más comunes</b>
<b>Difuso</b>	<b>Pobremente cohesivo, incluyendo el de anillo de sello</b>
<b>Intestinal</b>	<b>Tubular Papilar Mucinoso</b>
<b>No clasificable</b>	<b>Mixto o indiferenciado</b>



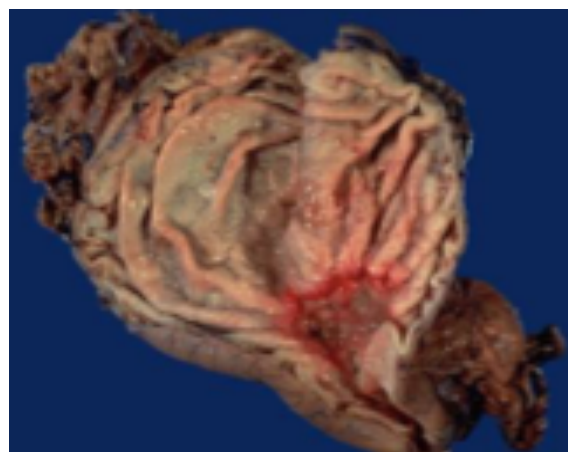
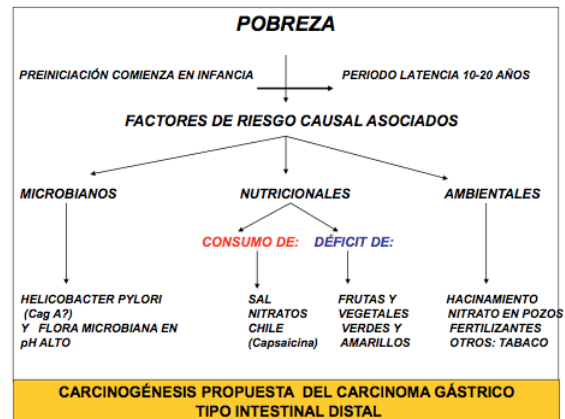
Adenocarcinoma difuso



Adenocarcinoma tipo intestinal



- Distal no-difuso
- Ubicado en estómago distal y se puede extender hasta el cuerpo medio del estómago o hacia el píloro.
- Hay evidencia de gastritis crónica con metaplasia intestinal y zonas de displasia glandular o carcinoma in-situ y atrofia.
- El patrón predominante es moderadamente diferenciado y tipo intestinal, con o sin pequeños componentes de pobremente diferenciado e indiferenciado.
- Mejor pronóstico que el proximal no-difuso Asociado a gastritis crónica atrófica causada por infección con Helicobacter pylori.
- Incidencia en descenso en todo el mundo.
- Predomina en poblaciones de alto riesgo.
- Más frecuente en sexo masculino.
- Más frecuente en edades mayores.
- Mejor pronóstico que el difuso.
- Está precedido de una lesión histológica identificable: gastritis atrófica.
- Mayor peso etiológico: factores ambientales y estilo de vida.



- Difuso
- Se puede localizar en cualquier parte del estómago
- No hay gastritis aparente ni atrofia o metaplasia intestinal
- Patrón de infiltración totalmente difuso sin lagos grandes de mucina extracelular, con células en anillo de sello, con o sin mucina intracelular.
- No debe haber ningún componente de diferenciación intestinal
- Incidencia en descenso, pero más lento que el intestinal.
- Más frecuente en sexo femenino.
- Más frecuente en personas jóvenes.
- Peor pronóstico que el intestinal.
- No está precedido de lesión histológica identificable.
- No se asocia a inflamación, atrofia o a infección por *H. pylori*.
- Mayor asociación a factores genéticos que el intestinal: historia familiar y alteración en células germinales del gene CDH1, de la E-cadherina y en el síndrome de Lynch.

#### Clasificación de subtipos moleculares

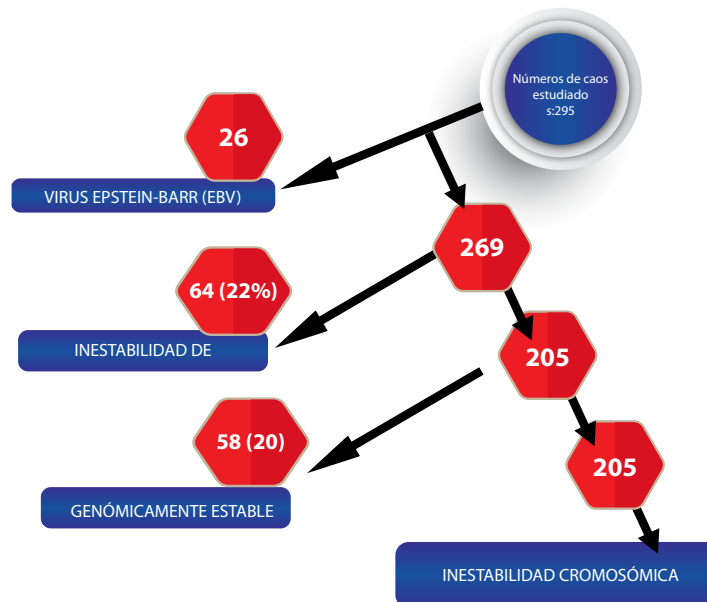
La Red de Investigación del Atlas del Genoma del Cáncer ("The Cancer Genome Atlas Research Network"), en base a estudios moleculares de 295 pacientes con cáncer gástrico y utilizando diferentes plataformas moleculares, presenta una clasificación de 4 subtipos, en base a las siguientes alteraciones genéticas y moleculares:

1. Activación de oncogenes
2. Sobreexpresión de factores/receptores de crecimiento
3. Inactivación de genes supresores de tumores, genes reparadores de ADN y de moléculas de adhesión celular
4. Pérdida de heterogeneidad y mutaciones de punto de genes supresores de tumores
5. Silenciamiento de genes supresores tumorales por metilación en islas CpG

Este análisis indicó que la presencia del virus de Epstein-Barr (EBV), la inestabilidad de microsatélites (MSI) y el nivel de alteraciones en el número de copias somáticas de ADN (SCNA's) caracterizan a distintos subgrupos, así:

1. Con positividad para EBV, 9% de los casos.
2. Con inestabilidad alta de microsatélites -MSI-alto- (22%).  
Según el grado de aneuploidia:
  3. Genómicamente estable -GS-(20%).
  4. Con inestabilidad cromosómica -CIN- (50%).

Un pequeño porcentaje de casos se encontró asociado a mutaciones de línea germinal en E-cadherina (CDH1) o en genes MLH1 reparadores de defectos de apareamiento de bases (síndrome de Lynch). En casos esporádicos con defectos de este tipo, los cánceres gástricos tienen silenciamiento epigenético de MLH1 en el contexto de un fenotipo metilador de islas CpG (CIMP), mecanismo diferente al de los hereditarios.



Flujograma de la clasificación en subtipos moleculares y número y porcentaje de pacientes en cada grupo.

Las características principales de los subtipos moleculares y las posibles dianas terapéuticas se resumen a continuación:

**1. Tumores positivos para virus Epstein-Barr (EBV):**

**a.** Frecuencia: 9% de cánceres gástricos, virus presente en las células epiteliales malignas.

**b.** Localización más común: fondo o cuerpo gástrico (62%,  $P=0.03$ ).

**c.** Edad mediana: 64 años.

**d.** Sexo: mayoría de casos en hombres (81%,  $P=0.037$ ).

**e.** Sólo ocasionales casos muestran *Helicobacter pylori*, lo que puede reflejar la declinación del conteo bacteriano que acompaña la progresión de gastritis crónica a carcinoma, así como la pérdida de bacterias lumbinales durante el procesamiento.

**f.** Características genéticas

**i.** Mutaciones recurrentes de PIK3CA, hasta 80% de los casos ( $P=9 \times 10^{-12}$ )

1. Sólo 3 a 42% de tumores de otros subtipos tuvieron mutaciones de PIK3CA.

2. La inhibición de PI(3)-quinasa debiera por tanto ser evaluada en casos EBV positivos.

**ii.** Hipermetilación extrema de ADN. (Estos tumores tuvieron la más alta prevalencia de hipermetilación de ADN que cualquier otro cáncer reportado por "The Cancer Genome Atlas").

**iii.** Amplificación de JAK2, CD274 (también conocido como PD-L1) y de PDCD1LG2 (también conocido como PD-L2).

1. Las amplificaciones PD-L1/2 son consistentes con otros estudios que muestran elevada expresión de PD-L1 en malignidades linfoides EBV positivas.

2. La expresión PD-L1/2 sugiere que los antagonistas de PD-L1/2 y de JAK debieran ser probados en este subgrupo.

**iv.** Todos los tumores EBV positivos tuvieron hipermetilación del segmento promotor del gene CDKN2A (p16INK4A), pero no presentaron la hipermetilación de MLH1 que es característica de la inestabilidad de microsatélite asociada a CIMP (CpG Island Methylation Phenotype).

**v.** También hay mutaciones de ARID1A (55%) y BCOR (23%) y ocasionales mutaciones de TP53.

**vi.** La fortaleza de las firmas de señalización mediadas por IL-12 en estos tumores sugiere una presencia robusta de células inmunes. Ésto, unido a la evidencia de sobreexpresión de PD-L1/2, añade racionalidad para examinar el uso de los inhibidores de puntos de chequeo inmunes en casos de cáncer gástrico EBV-positivos.

**2. Tumores con inestabilidad de microsatélites (MSI alto):**

**a.** Frecuencia: 22% de cánceres gástricos.

**b.** Localización más común: antro, seguido por cuerpo.

**c.** Edad: edades relativamente mayores (mediana 72 años,  $P=5 \times 10^{-5}$ ).

**d.** Sexo: mayoría en mujeres (56%,  $P=0.001$ ).

**e.** Características genéticas:

**i.** Tasas de mutación elevadas, incluyendo mutaciones de genes que codifican proteínas de señalización oncogénica que pueden ser dianas terapéuticas.

**ii.** Alteraciones comunes en genes del complejo mayor de histocompatibilidad I (MHC I), con pérdida de expresión de complejos de HLA clase 1, lo que se considera que, en forma similar a lo que ocurre en otros cánceres (colorrectal y melanoma) con esta alteración, tales eventos benefician a los tumores hipermutados, al reducir la presentación de antígeno al sistema inmune.

**iii.** Aun cuando los casos MSI generalmente carecieron de amplificaciones "dianas", mutaciones en PIK3CA, ERBB3, ERBB2 y EGFR fueron notadas, con muchas mutaciones en sitios calientes ("hotspots") vistas en otros cánceres.

**iv.** Ausentes de este grupo estuvieron las mutaciones BRAF V600E, las que son comúnmente vistas en cánceres colorectales con MSI.

**3. Tumores genómicamente estables (GS):**

**a.** Frecuencia: 20% de cánceres gástricos.

**b.** Localización: antro, seguida por cuerpo.

**c.** Edad: se diagnostican a edad más temprana (mediana 59 años,  $P=4 \times 10^{-7}$ ).

**d.** Sexo: aproximadamente 60% hombres.

**e.** Enriquecimiento con el tipo histológico difuso (40/55=73%,  $P=7.5 \times 10^{-17}$ ).

**f.** Características genéticas:

**i.** En este subtipo se identifican mutaciones de RhoA (Ras homolog A) enriquecidas (15% de los casos). El RhoA activo unido a GTP, controla la contractilidad celular dependiente de miosina y la motilidad celular y activa STAT3 con lo que promueve la tumorigénesis. Se identificaron eventos recurrentes de RHOA y CLDN18, pocas otras claras dianas terapéuticas fueron observadas.

**ii.** Incremento de mutaciones CDH1 (37% de casos).

1. Las mutaciones germinales de CDH1 son responsables del cáncer gástrico hereditario difuso (HDGC).

**iii.** Elevada expresión de vías de adhesión celular, incluyendo las vías mediadas por integrinas B1/B3 y syndecan-1 y las vías relacionadas a la angiogénesis.

#### 4. Tumores con inestabilidad cromosómica (CIN):

- a. Frecuencia: 50% de cánceres gástricos. .
- b. Localización: alta frecuencia en cardias/unión gastroesofágica (65%,  $P=0.012$ )
- c. Edad: mediana 66 años.
- d. Sexo: aproximadamente 65% hombres.
- e. Características genéticas:
  - i. Aneuploidia marcada.
  - ii. Amplificaciones genómicas de RTK's , muchas de las cuales son susceptibles de bloquear con muchas terapias actualmente en uso o en desarrollo.
  - iii. Amplificación focal de receptores de tirosina quinasas.
  - iv. Mutaciones de TP53 en 71% de los tumores.
  - v. Fosforilación de EGFR (pY1068) significativamente elevada.

No se observaron diferencias sistemáticas en la distribución de subtipos entre pacientes de origen del oriente asiático y los de occidente.

Los datos iniciales de esta cohorte no mostraron diferencias

Las gráficas a continuación muestran la asociación entre las características moleculares de cada subtipo, con variables clínicas, histológicas y de localización

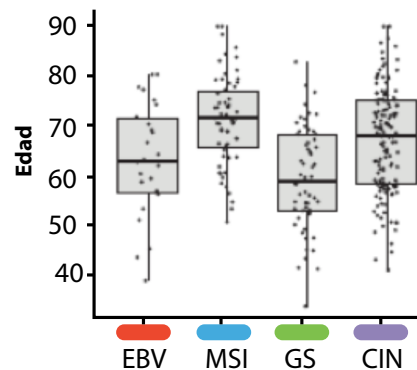
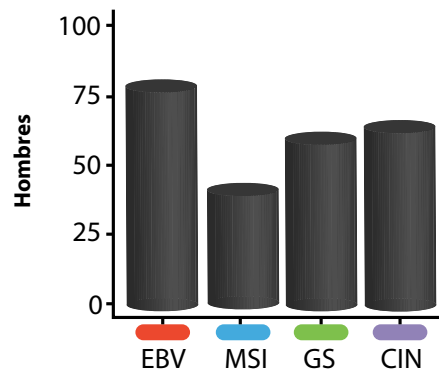
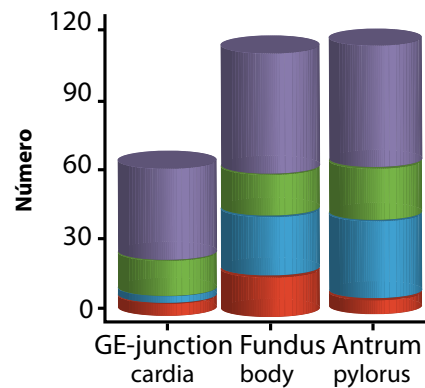
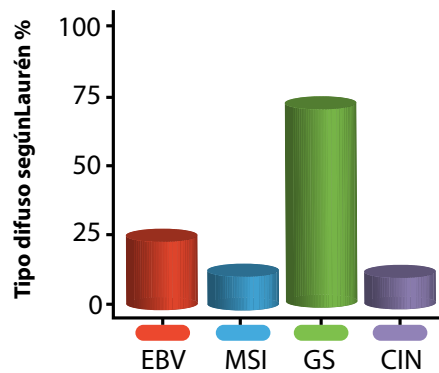
en sobrevida entre los 4 subgrupos.

#### Alteraciones genómicas somáticas.

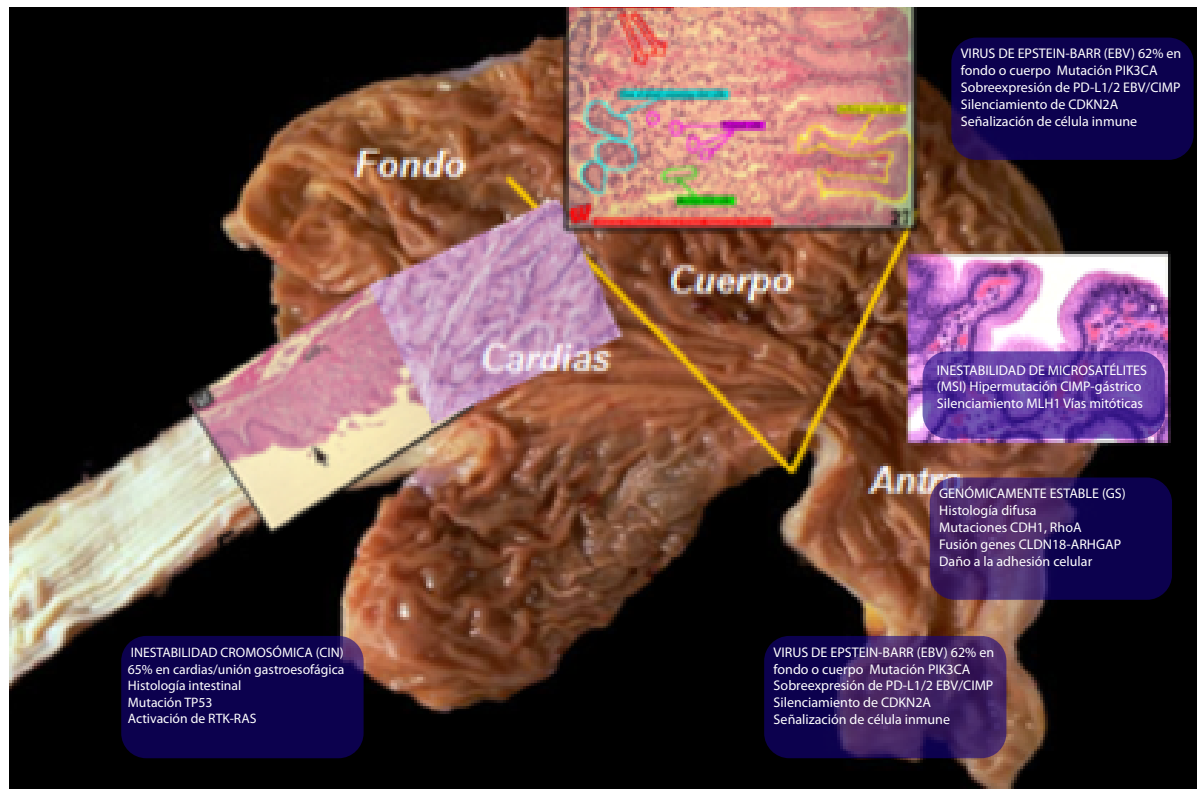
El análisis de casos hipermutados y no-hipermutados mostró los siguientes genes significativamente mutados: TP53, KRAS, ARID1A, PIK3CA, ERBB3,PTEN, HLLAR, NF43, B2M, NF1, genes en la vía de la beta-catenina (APC y CTNNB1), la vía de TGF- $\beta$  (SMAD4 y SMAD2) y RASA1, un regulador negativo de RAS. ERBB2 (Her2/neu), una diana terapéutica, estaba también significativamente mutada.

El análisis del número de copias somáticas -SCNA – (“Somatic copy number analysis”) identificó varias amplificaciones: ERBB2, CCNE1, KRAS, MYC, EGFR, CDK6, GATA4, GATA6 y ZNF217 y deleciones focales (locus de genes supresores de tumores): PTEN, SMAD4, CDKN2A y ARID1A); y brazos cromosómicos con frecuentes alteraciones.

Se encontraron además 4 mARN, 5 miARN y tres grupos (“clusters”) RPPA.

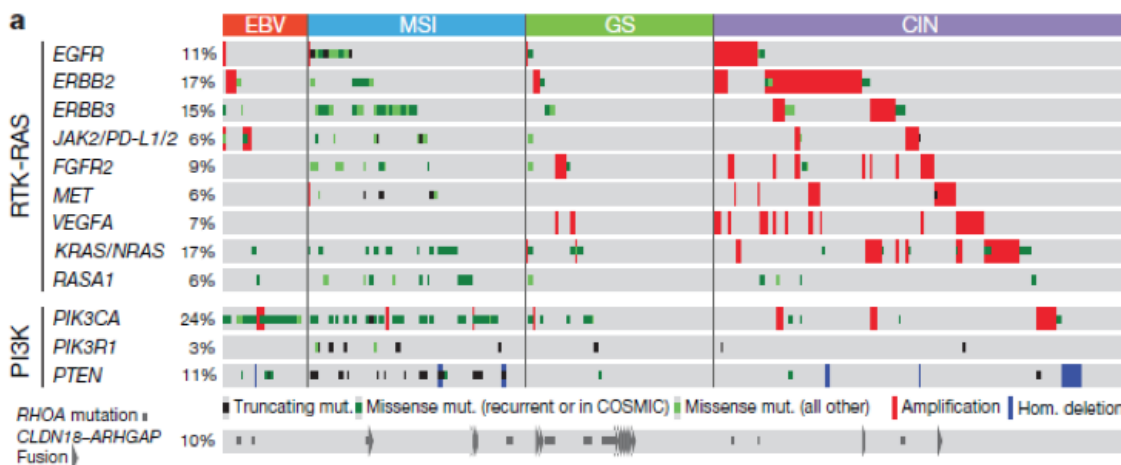


Diferencias en características histológicas, de localización y clínicas entre subtipos moleculares.



Distribución preferencial de los subtipos moleculares en las diversas regiones del estómago

### Descripción molecular integrada de cáncer gástrico.



Las mutaciones, cambios en número de copias y translocaciones para genes seleccionados según subgrupo se muestran en porcentaje en relación al total de muestras.

## Resumen de posibles dianas terapéuticas identificadas por subtipo molecular

Tumores EBV positivos:

- La inhibición de PI(3)-quinasa debiera ser evaluada en estos casos, debido a la alta frecuencia de mutaciones recurrentes de PIK3CA.
- La expresión PD-L1/2 sugiere que los antagonistas de PD-L1/2 y de JAK debieran ser probados en este subgrupo.
- La fortaleza de las firmas de señalización mediadas por IL-12 en estos tumores sugiere una presencia robusta de células inmunes. Ésto, unido a la evidencia de sobreexpresión de PD-L1/2, añade racionalidad para examinar el uso de los inhibidores de puntos de chequeo inmunes en casos de cáncer gástrico EBV-positivos.

Tumores con inestabilidad de microsatélites (MSI alto):

- Mutaciones frecuentes de genes que codifican proteínas de señalización oncogénica que pueden ser dianas terapéuticas.

Tumores genómicamente estables (GS):

Tumores con inestabilidad cromosómica (CIN):

- Amplificaciones genómicas de RTK's, muchas de las cuales son susceptibles de bloquear con muchas terapias actualmente en uso o en desarrollo.
- La amplificación recurrente del gene que codifica el ligando VEGFA, particularmente en este grupo fue notable, lo que indica la posibilidad de tratamiento con el anticuerpo ramucirumab dirigido al receptor VEGFR2.

Adicionalmente, las frecuentes amplificaciones de mediadores del ciclo celular (CCNE1, CCND1 and CDK6) sugiere un potencial para la inhibición terapéutica de quinasas dependientes de ciclina.

El agrupamiento jerárquico ("hierarchical clustering") de muestras y vías de señalización reveló muchos patrones notables, incluyendo:

- Elevada expresión de componentes de la red mitótica, tales como AURKA/B y E2F, dianas de la activación MYC y FOXM1, de la vía PLK1 y de las vías de respuesta al daño al ADN, presente en todos los subtipos, con menor frecuencia en los GS o genómicamente estables. Estos resultados sugieren que hay dianas terapéuticas adicionales candidatas para terapia, incluyendo los miembros de la familia de aurora quinasas (AURKA/B) y Polo-like (PLK).

Esta clasificación puede servir, no sólo como un valioso aporte al estudio histopatológico, sino que también puede proveer una guía para establecer terapias dirigidas a ser evaluadas en ensayos clínicos en poblaciones específicas de pacientes, que conduzcan a nuevas terapias que finalmente mejoren la sobrevida de esta enfermedad de alta letalidad. **Conclusiones**

Esta revisión pone de realce los aportes efectuados por la

tecnología molecular para la comprensión de la heterogeneidad gástrica, tanto fenotípica, como genotípica, en base a lo cual se ha establecido una clasificación de subtipos moleculares y demostrado la relación de ellos con características clínicas, histopatológicas y de localización de la neoplasia.

Los subtipos moleculares identificados -con positividad para EBV, con inestabilidad alta de microsatélite, genómicamente estable y con inestabilidad cromosómica-, constituyen una clasificación que en forma más precisa permite estudiar la etiología, el pronóstico y la respuesta a los diversos tratamientos disponibles, según subtipo.

### Referencias Bibliográficas

1. Histology for pathologists, Sternberg Stephen, editor, Lippincott-Raven publishers, 1996, 4a. edition.
2. Morson BC, Dawson IM, Gastrointestinal pathology, 2nd edition. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1979:67-76
3. Whitehead, R. Mucosal biopsy of the gastrointestinal tract, 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1983;1-10, x-xi
4. Ferlay, J. et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide. IARC CancerBase 11, <http://globocan.iarc.fr>, (2013).
5. Nota del autor: La Liga Nacional contra el Cáncer, organización no-gubernamental, desde hace más de 30 años, dirige el llamado "Registro Nacional de Cáncer"; sin embargo éste sólo cubre los casos del Instituto de Cancerología Dr. Bernardo del Valle S. El Registro en varias oportunidades ha hecho esfuerzos por extender su cobertura, pero ha carecido de apoyo del sector público.
6. Análisis de mortalidad efectuado por el autor, a partir de datos oficiales publicados por el Instituto Nacional de Estadísticas para 2011.
7. Yoshimura T, Garcés M, Mizoue T, Tokui N. Is the sex ratio of gastric cancer in Guatemala peculiar? 2nd report. Journal of Epidemiology. Vol.8 No.1 p.83. 1998
8. Rios et al. Gut 33:1312-1317, 1992.  
Uemura, N. et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. N. Engl. J. Med. 345, 784-789 (2001).
9. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma, The Cancer Genome Atlas Research Network\* N A T U R E, 2 0 1 4, Macmillan Publishers Limited.
10. Garcés, M., Yoshimura, T. Relationship between gastric cancer and diet in Guatemala. Jap. J. Cancer Clin., Vol.43 No.4, 1997
11. Yoshimura T, Garcés M, Miranda M. Risk factors of gastric cancer by histologic type in Central America (Guatemala and Costa Rica). Monograph. Institute of Ecological and Industrial Sciences at the University of Occupational and Environmental

Sciences in Fukuoka, Japan . 1999

**12.** Garcés M. Epidemiología del cáncer gástrico en Guatemala, Revista de la Facultad de Medicina, Universidad Francisco Marroquín, 2000, Vol. 6.

**13.** Laurén, P: The two histological main types of gastric carcinoma. Diffuse and so-called Intestinal type carcinoma: an attempt at histoclinical classification. Acta Patho Microbiol Scand 1965; 64: 31 - 49

**14.** WHO Classification of Tumours of the Digestive System 4th ed (International Agency for Research on Cancer, 2010).

**15.** Molecular classification of gastric cancer: A new paradigm. Shah et al. Clin Cancer Res; 17(9), May 2, 2011

**16.** Rios et al. Op.cit.

**17.** Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma, Op.cit.

**18.** Richards, F. M. et al. Germline E-cadherin gene (CDH1) mutations predispose to familial gastric cancer and colorectal cancer. Hum.Mol. Genet. 8, 607–610 (1999).

**19.** Keller, G. et al. Analysis for microsatellite instability and mutations of the DNA mismatch repair gene hMLH1 in familial gastric cancer. International J Cancer 68, 571–576 (1996).

**20.** Toyota, M. et al. Aberrant methylation in gastric cancer associated with the CpG island methylator phenotype. Cancer Res. 59, 5438–5442 (1999).

**21.** Murphy, G., Pfeiffer, R., Camargo, M. C. & Rabkin, C. S. Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. Gastroenterology 137, 824–833 (2009).

**22.** Geddert, H., Zur Hausen, A., Gabbert, H. E. & Sarbia, M. EBV-infection in cardiac and non-cardiac gastric adenocarcinomas is associated with promoter methylation of p16, p14 and APC, but not hMLH1. Anal. Cell. Pathol. 33, 143–149 (2010).

## CÁNCER GÁSTRICO: TRATAMIENTO ACTUAL Y FUTURO

Dr. Sandoval, Mf

Oncología Médica, Hospital Centro Médico

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo. Según GLOBOCAN y IARC en el 2012 se estimaron 14.1 millones de nuevos casos de cáncer en el mundo y ocurrieron 8.2 millones de muertes relacionadas con esta malignidad. En este artículo sobre cáncer gástrico hacemos una actualización sobre esta malignidad que en los países desarrollados viene en descenso pero en países en desarrollo como Guatemala viene en aumento con altas tasas de mortalidad.

Según GLOBOCAN en el 2012 se produjeron casi un millón de casos nuevos de cáncer gástrico 952,000 lo que equivale a 6.8 % convirtiéndola en la quinta neoplasia maligna más común en el mundo después de cánceres de pulmón, mama colon y próstata. Esto representa un cambio sustancial desde las primeras estimaciones en 1975 cuando el cáncer gástrico era la neoplasia más común pero es muy importante conocer las estadísticas en países en vías de desarrollo

como el nuestro y en Asia Oriental principalmente en China, ya que en ellos ocurren más del 70% de los casos (677,000) 456,000 en hombres y 221,000 en mujeres, las tasas de incidencia estandarizadas para cáncer gástrico son dos veces más frecuentes en hombres que en mujeres.

El cáncer gástrico es la tercera causa de muerte en ambos sexos en todo el mundo (723,000 muertes). Las tasas de mortalidad más altas se encuentran en Asia Oriental 23 por 100,000 en hombres, 9.8 por 100,000 en mujeres. La tasa más baja en América del Norte 2.8 y 1.5 respectivamente. Las tasas más altas de mortalidad también están presentes en Europa Oriental y Central y en América Centra y del Sur.

En éste artículo trataremos de dar un enfoque integral al tratamiento del paciente con cáncer gástrico y hacemos énfasis en el cambio que ha tenido dicho tratamiento con la aprobación del tratamiento de inmunoterapia.

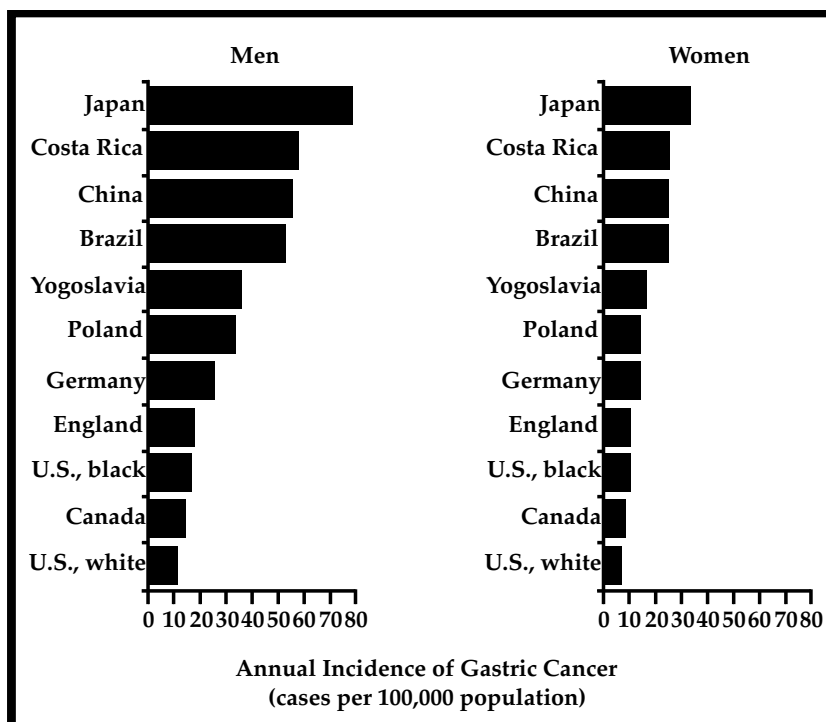
Incidencia estimada,  
Mortalidad y prevalencia en todo el mundo en 2012.

Número estimado (miles)	Hombres			Mujer			Ambos sexos		
	Casos	Muertes	5 años anterior	Casos	Muertes	5 años anterior	Casos	Muertes	5 años anterior
Mundo	631	469	1031	320	254	507	952	723	1538
Regiones más desarrolladas	175	107	372	99	68	193	275	175	565
Regiones menos desarrolladas	456	362	659	221	186	315	677	548	974
Region de África de la OMS (AFRO)	10	10	14	9	8	12	19	18	26
Region de las Américas de la OMS (OPS)	52	39	84	34	26	54	85	65	138
Region del Mediterráneo Oriental de la OMS (EMRO)	15	13	19	9	8	11	23	21	31
Region de la OMS en Europa (EURO)	98	75	136	64	51	86	162	126	222
Region de Asia Sudoriental de la OMS (SEARO)	60	56	54	30	28	29	91	83	82
Region del Pacífico Occidental de la OMS (WPRO)	396	276	724	175	134	315	571	410	1039
Membresía de IARC (24 países)	232	148	449	124	86	226	355	234	675
Estados Unidos de América	13	7	20	8	5	12	21	12	32
China	283	221	419	122	104	175	405	325	594
India	43	41	31	20	18	14	63	59	45
Unión Europea (UE-28)	51	35	74	31	23	45	82	58	119

## Síntomas al momento del diagnóstico en 18,385 pacientes

Síntomas	Frecuencia (%)
Pérdida de peso	61.6
Dolor abdominal	51.6
Nausea	34.3
Anorexia	32.0
Disfagia	26.1
Melena	20.2
Plenitud	17.5
Úlcera - Dolor	17.1
Edema en extremidad Inferior	5.9

July 6, 1995 NEJM



### Factores de Riesgo:

1. Infección gástrica por helicobacter pylori.
2. Edad avanzada
3. Sexo masculino
4. Alimentación pobre en frutas y verduras
5. Alimentación alta en sal o alimentos ahumados o en conserva
6. Gastritis atrófica crónica
7. Metaplasia intestinal
8. Anemia perniciosa
9. Pólipos adenomatosos gástricos
10. Antecedentes familiar de cáncer gástrico.
11. Tabaquismo
12. Enfermedad de Menetier (gastritis hiperplásica gigante)
13. Poliposis adenomatosa familiar.
14. Grupo sanguíneo "A"

*Helicobacter Pylori*, factor de riesgo muy interesante en el contexto de ésta enfermedad.

Descubierto en 1982, es un bacilo gram negativo microaerófilo que puede colonizar la mucosa gástrica. La infección afecta a la mitad de la población mundial, la cual está relacionada con las condiciones socio-económicas y de salud del país. El bacilo se reconoce como la causa principal de gastritis atrófica, úlcera gástrica y duodenal así como cáncer gástrico de tipo intestinal.

La caracterización estructural, molecular y genética del *Helicobacter Pylori* permite explicar porque no todos los pacientes infectados con el bacilo desarrollan cáncer gástrico. La cepa 98-10 es más relacionada a cáncer gástrico. El mecanismo de transmisión del bacilo puede ser por vía oro-anal y feco-oral.

### Cáncer gástrico tratamiento actual y futuro – Cirugía

No hay duda que el tratamiento actual de cáncer gástrico está mejorando aceleradamente con la ayuda de estudios de inmunohistoquímica, biología molecular y el diagnóstico muy temprano, la cirugía sigue ocupando el lugar principal en los estadios tempranos para la curación de esta enfermedad. En la actualidad los resultados inmediatos de la cirugía del cáncer gástrico son indudablemente muy superiores por una serie de factores como la preparación nutricional, cirugía oncológica y adecuado uso de drenajes, reposo esofagoyeyunal prolongado (10 días) nutrición parenteral y enteral y apoyo respiratorio.

Actualmente se utiliza gastrectomía total o subtotal con linfoadenectomía D2 y preservación espleno pancreática ya que ésta aumenta la posibilidad de conseguir una cirugía RO.

La cirugía Se puede realizar por laparotomía o video-laparoscopia, para los tumores localizados en el tercio proximal y medio se tratan con gastrectomía total y las localizadas en el tercio distal se tratan con gastrectomía subtotal, en la gastrectomía parcial las técnicas de reconstrucción más usadas son la gastroduodenal Anastomosis Billroth I y la gastroyeyunoanastomosis laterolateral Billroth II, la gastroyeyunoanastomosis en Y de Roux se realiza gastrectomía total en linitis plástica.

### Cuándo dar tratamiento Neo-adyuvante

Significa dar quimioterapia antes de la cirugía para reducción del tumor. Se debe valorar la posibilidad de esta alternativa de tratamiento en pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado no metastásico.

Todos los pacientes quirúrgicos con cáncer gástrico deberán ser analizados en un comité multidisciplinario de tumores para valorar la posibilidad de tratamiento neo-adyuvante.

En Europa la quimioterapia neo-adyuvante es el tratamiento estándar, un reciente meta-análisis evaluó el rol del tratamiento neoadyuvante, demostrando una disminución absoluta en el riesgo de muerte 9-5 años del 32%. Basado en el estudio REAL-2 la substitución de cisplatino por Oxaliplatino y 5FU por capecitabina se puede realizar sin ningún riesgo de respuesta para el paciente y con menos efectos secundarios. Se debe efectuar en todos los pacientes estudio de HER2 ante la posibilidad del uso de trastuzumab unido a la Quimioterapia

### Cáncer Gástrico Tratamiento Adyuvante

La resección quirúrgica de cáncer gástrico proporciona menos del 40% de curación, tratamiento adyuvante para cáncer gástrico con alto riesgo de recaída debe considerarse con fluoracil y leucovorina y radiación concomitante. September 6, 2001 No. Engl. J Med 2001, 345:725-730.

La radio-quimioterapia adyuvante sigue siendo una terapia estándar racional para el cáncer gástrico resecado de forma curativa con ganglios positivos T3 o superiores y/o positivo esto fue demostrado por el Intergroup 0116, SWOG pero las publicaciones del J Clin Oncol 2012 publicó un estudio donde aclara que la radio-quimioterapia aun no es el tratamiento estándar para el cáncer gástrico después de la resección quirúrgica curativa, debiendo analizar cuidadosamente en quienes se debe utilizar este tratamiento para evitarle al paciente efectos secundarios con dicho tratamiento.

Medicamentos citostáticos que pueden ser utilizados como tratamiento adyuvante cisplatino, Docetaxel, epirubicina, oxaliplatino capecitabina, 5-FU en diferentes combinaciones y esquemas.

El estudio inglés MAGIC fase III el cual mostró un incremento en la supervivencia del 13% por lo que muchos autores

consideran que el clásico ECF (Epirubicina, cisplatino y 5 Fu) es el nuevo tratamiento estándar en adyuvancia.

#### Cáncer Gástrico, terapia blanca:

Todo paciente con cáncer gástrico deberá efectuársele estudio de inmunohistoquímica ya que un 15% de los mismos pueden tener HER2 positivo (C-ERB-2, IHC 3+ ó FISH positivo) lo cual significaría que el paciente amerita tratamiento con quimioterapia y deberá agregársele a dicho esquema trastuzumab mejorándose el periodo libre de enfermedad.

Un nuevo medicamento aprobado por la FDA, Ramucirumab en monoterapia para cáncer gástrico avanzado o metastásico después de haber recibido 5FU o cisplatino como segunda línea mostro mejoría en la sobrevida global, funcionando como un anti-VEGF (Inhibidor del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular), trabajo presentado en el simposio sobre cáncer gastrointestinal en el 2014 en ASCO, Chicago.

#### La Inmunoterapia, una nueva opción de tratamiento

Una parte importante del sistema inmunitario es su capacidad de evitar atacar a las células normales del cuerpo. Para esto el sistema inmunitario utiliza "puntos de control", el Pembrolizumab tiene como blanco a la PD-1 proteína de las células "T" que normalmente ayudan a evitar que estas células ataquen a otra célula del mismo cuerpo al bloquear la PD1 este medicamento refuerza la respuesta inmune contra las células malignas. La FDA ha otorgado aprobación acelerada al fármaco Pembrolizumab el 22 de septiembre de 2017 para pacientes con cáncer gástrico avanzado o de la unión gastroesofágica que han recibido tratamiento con dos líneas parecidas de tratamiento convencional.

Para recibir este tratamiento los pacientes necesitan expresar la proteína PD-L1 y para medir la expresión la FDA aprobó la prueba DAKO PD-L1 IHC 22C3 pharm Dx. En base a los resultados presentados en el estudio Keynote 059 las respuestas pueden ser parciales o incluso totales con tendencia de menos o hasta un año, lo interesante también es que paciente con PD-L1 negativo también pueden responder aunque la expresión en mayor porcentaje del PD-L1 tiene mayor oportunidad de respuesta. Este medicamento también se puede utilizar en melanoma, cabeza y cuello y vejiga.

En Guatemala lo estamos integrando desde hace dos años y pensamos que en el futuro muy cercano deberá ser el tratamiento de primera línea para cáncer gástrico avanzado y será muy interesante su investigación en adyuvancia.

Nivolumab ensayo ONU-4538-12 También predijo significativamente el riesgo de muerte en un 37% en pacientes con cáncer gástrico.

**1.** Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus

docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 123-135.

**2.** Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627-1639.

**3.** Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-oro): a randomized controlled trial. *Lancet* 2016;387:1540-1550.

**4.** Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 2017; 389:255-265.

**5.** Mager DL, Bacteria y cancer cause, coincidence or .....? *A reviv J Translat Med* 2006, 4:14

**6.** International Agency for cancer Research Globocan 2002.

**7.** Buckley NJM, o Morain C. A. Helicobacter Pylori, biology dscovery, *Br. Med Bull* 1998; 54:7-16.

**8.** Yasui W, Sentani K, Motoshita J, et al, molecular Patho-Biology of gastric cancer *Scand J. Sarg* 2006; 95:225-231

**9.** Ferlay J, Shin HR Bray F, et al estimates of worldwide burner of cancer in 2008, Globocan 2008. *International Joceneal of cancer* 2010, 127 (12) 2893-2917.

**10.** Koshiol J, Floser R. Lam TK et al Helicobacter Pylori seropositivity and risk of lung cancer, 2012; 7 (2); 32106.

**11.** Torre, L. A., Siegel, R. L., Ward, E. M. & Jemal, A. Global cancer incidence and mortality rates and trends — an update. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 25, 16–27 (2016).

**12.** Sugano, K. et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut* 64, 1353–1367 (2015).

**13.** Verdecchia, A. et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000–2002 period analysis of EURO CARE-4 data. *Lancet Oncol.* 8, 784–796 (2007).

**14.** Crew, K. D. & Neugut, A. I. Epidemiology of gastric cancer. *World J. Gastroenterol.* 12, 354–362 (2006).

**15.** Sonnenberg, A. Time trends of mortality from gastric cancer in Europe. *Dig. Dis. Sci.* 56, 1112–1118 (2011).

**16.** Colquhoun, A. et al. Global patterns of cardia and non-cardia gastric cancer incidence in 2012. *Gut* 64, 1881–1888 (2015).

**17.** Deans, C. et al. Cancer of the gastric cardia is rising in incidence in an Asian population and is associated with adverse outcome. *World J. Surg.* 35, 617–624 (2011).

**18.** Matsuo, T. et al. Low prevalence of Helicobacter pylori-negative gastric cancer among Japanese. *Helicobacter* 16, 415–419 (2011).

19. Limburg, P. et al. Helicobacter pylori seropositivity and subsite-specific gastric cancer risks in Linxian, China. *J. Natl Cancer Inst.* 93, 226–233 (2001).
20. Graham, D. Y. Helicobacter pylori update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology* 148, 719–731.e3 (2015).
21. Liang, Q. et al. Integrative identification of Epstein–Barr Virus-associated mutations and epigenetic alterations in gastric cancer. *Gastroenterology* 147, 1350–1362.e4 (2014).
22. Wroblewski, L. E. & Peek, R. M. Jr. Helicobacter pylori : pathogenic enablers — toxic relationships in the stomach. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 13, 317–318 (2016).
23. Saju, P. et al. Host SHP1 phosphatase antagonizes Helicobacter pylori CagA and can be downregulated by Epstein–Barr virus. *Nat. Microbiol.* 1, 16026 (2016).
24. Fenoglio-Preiser, C. M., Wang, J., Stemmermann, G. N. & Noffsinger, A. TP53 and gastric carcinoma: a review. *Hum. Mutat.* 21, 258–270 (2003).
25. Park, S. Y. et al. Mixed-type gastric cancer and its association with high-frequency CpG island hypermethylation. *Virchows Arch.* 456, 625–633 (2010).
26. Zouridis, H. et al. Methylation subtypes and large-scale epigenetic alterations in gastric cancer. *Sci. Transl. Med.* 4, 156ra140 (2012).
27. Liu, J. B. et al. CpG island methylator phenotype and Helicobacter pylori infection associated with gastric cancer. *World J. Gastroenterol.* 18, 5129–5134 (2012).
28. Cristescu, R. et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat. Med.* 21, 449–456 (2015).
29. Riquelme, I. et al. Molecular classification of gastric cancer: towards a pathway-driven targeted therapy. *Oncotarget* 6, 24750–24779 (2015).
30. Elimova, E. et al. Molecular biomarkers in gastric cancer. *J. Natl Compr. Canc. Netw.* 13, e19–e29 (2015).
31. Wang, Z. S. et al. Significance and prognostic value of Gli-1 and Snail/E-cadherin expression in progressive gastric cancer. *Tumour Biol.* 35, 1357–1363 (2014).

## LA RADIOTERAPIA EN EL MANEJO DE CÁNCER GÁSTRICO

<sup>1</sup>Dr. Linares M., L.

<sup>1</sup>Director Medico, HOPE International. Centro de Radioterapia

El manejo de Cáncer Gástrico con Radioterapia ha pasado por varias fases; por décadas se ha investigado su papel como terapia adyuvante y paliativa. En los diferentes estudios y ensayos durante este tiempo se han tenido estudios positivos y negativos sobre el papel de la Radioterapia en CA Gástrico y también variados reportes sobre la toxicidad y tolerancia al tratamiento con Radiación Externa (XRT).

La intención de este artículo no es explicar los mecanismos radiobiológicos de la radioterapia en los diferentes tejidos gástricos, específicamente el tejido epitelial, en este caso el Adenocarcinoma. El artículo se concentrará en resumir la información actual en el área más controversial –Terapia adyuvante– y poder dar una recomendación del estado actual de la XRT en Cáncer Gástrico.

Aunque la incidencia de Cáncer Gástrico ha ido en disminución en los últimos 30 años, sigue siendo una de las malignidades más frecuentes alrededor del mundo alrededor del 9.9% de todos los cánceres<sup>7</sup> con prevalencia importante en regiones asiáticas y latino américa tal es el caso de Guatemala.

El cáncer gástrico tiene una relación incidencia/mortalidad significativa con aproximadamente 1 millón de casos en todo el mundo, pero con 750,000 muertes por cáncer.

La mortalidad en Cáncer Gástrico permanece >del 50%, con variaciones por región, la sobrevida en US a 5 años es solo de 27%, mientras que en Japón es de 69%, esto debido a tamizaje temprano.<sup>3</sup>

Hasta los años 90s la resección quirúrgica sola era el tratamiento de elección, para Cáncer Gástrico localizado, pero con bajas tasas de curación y altos grados de recurrencia local, lo que dicto la necesidad de terapias adyuvantes, neo adyuvantes con terapias multimodales Quimio-XRT (CRT).

El papel de la radioterapia en el cáncer Gástrico ha sido investigado en varios estudios en las ultimas 4 décadas, los esfuerzos internacionales de mejorar los resultado son una manifestación del impacto global de esta enfermedad.

En un esfuerzo por estandarizar estos esfuerzos se han implementado muchos estudios buscando la mejor combinación de las diferentes modalidades de tratamiento en Cáncer Gástrico (cirugía-quimioterapia-Radioterapia). Por razones de espacio y practicidad se discutirán las más relevantes.

En Inglaterra se examinó el papel de la radioterapia antes y después de cirugía por el “British Stomach Cancer Group” que examino los beneficios de CRT pre y post op. Hubo una reducción significativa en recurrencia loco-regional con XRT post op 10% vs 27% con cirugía sola, pero no hubo beneficio en sobrevida.<sup>11</sup>

La recurrencia Loco Regional, ha sido uno de las factores más importantes en Cáncer Gástrico, con tasas de 40-80%. El uso de terapia adyuvante con

CRT reportada en el 2000 resultado de estudio INT-0116 (2) cambio los estándares de tratamiento, a pesar de altas tasas de mortalidad y toxicidad, a los 10 años se confirmaba que había una ventaja importante en los pacientes que recibieron CRT, Sobrevida global 26% en cirugía sola vs 40% en el grupo CRT y Sobrevida libre de enfermedad 19 meses en cirugía sola vs 30 meses en el grupo CRT.

Estudios anteriores buscando una terapia efectiva fueron finalmente negativos, con estudios fase III y meta análisis de 14 estudios fallaron en demostrar algún beneficio de estas terapias adyuvantes.

Sin embargo posteriormente el “US Gastric Surgical Adjuvant Trial, fase III randomizado, con 556 pacientes con resección de estadio 1B a IV (M0) Carcinoma Gástrico o de la Unión Esófago Gástrica reportada en 2001<sup>2</sup>, demostró un beneficio claro en sobrevida con el uso de Terapia Adyuvante, con una mejora en la sobrevida global a los 3 años de 50% (5FU y Leucovorin, combinado con Radioterapia) comparado con Cirugía sola de 41%. Este estudio apoyo el papel de la Radioterapia como terapia adyuvante en esta enfermedad. Estos beneficios se han mantenido con más de 10 años de seguimiento, con claro beneficio en sobrevida global y sobrevida libre de progresión. Sin embargo, lo más importante fue la diferencia en recurrencia local y regional 2% y 22%, en la terapia adyuvante comparado con 8% y 39% con cirugía sola, una clara evidencia del impacto loco/regional de la Radioterapia.

Sin embargo este estudio fue criticado porque la disección ganglionar fue limitada,. Solamente el 10% tuvieron una disección formal D2, D1en 36% y la mayoría 54% D0. Una Linfadenectomía D2 es estándar en resección Gástrica. Hubo algunas dudas del beneficio de la terapia adyuvante en casos con Disección D2 (Disección D2 modificada sin pancreato esplenectomía)

Sin embargo una revisión retrospectiva de Holanda comparando resultados de varios estudios fase I-II de Quimio-RT después de Disección D1-D2 comparo los resultados de los estudios que randomizaron a pacientes entre linfadenectomía D1 y D2 sin terapia adyuvante (7) que demostró que la terapia adyuvante fue positiva en D1 mas no en D2.

Esto llevo al diseño del estudio ARTIST “Adjuvant Chemoradiotherapy Trial in Stomach Tumors” Este estudio se basó en estudios previos en Europa, Japón y Estados Unidos, y fue conducido en Korea <sup>4</sup>

Este estudio randomizo pacientes solo con D2 y estadios patológicos 1B-IV (M0) a cirugía sola o terapia adyuvante (6

ciclos de capecitabina y Cisplatino o 2 ciclos de Cisplatino antes y después de tratamiento con Capecitabina y Radioterapia. El primer reporte de sobrevida libre de enfermedad a los 3 años fue negativo, no diferencia en los dos grupos. (78.2% vs 74%), sin embargo en el reporte final con 7 años de seguimiento, no hubo diferencia en la sobrevida global o sobrevida libre de enfermedad, sin embargo en los pacientes con ganglios positivos el grupo con XRT mantuvo una ventaja en Sobrevida libre de enfermedad, Quimioterapia sola 72% vs 76% para Quimioterapia y XRT.  $P = .04$ . Sin embargo el impacto real fue en recurrencia loco regional con 13% en Quimioterapia sola vs. 7% en el grupo con XRT  $P = .003$ .

Adicionalmente por lo menos dos meta-análisis de estudios randomizados que incorporaron CRT como adyuvantes demostraron un beneficio en sobrevida con la adición de XRT. (8-9), El primer meta-análisis incluyó 9 estudios randomizados, 4 de XRT pre operatoria (832 pts.) y 5 de XRT post-operatoria (869 pts.) el uso de CRT redujo significativamente la mortalidad a 5 años 32% 64%  $p, 0.00001$  comparado a cirugía sola. El segundo meta-análisis incluyó 9

estudios randomizados (2025pts) comparando XRT pre-op, post-op e intra op. Comparado a cirugía sola, o cirugía más Quimioterapia, 4 estudios se consideraron de alta calidad. La adición de XRT resultó en beneficio significativo en la sobrevida a 5 años.

Resultado parecido al estudio Holandés que demostró no diferencia en sobrevida global o metástasis pero si en recurrencia loco regional 11% en el grupo de quimioterapia y 5% en el caminado con XRT  $P = <.0001$ . (5)

Hay sin embargo otra diferencia a considerar en la efectividad de la radioterapia en Cáncer Gástrico y es que pacientes con histología intestinal de Lauren responden mejor a Radioterapia que el grupo con el tipo de histología Difusa que tienen una predilección por metástasis intraperitoneal. (10). En general pacientes con histología difusa se caracterizan por progresión rápida y metástasis temprana y mal pronóstico. Y en estos casos la terapia local XRT puede no ser relevante.

Ejemplos de varios estudios del manejo de Cáncer Gástrico con terapias combinadas se muestran en la tabla 1

**Table 1:** Trials of curative strategy for gastric cancer.

Trial	Patients number	Intervention	OS	DFS
INT-0116	A: 275 B: 281	A: Surgery B: Surgery→CRT	HR = 1.32; $p = 0.004$	HR = 1.51; $p < 0.001$
CALGB-80101	A: 272 B: 274	A: Surgery→CRT B: Surgery→ECF/CRT/ECF	HR = 1.03; $p = 0.8$	HR = 1; $p = 0.99$
ARTIST	A: 228 B: 230	A: Surgery→XP B: Surgery→XP/CRT/XP	NR	HR = 0.687; $p = 0.047$
MAGIC	A: 253 B: 250	A: Surgery B: ECF→Surgery→ECF	HR = 0.75; $p = 0.009$	HR = 0.66; $p < 0.001$
ACTS-GC	A: 530 B: 529	A: Surgery B: Surgery→S-1	HR = 0.68; $p = 0.002$	HR = 0.62; $p < 0.001$
CLASSIC	A: 515 B: 520	A: Surgery B: Surgery→CAPOX	HR = 0.72; $p = 0.049$	HR = 0.75; $p < 0.001$
SAMIT		A: Surgery→UFT B: Surgery→S-1 C: Surgery→Pac/UFT D: Surgery→Pac/S-1	NR	(i) C + D versus A + B, HR = 0.92; $p = 0.273$ (ii) A + C versus B + D, HR = 1.23; NR

CRT: chemoradiation.

ECF: epirubicin/cisplatin/5-fluorouracil.

NR: not reported.

XP: cisplatin/capecitabine.

CAPOX: oxaliplatin/capecitabine.

Otro factor a tomarse en cuenta en la Radioterapia adyuvante en Cáncer Gástrico es la toxicidad, y la importancia de las técnicas de radioterapia y la experiencia en el manejo de este tipo de tratamientos. Debido a la toxicidad, resultado de campos inadecuados, o recurrencia debido a errores en las técnicas de radioterapia en los 80s, la toxicidad a la radioterapia fue significativa y algunos estudios tuvieron que ser cancelados por excesiva toxicidad (RTOG-0114),<sup>6</sup> aunque en este estudio la toxicidad a la quimioterapia sola sin RT fue también significativa.

Posterior a estos estudios las recomendaciones fueron: la importancia del uso de Terapia Conformada, uso de CT para planeamiento, dosimetría más avanzada y la necesidad de mejor tecnología, lo cual demostró una mejora en la tolerancia, precisión y resultados.

Esto llevo a la creación de guías consensuadas del RTOG, con definiciones de anatomía, colocación de campos, protección de órganos de riesgo dosis etc. La recomendación de utilizar técnicas más avanzadas >IMRT (Radioterapia con Intensidad Modulada), esto ha venido a modificar favorablemente la morbilidad/toxicidad y se espera que con la adherencia a estas recomendaciones también mejore el control local.

Ya en ARTIST los efectos secundarios grado 3-4 fueron muy bajos, el tratamiento se pudo completar como planeado en el 75% en el grupo de quimo sola y 82% en grupo con XRT.

Hasta que todos estos estudios maduren no se tendrá una respuesta sobre la mejor combinación de quimioterapias, la mejor secuencia con XRT, las mejor dosis etc.

En resumen con mejoras en la clasificación histológica de tumores, Cirugías más completas, mejores marcadores biológicos y técnicas más modernas de radioterapia, el papel de la quimio-Radioterapia como adyuvante en Cáncer Gástrico será mejor definido.

El papel de la radioterapia en Cáncer Gástrico se seguirá evaluando en más estudios ARTIST II, que comparara quimioterapia adyuvante con o sin RT para cáncer gástrico completamente resecado y con ganglios positivos.

“Adjuvant Study in Stomach Cancer (CLASSIC) trial”. “Trial of Preoperative therapy for Gastric and Esophagogastric Junction Adenocarcinoma (TOPGEAR), y CRITICS y MAGIC trials.

Los resultados de estos estudio nos guiaran con más precisión sobre las ventajas o desventajas del uso de las diferentes combinaciones de quimioterapia y el papel de la Radioterapia en Cáncer Gástrico.

Al momento basado en los resultados de estudios bien diseñados y documentados parece ser que en pacientes con Cáncer Gástrico, que tienen ganglios positivos y una linfadenectomía tipo D2, con Histología de Cancer tipo

intestinal, y con el uso de técnicas modernas de radioterapia hay una ventaja clara en el uso de Quimioterapia y XRT en el control loco regional con diferencias estadísticamente relevantes <.001 en comparación a Quimioterapia sola.

La importancia del manejo multidisciplinario, poder evaluar al paciente antes de cirugía, o después con la información de la extensión de la disección ganglionar definitivamente tiene un impacto en el resultado final del tratamiento. Pacientes vistos antes de cirugía tienen la opción de quimioterapia peri operatoria o cirugía primero seguido de terapia adyuvante.

Pacientes vistos después de Cirugía con disección ganglionar menor a D2 sin terapia pre-operatoria se les deber ofrecer post op Quemo-XRT en vez de cirugía sola. Los que se les practica una linfadenectomía tipo D2 completa sin terapia neo adyuvante se les debe ofrecer post op Quemo XRT. Pacientes con ganglios positivos aun después de una resección completa D2 también se les debe ofrecer terapia combinada.<sup>1</sup>

#### Conclusiones:

Hasta que estos últimos estudios maduren, aún no sabremos exactamente donde estamos. Importante saber que los estudios más grandes fueron realizados en Asia y aun necesitan ser validados en Europa o América, entendiendo que puedan haber diferencias en las características biológicas de los tumores que puedan impactar los resultados a estas terapias.

Adicionalmente el entendimiento de la biología molecular de estos tumores impactara enormemente las modalidades de tratamiento, tales como la Inmunoterapia y el posible efecto sistémico de la Radioterapia como estimulante inmunológico que puede cambiar el presente paradigma en cuanto a drogas y dosis y fraccionamiento de radioterapia.

**1.** Noman Asharf, Sarah Hoffe, Adjuvant Treatment for Gastric Cancer Chemotherapy Versus Radiation. The Oncologist Sep 2013, vol.18 no 9 1013-1021

**2.** Macdonal JS, Smalley Sr. Benedetti J et al. Chemotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction N. Engl J Med 2001;345:725-730

**3.** Siegel R, Naishadham D, et al. Cancer statistics 2012, Cancer of J Clin 2012;62:1029

**4.** SH Park, TS Sohn, J Lee, etal: Phase III trial to compare adjuvant chemotherapy with capecitabine and cisplatin versus concurrent chemoradiotherapy in gastric cancer: Final report of the adjuvant chemoradiatherpay in Stomach Tumors Trial, including survival and subset analyses J Clin Oncol 33: 3130-3136, 2015.

**5.** I Songun, H. Putter, E.M.-K. Kranenbarg, etal. “surgical treatment of gastric cancer: 15 year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1/D2 trial”. The Lancet

Oncology, vol 11, no 5. Pp. 439-449, 2010

6. G.K. Schwartz, K. Winter, B.D. Minsky et al., "Randomized phase II trial evaluating two paclitaxel and cisplatin-containing chemoradiation regimens as adjuvant therapy in resected gastric cancer (RTOG-0114), Journal of Clinical Oncology, vol 27, no 12 pp.1956-1962, 2009

7. J Ferlay, F. Bray, D. M Parkin et al, Gobocam 2000: Cancer Incidence and Mortality Worldwide, IARC Cancer Bases no 5, IARC press Lyon, France 2001

8. F.Fiorica, F. Cartei, M. Enea et al. "The impact of radiotherapy on survival in resectable gastric carcinoma: a meta-analysis of literatura data" Cancer Treatment Reviews, Vol 33, no 8, pp 729-740, 2007

9. V. Valentini, F. Cellini, B.D. Minsky et al., "Survival after radiotherapy in gastric cancer: Systematic review and meta-analysis." Radiotherapy and Oncology, vol 92, no 2 pp176-183, 2009

10. Marrelli D. Roviello F. De Monzoni G et al. Different patterns of recurrence in gastric cancer depending on Lauren's histological type: longitudinal study. World J surg. 2002; 26:1160-5

11. Hallissey MT Dunn JA et al. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resected gastric cancer: five-year follow-up. Lancet 1994;343:1309-12

## ARTÍCULOS ORIGINALES

### COLANGIOPANCREATOGRAFÍA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA EN PACIENTES CON SOSPECHA DE COLEDOLITIASIS POR ULTRASONIDO ABDOMINAL

Thomas K. 1, Rivera G. 2, García – Martínez I. 2

1. Residente de Gastroenterología. 2. Gastroenterólogo. Unidad de Gastroenterología  
- Hospital Roosevelt Guatemala.

#### RESUMEN

**Introducción:** La coledocolitiasis es la causa más común de obstrucción biliar. La primera imagen realizada para diagnóstico es un ultrasonido (USG) abdominal. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) es el método estándar para su terapéutica.

**Objetivo:** Correlacionar los hallazgos de la vía biliar por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica en pacientes con sospecha de coledocolitiasis por ultrasonido abdominal.

**Materiales y métodos:** Estudio retrospectivo en la Unidad de Gastroenterología del Hospital Roosevelt durante el período de Enero a Diciembre de 2016. Se incluyeron todos los pacientes adultos a quienes se les realizó CPRE por sospecha de coledocolitiasis en USG abdominal. Se tomaron datos del expediente clínico como: edad, sexo, pruebas de función hepática, hematología, informe de USG y hallazgos de CPRE. El análisis estadístico fue realizado con el programa SPSS versión 23.0.

**Resultados:** Se incluyeron 58 pacientes. La edad promedio fue de 40 años y 48 pacientes (83%) fueron de género femenino.

La fosfatasa alcalina se correlacionó con la presencia de coledocolitiasis (P 0.011). Los hallazgos reportados por USG fueron: en 45 pacientes (78%) había dilatación de la vía biliar y la media del valor del colédoco fue de 10 mm. Los hallazgos al realizar la CPRE fueron: 32 pacientes (55%) con presencia de coledocolitiasis y 26 pacientes (45%) negativo para coledocolitiasis.

**Conclusiones:** El ultrasonido abdominal tuvo un valor predictivo positivo (VPP) del 55% para coledocolitiasis al realizar CPRE. La fosfatasa alcalina fue el único valor de laboratorio que tuvo correlación con el hallazgo de coledocolitiasis.

**Palabras clave:** Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, CPRE, Coledocolitiasis, USG.

**Introducción:** La coledocolitiasis es la causa más común de obstrucción biliar. Aproximadamente 5 – 22% de la población occidental tiene coledocolitiasis y la coledocolitiasis ocurre en 8 – 20% de estos pacientes.<sup>1</sup> Los pacientes con sospecha de coledocolitiasis son diagnosticados con una combinación de estudios de laboratorio e imágenes. La primera imagen obtenida es típicamente un ultrasonido transabdominal. Cuando los hallazgos del ultrasonido no son

suficientes para hacer el diagnóstico se debe considerar una colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) o ultrasonido endoscópico (EUS). (2,3).

El diagnóstico de coledocolitiasis usualmente debe ser seguido de una intervención terapéutica para remover los litos. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) es el método estándar para diagnóstico y terapéutica de coledocolitiasis, sin embargo es un procedimiento invasivo que puede tener complicaciones (perforación, hemorragia, infección, pancreatitis).<sup>4</sup> Adicionalmente se han documentado hallazgos negativos en la CPRE entre 27 – 67% de los pacientes, por lo cual es importante aproximarse al diagnóstico certero y preciso de obstrucción biliar previo a la realización del procedimiento.<sup>5</sup>

**Objetivo:** Correlacionar los hallazgos de la vía biliar por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica en pacientes con sospecha de coledocolitiasis por ultrasonido abdominal.

**Materiales Y Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo – retrospectivo, en un único centro, durante el período de enero a diciembre del año 2016. Se incluyeron pacientes adultos a quienes se les realizó CPRE por sospecha de coledocolitiasis en USG abdominal. Se tuvo acceso al expediente médico para recolectar la información de los pacientes (clínicos, laboratorio, resultados de estudios).

Se utilizaron resumen de frecuencias absolutas y relativas, medias, desviación estándar y cuantiles para variables cuantitativas. Test de Mann-Whitney para comparación de variables cuantitativas, IC del 95%, el valor de  $P < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo. El análisis estadístico fue realizado con el programa SPSS versión 23.0.

**Resultados:** Se registraron 58 pacientes. La edad media fue de 40 +/- 17 años. De estos 48 pacientes (83%) fueron de género femenino. La media de los valores de laboratorio fueron: glóbulos blancos 9.8 k/ul, hemoglobina 12.5 g/dl, plaquetas 327 k/ul, bilirrubina total 4.9 mg/dl, bilirrubina directa 4 mg/dl, transaminasa oxalacética 132 U/L, transaminasa pirúvica 178 U/L, gammaglutamiltransferasa 427 U/L, fosfatasa alcalina 397 U/L. Todos los pacientes tenían un USG abdominal (hepático y de vía biliar) con sospecha de coledocolitiasis; presentando los siguientes datos: en 45 pacientes (78%) había dilatación de la vía biliar y la media del valor del colédoco fue de 10 mm. Al realizar la CPRE estos fueron los hallazgos: en 32 pacientes (55%) hubo presencia de coledocolitiasis y en 26 pacientes (45%) fue negativo para coledocolitiasis. En los pacientes sin coledocolitiasis estos fueron los hallazgos: dilatación de la vía biliar (7 pacientes), estenosis (12 pacientes) y normal (7 pacientes).

Tabla 1.  
Características Basales de la  
Población de estudio

Variable	Total n = 58	IQR
Edad, Media +/- DS	40 +/- 17	17 - 89
Género, femenino n (%)	48 (83)	
Glóbulos blancos	9.8 k/ul	4.36 - 27
Hemoglobina	12.5 g/dl	7 – 17.2
Plaquetas	327 k/ul	77 - 573
Bilirrubina Total	4.9 mg/dl	0.2 - 30
Bilirrubina Directa	4 mg/dl	0.12 – 26.9
TGO (AST)vz	132 U/L	22 - 728
TGP (ALT)	178 U/L	21 - 876
GGT	427 U/L	29 - 1590
FA	397 U/L	43 - 1278
Dilatación vía biliar USG	45 (78)	
Colédoco USG	10 mm	5.9 - 19
CPRE Positivo Coledocolitiasis	32 (55)	

# Ezolium



- Ezolium esomeprazol único esomeprazol con bicarbonato de sodio que **no requiere cubierta entérica.**
- Ezolium esomeprazol garantiza una rápida absorción e **inicio de acción.**
- Ezolium esomeprazol su toma no se asocia a la **ingesta de alimentos.**
- Ezolium esomeprazol fusión potente que garantiza un rápido y sostenido **alivio de los síntomas.**



Único IBP de liberación inmediata



TGO: Transaminasa oxalacética, TGP: Transaminasa pirúvica, GGT: Gammaglutamiltransferasa, FA: Fosfatasa alcalina

La presencia de coledocolitiasis por USG tuvo un valor predictivo positivo (VPP) del 55% con un IC del 95% (41.5 – 68.8).

El único valor de laboratorio que tuvo significancia estadística fue la fosfatasa alcalina entre los que tuvieron CPRE positivo (472 U/L) y negativo (305 U/L) para coledocolitiasis (P 0.011).

**Tabla 2**  
**Hallazgos CPRE**

Coledocolitiasis n=58 (%)	
Si	32 (55)
No	26 (45)
Hallazgos	
Dilatación vía biliar	7 (12)
Estenosis	12 (21)
Normal	7 (12)

Tabla 3  
 Predictores de Coledocolitiasis  
 Análisis Univariado

Variable	CPRE		P
	Coledocolitiasis	No Coledocolitiasis	
Glóbulos blancos	10 k/ul	9.62 k/ul	0.573
Hemoglobina	12.4 g/dl	12.7 g/dl	0.568
Plaquetas	332 k/ul	320 k/ul	0.790
Bilirrubina total	4.7 mg/dl	5.1 mg/dl	0.938
Bilirrubina directa	3.7 mg/dl	4.3 mg/dl	0.981
TGO (AST)	121 U/L	145 U/L	0.390
TGP (ALT)	168 U/L	190 U/L	0.894
GGT	467 U/L	377 U/L	0.116
FA	472 U/L	306 U/L	0.011
Colédoco	10.4 mm	10.9 mm	0.461

TGO: Transaminasa oxalacética, TGP: Transaminasa pirúvica,  
 GGT: Gammaglutamiltransferasa, FA: Fosfatasa alcalina

### Discusión De Resultados:

El USG transabdominal es el estudio de imagen más comúnmente utilizado para el diagnóstico de coledocolitiasis. El diagnóstico de coledocolitiasis muchas veces es difícil ya que la sensibilidad para su detección por USG tiene un rango del 20 – 80%, es operador dependiente y es influenciado por características clínicas del paciente (presencia de gas, sobrepeso y tamaño del lito). (5,6) En este estudio la presencia de coledocolitiasis por ultrasonido tuvo un valor predictivo positivo (VPP) del 55%.

Debido a la baja sensibilidad y especificidad del ultrasonido hepatobiliar para el diagnóstico de coledocolitiasis debemos recurrir a la suma de datos clínicos, laboratorios y hallazgos de imagen para determinar la probabilidad de cursar con obstrucción biliar que nos indiquen la necesidad de realizar un procedimiento terapéutico como la CPRE. Al ser un procedimiento invasivo el realizar CPRE puede tener una morbilidad de 5 – 19% (perforación, hemorragia, infección, pancreatitis) y mortalidad entre 0.5 – 2%, por lo que debe ser utilizada como una herramienta terapéutica más que diagnóstica.<sup>6</sup>

En este estudio la edad media de los pacientes fue de 40 años y el género que predominó fue el femenino en el 83%. Dentro de los hallazgos del ultrasonido reportados en el 78% hubo presencia de dilatación de la vía biliar y la media del colédoco fue de 10 mm. Dentro de los hallazgos reportados en CPRE el 55% tuvo coledocolitiasis y solo 12% (7 pacientes) fueron normales. El 88% de las CPRE tuvieron hallazgos patológicos, lo cual significa que el ultrasonido es una herramienta útil para tomar como indicación para realizar el procedimiento.

### Conclusiones:

El ultrasonido abdominal tuvo un valor predictivo positivo (VPP) del 55% para coledocolitiasis al realizar CPRE. La fosfatasa alcalina fue el único valor de laboratorio que tuvo correlación con el hallazgo de coledocolitiasis. En pacientes con duda diagnóstica se debe utilizar CPRM o EUS para predecir coledocolitiasis.

### Bibliografía:

1. Caddy GR, Tham TC. Gallstone disease: Symptoms, diagnosis and endoscopic management of common bile duct stones. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 1085-1101.
2. Williams EJ, Green J, Beckingham I, Parks R, Martin D, Lombard M. Guidelines on the management of common bile duct stones (CBDS). *Gut* 2008; 57: 1004-1021.
3. Maple JT, Ikenberry SO, Anderson MA, Appalaneni V, Decker GA, Early D, Evans JA, Fanelli RD, Fisher D, Fisher L, Fukami N, Hwang JH, Jain R, Jue T, Khan K, Krinsky ML, Malpas P, BenMenachem T, Sharaf RN, Dominitz JA. The role of endoscopy in the management of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 731-744.
4. Maple JT, Ben-Menachem T, Anderson MA, Appalaneni V, Banerjee S, Cash BD, Fisher L, Harrison ME, Fanelli RD, Fukami N, Ikenberry SO, Jain R, Khan K, Krinsky ML, Strohmeyer L, Dominitz JA. The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 1-9.
5. Rubin MI, Thosani NC, Tanikella R, Wolf DS, Fallon MB, Lukens FJ. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography for suspected choledocholithiasis: testing the current guidelines. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 744-749.
6. Magalhaes J, Rosa B, Cotter J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography for suspected choledocholithiasis: From guidelines to clinical practice. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 16; 7(2): 128-134.

## CORRELACIÓN ENDOSCÓPICO – HISTOLÓGICA DE LESIONES GASTROINTESTINALES EN PACIENTES VIH/SIDA

1Quevedo Alvarado, L. 2Dr. García Martínez, I 3 Rivera, G.

1. Residente de postgrado de Gastroenterología. 2. Encargado del postgrado Gastroenterología Hospital Roosevelt. 3. Gastroenteróloga, Hospital Roosevelt. Guatemala.

**Introducción:** El tracto gastrointestinal (GI) es un sitio importante de afección por el VIH, casi la mitad de todos los pacientes infectados presentan síntomas gastrointestinales, y casi todos los pacientes desarrollan complicaciones GI. A nivel mundial se estima que 35,3 millones de personas vivían con el VIH/SIDA en 2012. Los hallazgos de la patología del tracto digestivo superior requieren endoscopia digestiva alta más toma biopsia. Muchas enfermedades GI oportunistas han disminuido en frecuencia desde la introducción de la terapia antiretroviral eficaz. En Guatemala no existen estudios acerca de los hallazgos endoscópicos en esta población. **Objetivo:** Correlacionar los hallazgos endoscópicos con histología de las lesiones del tracto gastrointestinal de pacientes con VIH/SIDA. **Materiales y método:** Estudio descriptivo ambispectivo, se incluyeron pacientes de ambos sexos de 18 a 67 años, se identificaron los síntomas de origen gastrointestinal y se les practicó estudio endoscópico, al identificar alguna lesión se tomó biopsia y se correlacionaron los hallazgos histológicos con el diagnóstico endoscópico. **Resultados:** Desde enero de 2016 a enero 2017 se incluyeron 19 pacientes, la mayoría de sexo femenino (52.6%), la edad promedio fue de 42.6 años. El tiempo promedio de evolución del diagnóstico de VIH fue de 3.5 años. En los casos de síntomas del tracto GI superior, el 31.6% fue disfagia. La diarrea crónica fue el síntoma del tracto inferior más frecuente en el 26.3%. Se observó una correlación del 100% en todos los casos, excepto en los casos con diagnóstico de colon de aspecto normal por endoscopia. **Conclusiones:** La correlación de los hallazgos endoscópicos y la histología en general fue del 100%, aunque no se encontró ninguna lesión por citomegalovirus o herpes. En los casos de mucosa de colon de aspecto normal no se observó correlación con la histología.

**Palabras clave:** Endoscopia, VIH, SIDA, lesión gastrointestinal, Roosevelt, Guatemala.

### Introducción

A nivel mundial se estima que 35,3 millones de personas vivían con el VIH/SIDA en 2012, el 71 % de los cuales estaban en el África subsahariana. El esfuerzo para ampliar el acceso a la terapia antirretroviral de gran actividad ha alterado

radicalmente la historia natural de la enfermedad por VIH, dando como resultado reducción en la morbi-mortalidad, convirtiendo así la infección por el VIH de una enfermedad con elevada mortalidad a una enfermedad crónica con consecuencias.

Hasta en un 50% existe afección del tracto gastrointestinal asociado al VIH/SIDA. Los síntomas gastrointestinales, tales como la anorexia, pérdida de peso, disfagia, odinofagia, dolor abdominal y diarrea son comunes y por lo general no específicos en esta población. La endoscopia es la prueba diagnóstica de elección para la mayoría de las enfermedades gastrointestinales asociadas al VIH, además la endoscopia y la evaluación histopatológica pueden hacer diagnóstico en pacientes con síntomas inespecíficos.

Las lesiones esofágicas más comunes incluyen candidiasis, infecciones por citomegalovirus (CMV) y virus del herpes simple (VHS) así como ulceración idiopática. Por vía endoscópica, la candidiasis aparece como placas blancas o amarillas en la superficie mucosa, menos frecuente como eritema de la mucosa, en la histología se observan seudomembranas e infiltrados por neutrófilos, los hongos aparecen con formas de levadura y pseudohifas. El CMV se presenta típicamente con ulceración del esófago distal, que pueden ir desde pequeña, discreta, y superficial a extremadamente grande y profunda, de tal manera que el tejido de granulación podría ser lo único evidente. Las células infectadas por CMV aumentan su tamaño de 10-15 micras con inclusiones nucleares fuertemente eosinofílicas que están rodeadas por un halo claro y pequeñas inclusiones citoplasmáticas basófilas. Las biopsias de la base de la úlcera son más propensas a demostrar inclusiones características que normalmente se ven en las células del estroma y del endotelio.

La infección por VHS incluye ulceración que se observa redonda, múltiple, bien delimitada, uniforme y más pequeña que los causados por CMV. Las características histológicas son más evidentes en los bordes de la úlcera y no en la base; incluyen necrosis, inflamación aguda y crónica, infiltrado inflamatorio de neutrófilos e histiocitos cuya presencia debe conllevar a la búsqueda exhaustiva de los

cambios citopáticos virales. La úlcera idiopática asociada a VIH se caracteriza por ser grande e irregular en el tercio medio o distal con ningún agente etiológico identificable. Estas úlceras son típicamente asociadas a odinofagia severa y pérdida de peso. Endoscópicamente se asemejan a las úlceras inducidas por CMV, pero son más a menudo solitarias y profundas. Existe un infiltrado inflamatorio mixto no específico con eosinófilos prominentes y tejido de granulación.

Otras enfermedades esofágicas en pacientes infectados por el VIH incluyen la enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE) con esofagitis o estenosis péptica, esofagitis inducida por la terapia antiretroviral, el carcinoma, la tuberculosis, histoplasmosis, criptosporidiosis y sarcoma de Kaposi.

A pesar del polémico papel de la gastro-colonoscopía en la evaluación de la diarrea asociada al VIH se sugiere que en pacientes con recuento de CD4  $\leq 100/\text{mm}^3$  y estudio de heces no concluyente debe realizarse colonoscopia con biopsia de íleon terminal; en pacientes con CD4 de 100-200/ $\text{mm}^3$  la sigmoidoscopia flexible con toma de biopsia son suficientes ya que la infección por CMV es poco probable.

La diarrea es el síntoma más común en pacientes infectados por el VIH y afecta hasta al 90 % de los pacientes y se incrementa en frecuencia y gravedad conforme la función inmune se deteriora. Los agentes etiológicos más comunes incluyen a *Cryptosporidium*, micobacterias no tuberculosis, microsporidios, bacterias como *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* y *E. coli* y CMV.

Los criptosporidios son pequeños (2-5 micras), redondos y basófilos que aparecen en los bordes luminales de los enterocitos, de las glándulas submucosas y de los ductos; se ven rodeando las vellosidades atróficas con abscesos de las criptas y neutrófilos en la lámina propia. Tanto criptosporidios y microsporidios a menudo se pierden en las biopsias de rutina, ya que su aspecto sutil se aprecia mejor con el microscopio electrónico. La infección por *Isospora belli* es más común en pacientes infectados por el VIH en los países en desarrollo. *Giardia lamblia* es un protozoo flagelado que suele transmitirse por agua contaminada o fecal oral y es de causa diarrea aguda y crónica en todo el mundo, incluyendo a pacientes con VIH.

La infección directa por VIH ocasiona inflamación crónica, infección de las células enterocromafines y disfunción del enterocito. El complejo *Mycobacterium avium* también puede afectar el colon, causando diarrea, mala absorción, atrofia de la mucosa y un infiltrado histiocítico denso en la lámina propia. El aspecto endoscópico de la colitis en pacientes con VIH es muy variable, la evaluación del colon puede revelar: 1) mucosa normal 2) características propias de cada agente causal o 3) ulceración grave. El CMV es la causa viral más común de diarrea en la infección por VIH y puede afectar a cualquier parte del tracto gastrointestinal, este

puede aparecer como: 1) únicamente colitis con edema y hemorragia subepitelial, 2) colitis con ulceración, o 3) úlceras discretas o confluentes rodeadas de mucosa normal, se diagnostica mediante la identificación de los cuerpos de inclusión típicos. La serología y cultivos son innecesarios.

La colitis bacteriana puede ser el resultado de infección por *Salmonella*, *Shigella* y/o *Campylobacter*. Endoscópicamente se observa necrosis, abscesos, erosiones, úlceras y hemorragia focal. La histoplasmosis es la micosis más común en pacientes infectados con VIH; esta población es también más propensa a experimentar una infección diseminada.

La hemorragia gastrointestinal inferior en pacientes infectados por VIH es atribuida al sarcoma de Kaposi y al linfoma gastroduodenal. La endoscopia digestiva alta con biopsia facilita el diagnóstico de ambas entidades. Si la hemorragia es escasa está relacionada a CMV o sarcoma de Kaposi. El sangrado anorrectal puede ser secundario a condilomas, VHS, ulceración idiopática o linfoma no Hodgkin.

#### Objetivo

Correlacionar los hallazgos endoscópicos con histología de las lesiones del tracto gastrointestinal de pacientes con VIH/SIDA.

#### Materiales Y Método

Se realizó un estudio descriptivo ambispectivo en la unidad de Gastroenterología del Hospital Roosevelt durante el período de enero 2016 a enero 2017. Se incluyeron a pacientes de ambos sexos de 18 a 67 años ingresados en el encamamiento de Medicina Interna con el diagnóstico de infección por VIH o con SIDA. Se excluyeron a los pacientes que presentaron hemorragia activa. Los pacientes seleccionados manifestaron algún síntoma gastrointestinal por lo que se procedió a realizar estudio endoscópico, superior y/o inferior según la indicación, al identificar alguna lesión se procedió a la toma de biopsia, en los casos de diarrea crónica se tomó biopsia de duodeno y colon.

Los resultados de variables cualitativas se expresaron con medias en porcentaje, los hallazgos endoscópicos e histológicos se enlistaron por orden de frecuencia.

#### Resultados

Desde enero de 2016 a enero 2017 se incluyeron 20 pacientes, la mayoría de sexo femenino (55%), la edad promedio fue de 42.3 años. El tiempo promedio de evolución del diagnóstico de VIH fue de 3.5 años. En los casos de síntomas del tracto GI superior, el 31.6% fue disfagia. La diarrea crónica fue el síntoma más frecuente en el 26.3%. Las características generales de la población se muestran en la tabla 1.

Tabla 1.

<b>Características generales</b>	<b>n (%)</b>
Edad promedio en años +/- DE	42.6 (14.3)
Sexo	
Masculino	9 (47.3)
Femenino	10 (52.6)
Tiempo del diagnóstico de VIH en años +/- DE	3.5 (+/- 6)
Síntomas	
Disfagia	6 (31.6)
Dispepsia	4 (21)
Diarrea crónica	5 (26.3)
Historia de hematoquecia	2 (10.5)
Saciedad precoz	1 (5.3)
Vómitos	1 (5.3)

DE: Desviación estándar

Dentro de los hallazgos endoscópicos en pacientes con síntomas del tracto superior, predominó la candidiasis esofágica en el 30%, seguido de gastropatía atrófica en el 20%. De los 7 casos de pacientes con síntomas del tracto GI inferior, en el 50% se identificó mucosa de aspecto normal. En la tabla 2 se resumen los hallazgos endoscópicos e histológicos.

Tabla 2.

<b>Hallazgo endoscópico del tracto superior</b>	<b>n (%)</b>
Candidiasis esofágica	6 (31.5)
Gastropatía atrófica	5 (26.3)
Gastropatía eritematosa	1 (5.3)
Estenosis tercio medio esófago	1 (5.3)
Esofagitis	1 (5.3)
<b>Hallazgo endoscópico del tracto inferior</b>	
Mucosa de aspecto normal	3 (60)
Úlceras colon ascendente	1 (14.3)
Lesión exofítica sigmoides	1 (14.3)
Pólipo sésil	1 (14.3)
Divertículos colon descendente	1 (14.3)
<b>Hallazgo histológico</b>	
Candidiasis esofágica	De los 6 casos
Infiltrado neutrófilo, pseudohifas	100%
Gastropatía atrófica	De los 5 casos
Gastritis crónica folicular, <i>H pylori</i> +	80%
Gastritis crónica, actividad leve. Metaplasia intestinal incompleta	20%
Gastropatía eritematosa	Del único caso
Gastritis crónica folicular, <i>H pylori</i> +	100%
Estenosis péptica tercio medio esófago	Del único caso
Esofagitis crónica, no micro-organismo, no malignidad	100%
Esofagitis	Del único caso
Infiltrado linfocítico, no displasia	100%
Mucosa de aspecto normal	De los 3 casos
Colitis crónica inespecífica	0%
Úlceras colon ascendente a D/C origen amebiano	Del único caso
Colitis crónica, infiltrado eosinofílico	100%
Lesión exofítica sigmoides	Del único caso
Adenocarcinoma bien diferenciado	100%
Pólipo hiperplásico	Del único caso
Pólipo hiperplásico, negativo para malignidad	100%
Divertículos colon descendente, no se tomó biopsia	N/A

N/A No aplica

### Discusión De Resultados

La endoscopia es la prueba diagnóstica de elección para la mayoría de las enfermedades gastrointestinales asociadas al VIH, además la endoscopia y la evaluación histopatológica pueden hacer diagnóstico en pacientes con síntomas inespecíficos. En el presente estudio se observó correlación de hasta el 100% en algunas de las patologías más frecuentes en pacientes con VIH como la candidiasis esofágica. En el caso de estenosis esofágica no se determinó la presencia de algún agente causal, así como en el caso de ulcera en tercio medio.

Los pacientes con VIH pueden presentar las mismas afecciones que pacientes no inmunosupresos, es por eso que encontrar eritema y erosiones en el esófago durante la endoscopia puede corresponder a esofagitis por ERGE. Sucede algo similar en los pacientes con dispepsia, se menciona que muchas enfermedades GI oportunistas han disminuido en frecuencia desde la introducción de la terapia antiretroviral eficaz, pero la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) y la ERGE han aumentado en frecuencia. En el presente estudio se demostró que en el 80% de los casos de dispepsia había infección por *H. pylori*.

De los 5 pacientes con diarrea crónica, en el 60% se encontró mucosa de aspecto normal, de estos casos, solo en uno se identificó un infiltrado eosinofílico sugestivo de infección parasitaria, el resto de casos se reportó como colitis crónica inespecífica. De los casos de diarrea crónica, uno se correlacionó con neoplasia. De los pacientes con hematoquecia, uno fue atribuido a enfermedad hemorroidal interna y el otro caso a un pólipo hiperplásico.

Se ha descrito que la infección directa por VIH ocasiona inflamación crónica, el aspecto endoscópico de la colitis en pacientes con VIH es muy variable, la evaluación del colon puede revelar: 1) mucosa normal 2) características propias de cada agente causal o 3) ulceración grave. En el presente estudio, las endoscopias fueron realizadas por gastroenterólogos experimentados por lo que este factor influyó en los resultados.

Dentro de las limitantes del estudio, el diagnóstico histológico es operador dependiente, esto se reflejó en los casos de colitis crónica inespecífica con mucosa de aspecto normal en la colonoscopia.

### Conclusiones:

La correlación de los hallazgos endoscópicos y la histología fue del 100% para los casos de candidiasis esofágica, gastropatía atrófica y folicular, estenosis péptica de esófago, esofagitis, colitis amebiana, adenocarcinoma de colon y pólipo hiperplásico en colon. En los casos de mucosa de colon de aspecto normal no se observó correlación con la histología.

### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. K. N. Suh, T. Anekthananon, and P. R. Mariuz, "Gastrointestinal histoplasmosis in patients with AIDS: case report and review," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 32, no. 3, pp. 483–491, 2001.
  2. C. J. Kahi, L. J. Wheat, S. D. Allen, and G. A. Sarosi, "Gastrointestinal histoplasmosis," *American Journal of Gastroenterology*, vol. 100, no. 1, pp. 220–231, 2005.
  3. P. Pellecchia and L. J. Brandt, "Intestinal abnormalities in AIDS," in *Gastroenterological Endoscopy*, M. Classen, G. N. J. Tytgat, and C. J. Lightdale, Eds., pp. 753–765, Thieme, Stuttgart, Germany, 2nd edition, 2010.
- Yohei Hamada, Naoyoshi Nagata et al. Impact of HIV Infection on Colorectal
4. Tumors: A Prospective Colonoscopic Study of Asian Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 65:312–31.
  5. Henry Namme Luma et al. Anorectal pathology amongst HIV infected patients attending the Douala General Hospital: a cross-sectional study. *International Journal of STD & AIDS* 2016.
  6. Feriyl Bhajjee, Charu Subramony, Shou-Jiang Tang, and Dominique J. Pepper. Human Immunodeficiency Virus-Associated Gastrointestinal Disease: Common Endoscopic Biopsy Diagnoses. *Pathology Research International Volume* 2011.

## EVALUACIÓN DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CIRROSIS HEPÁTICA CONSULTA EXTERNA, UNIDAD DE GASTROENTEROLOGÍA, HOSPITAL ROOSEVELT.

<sup>1</sup>Martínez, L. <sup>2</sup>García, I. <sup>2</sup>Rivera, G. <sup>3</sup>Choco, A.

<sup>1</sup>Residente 1r. Año, Unidad de Gastroenterología, <sup>2</sup> Coordinador Docente maestría gastroenterología y endoscopia diagnóstica, <sup>2</sup> Médico Jefe de la Unidad de Gastroenterología, <sup>3</sup> Asesor Estadístico Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Roosevelt.

### Resumen:

**Introducción:** La encefalopatía hepática mínima (EHM) es una condición en la que los pacientes cirróticos sufren una serie de alteraciones neuropsicológicas que afectan su calidad de vida y capacidad para desarrollar tareas cotidianas. La prueba de Stroop, que evalúa la flexibilidad cognitiva, psicomotora y velocidad, se ha validado para el diagnóstico EHM aunque no se considera el Gold Standard. De igual forma el test de Reitan ha dejado en evidencia su capacidad de determinar deterioro cognitivo en los pacientes con diferentes comorbilidades y en estudios anteriores se ha logrado utilizar como método de evaluación del paciente con encefalopatía hepática Mínima.

**Objetivos:** Como punto primario, identificar encefalopatía hepática mínima de pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática que asisten a la consulta externa de la unidad de gastroenterología del hospital Roosevelt en los meses de abril y mayo del año 2017. Como punto secundario; a. Determinar la capacidad predictiva del Test de Reitan en el diagnóstico EHM. b. Correlacionar el puntaje obtenido en el test de Stroop con el test psicométrico de Reitan. c. Caracterizar a los pacientes con cirrosis y EHM.

**Metodología:** Estudio Prospectivo, descriptivo transversal. Muestreo Probabilístico para Universo conocido. Análisis de datos resumen de frecuencias absolutas y relativas. Para relacionar variables cuantitativas se usó el coeficiente de correlación de Spearman.

**Resultados:** Se incluyeron 38 pacientes que fueron evaluados y se les aplicó la prueba Stroop y Reitan, de forma presencial y cronometrada. Se determinó

la presencia de EHM según prueba de Stroop en el 24.3% (9) de los pacientes. La cual no correlaciona con la prueba de Reitan ya que el valor fue de 48.6% (18) pacientes, se encontró un coeficiente de correlación para las variables de PC'-PC de  $-0.367$  para una significancia estadística de 0.025. la presencia de EHM según edad para el test de Stroop fue mayor en la rango de edad de 56-65 años con un porcentaje de 28.65%(4). Según escala de Child Pugh la presencia de EHM según Stroop se correlaciona con la severidad de la cirrosis con una significación de 0.055 acercándose al valor estadístico de 0.05. según etiología de la cirrosis no se encontró correlación con la presencia de EHM con una P 0.704. se encontró que los niveles de amonio se relacionan de forma lineal con el tiempo de realización de la prueba.

**Conclusion:** No se encontró correlación entre el test de Stroop y el test de Reitan considerando el test de Reitan más sensible para identificar la presencia de EHM. Se encontró que el test de Reitan tanto como el test de Stroop son capaces de detectar (EHM). Existe correlación con el tiempo de realización del test y los niveles de amonio con una P de 0.025.

### Abstract:

**Introduction:** Minimal hepatic encephalopathy (MHE) is a condition in which cirrhotic patients suffer from a series of neuropsychological alterations that affect their quality of life and ability to perform daily tasks. The Stroop test, which evaluates the cognitive, psychomotor and velocity flexibility, has been validated for the diagnosis of MHE, although it is not considered Gold Standard. Similarly, the Reitan test has revealed its ability to determine cognitive impairment in patients with different comorbidities and in previous studies has

been used as a method of evaluation of patients with minimal hepatic encephalopathy.

**Objectives:** As a primary point, to identify minimal hepatic encephalopathy in patients diagnosed with liver cirrhosis who attend the outpatient department of the gastroenterology unit of the Roosevelt Hospital in April and May of 2017. As a secondary point, A. to determine the predictive capacity of the Reitan test in the MHE diagnosis. B. Correlate the score obtained in the Stroop test with the Reitan psychometric test. C. To characterize patients with cirrhosis and MHE.

**Methodology:** Prospective, descriptive study. Probabilistic Sampling for known Universe. Analysis of abstract data of absolute and relative frequencies. Spearman's correlation coefficient was used to relate quantitative variables.

**Results:** We included 38 patients who were evaluated and the Stroop and Reitan tests were applied, in person and in a timed manner. The presence of MHE according to the Stroop test was determined in 24.3% (9) of the patients. A correlation coefficient for the PC'-PC variables of  $-0.367$  was found for a statistical significance of 0.025, which did not correlate with the Reitan test because the value was 48.6% (18) patients. The presence of MHE according to age for the Stroop test was higher in the age range of 56-65 years with a percentage of 28.65% (4). According to Child Pugh scale the presence of EHM according to Stroop correlates with the severity of cirrhosis with a significance of 0.055 approaching the statistical value of 0.05. According to the etiology of cirrhosis no correlation was found with the presence of MHD with a P 0.704. It was found that the ammonium levels are linearly related to the time of the test. **CONCLUSION:** No correlation was found between the Stroop test and the Reitan test considering the most sensitive Reitan test to identify the presence of MH. It was found that the Reitan test as much as the Stroop test are able to detect (EHM). There is correlation with the test time and the ammonium levels with a P of 0.025.

**Palabras Claves:** Encefalopatía Hepática Mínima (EHM), Test de Reitan, Test de Stroop, Niveles de Amonio, cirrosis Hepática, deterioro cognitivo.

#### Introducción

La encefalopatía hepática mínima (EHM) es responsable de déficit cognitivo y tiene un impacto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes, esencialmente

con diagnóstico de cirrosis. La imposibilidad para detectar de manera clínica las alteraciones neuropsicológicas, alienta al clínico para la utilización de pruebas psicométricas, las cuales constituyen la base del cribado y el diagnóstico.<sup>1</sup> La EHM modifica el pronóstico de la enfermedad. La detección oportuna permite intervenir el riesgo de desarrollar encefalopatía hepática clínica (EH) en los pacientes con cirrosis, lo cual se ha relacionado con una menor supervivencia.<sup>2</sup> El desarrollo de encefalopatía hepática (EH) condiciona un mal pronóstico a la enfermedad, de forma que se estima que la supervivencia se sitúa en torno al 25% a los 3 años de sufrir un episodio de EH clínica.<sup>3</sup> Un reconocimiento precoz de alteraciones neuropsicológicas que puedan predecir el desarrollo de esta complicación sería fundamental en el manejo del paciente cirrótico, para ello, es muy importante tener presente y buscar la presencia de EHM.<sup>4</sup> Se han utilizado numerosos criterios diagnósticos para definir la presencia de EHM, desde la utilización aislada del test de conexión numérica el test de Reitan, hasta el empleo de complejas baterías de pruebas psicométricas. Según el último consenso mundial sobre encefalopatía hepática, se acepta que la utilización conjunta de más de dos pruebas psicométricas o la combinación de pruebas psicométricas con pruebas neurofisiológicas permiten confirmar o descartar la presencia de EHM. Hoy en día se conoce que la prevalencia de EHM oscila entre 25 y 33% de los pacientes cirróticos compensados, este dato determinado a través de pruebas psicométricas combinadas.

Los factores que predisponen para la aparición de encefalopatía hepática son la disfunción hepática y el desarrollo de comunicaciones porto-sistémicas. En ambos tipos de situaciones el amonio es el principal responsable del desarrollo del cuadro clínico, en un caso por evitar el paso hepático y en el segundo por la incapacidad del hígado de detoxificarlo.<sup>5</sup> El diagnóstico de encefalopatía hepática Mínima (EHM) es complicado en instituciones públicas como lo es el Hospital Roosevelt por la falta de herramientas convenientes, fiables, rápidas y prácticas adecuadas para su uso en la práctica diaria.<sup>5</sup> Por lo tanto, a pesar de ser conscientes del impacto negativo de la EHM en la calidad de vida, la capacidad de conducción y la progresión general a encefalopatía hepática manifiesta, la mayoría de los médicos no son capaces de detectarla.<sup>4</sup>

La prueba de Stroop, que evalúa la flexibilidad cognitiva y psicomotora Velocidad, se ha utilizado para diagnosticar EHM aunque no está validada como el Gold standard. <sup>6</sup> De igual forma el test de Reitan ha dejado en evidencia su capacidad de determinar deterioro cognitivo en los pacientes con diferentes comorbilidades y en estudios anteriores se ha logrado utilizar como método de evaluación del paciente con encefalopatía hepática Mínima. <sup>6</sup> Con la presente investigación buscamos evaluar la EHM a través de estas dos pruebas y si el uso concomitante puede potenciar su sensibilidad en la detección temprana y oportuna de la Encefalopatía Hepática.

#### Objetivo

Primario: Identificar encefalopatía hepática mínima de pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática que asisten a la consulta externa de la unidad de gastroenterología del hospital Roosevelt en los meses de abril y mayo del año 2017.

Secundarios: Determinar la capacidad predictiva del Stroop Test en el diagnóstico EHM, Correlacionar el puntaje obtenido en el test de Stroop con el test psicométrico del Reitan y Caracterizar a los pacientes con cirrosis y EHM.

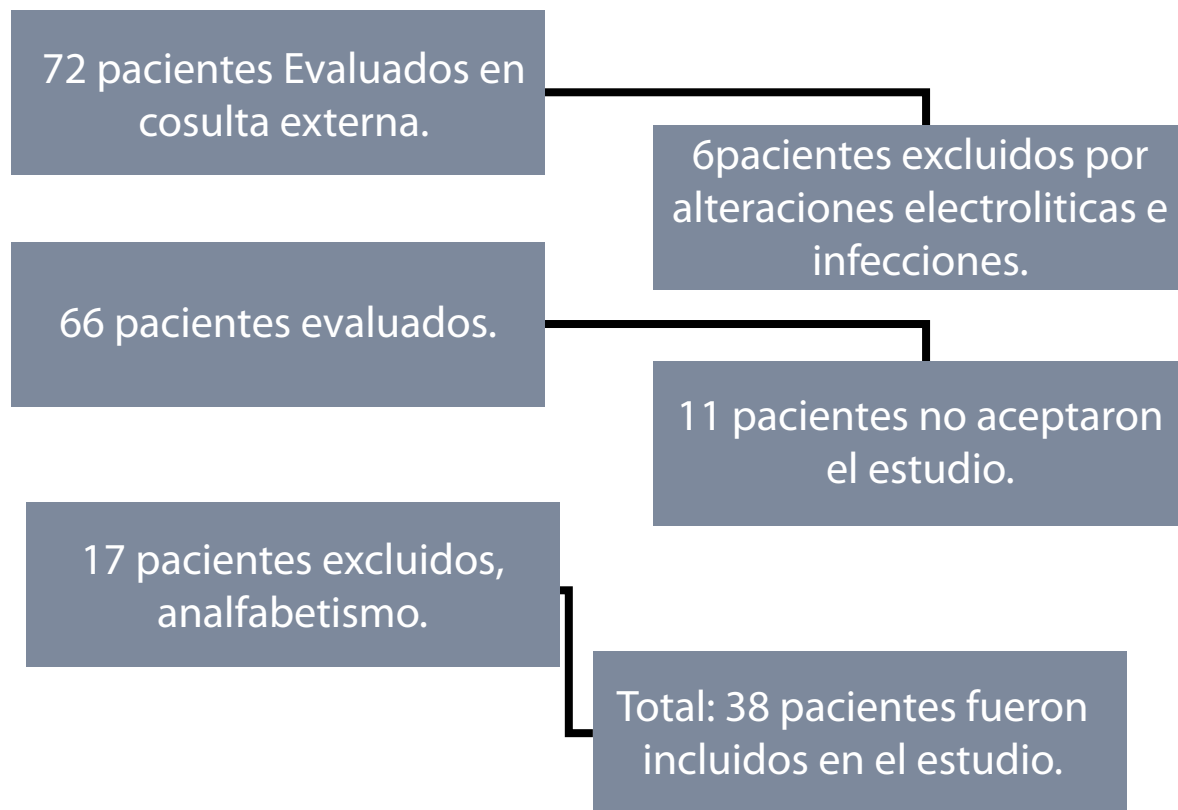
#### Metodología

Tipo de Estudio: Estudio Prospectivo, descriptivo transversal.

Muestreo y Muestra: Muestreo Probabilístico para Universo conocido; pacientes con Diagnóstico de cirrosis Child Pugh A, B y C, que asistan a la unidad de gastroenterología en el mes de abril y mayo del año 2017.

Análisis de datos: resumen de frecuencias absolutas y relativas. Para relacionar variables cuantitativas se usó el coeficiente de correlación de Spearman.

Para asociar variables cualitativas e usaron las tablas de contingencia con la prueba de significancia de Ji cuadrado y el coeficiente de contingencia como estimador puntual del tamaño del efecto.



**Criterios Inclusión**  
> 18 años

cirrosis hepática  
pacientes de consulta externa

**Criterios de Exclusión**

pacientes con Encefalopatía Manifiesta  
pacientes con demencia o enfermedad neuropsiquiátrica de

base

pacientes infectados

Daltonismo

comorbilidades asociadas (HGIS, Alteraciones electrolíticas)

Analfabetas

## Análisis Estadístico

## Resultados

Se incluyeron 72 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática, evaluados en la consulta externa de la unidad de gastroenterología del hospital Roosevelt en Guatemala, en los meses de abril y mayo del año 2017. Todos los pacientes incluidos fueron mayores a 18 años, de los mismos se excluyeron 6 pacientes por infecciones documentadas o alteraciones metabólicas y electrolíticas. Del total de 66 pacientes se excluyeron 17 pacientes por analfabetismo y 11 pacientes no aceptaron entrar al estudio por diferentes motivos. Para un total de 38 pacientes que fueron evaluados y a quienes de forma manual con papel y lápiz se les aplicó la prueba Stroop y de Reitan, de forma presencial y cronometrada. En cuanto a las variables de base de los pacientes el sexo fue similar para ambos grupos 48%femenino y 51.4% masculino, la edad de mayor frecuencia estuvo entre los 46-65 años, se evaluó correlación

para las variables de PC'-PC encontrando un coeficiente de correlación con EHM de  $-.367$  para una significancia estadística de 0.025. la presencia de EHM según edad para el test de Stroop fue mayor en la rango de edad de 56-65 años con un porcentaje de 28.65(4). Según escala de Child Pugh para un total de 9 pacientes con presencia de EHM, según test de Stroop 6 pacientes fueron clasificados como Child Pugh B con una significación de 0.055 acercándose al valor estadístico de 0.05. según etiología de la cirrosis no se encontró correlación con la presencia de EHM con una P 0.704, para un 24.3% (9) de casos positivos, en cada grupo la razón de verosimilitud no es confiable necesitando un número mayor de casos ya la población en el estudio fue pequeña para alcanzar significancia estadística. No se encontró correlación entre el test de Stroop y el test de Reitan considerando el test de Reitan alcanzando una sensibilidad del 100%, pero especificidad baja del 14.29%, alcanzando su mayor utilidad como valor predictivo negativo (100%).

Características De Base De Los Pacientes Por Grupos Según Presencia De Ehm Y No Presencia De Ehm, Según Stroop Test Y Según Test De Reitan

	No	EHM según Stroop		Valor p	EHM según Reitan		Valor p
		Sí	No		Sí	No	
Sexo	Femenino	13 (72.2%)	5	0.634	2 (11.1%)	16 (88.9%)	0.954
	Masculino	15	4		2 (10.5%)	17 (89.5%)	
Edad en rangos	15 a 25 años	1 (50.0%)	1 (50.0%)	0.701	0 (0.0%)	2 (100.0%)	.009
	26 a 35 años	2 (100%)	0 (0.00%)		1 (50%)	1 (50%)	
	36 a 45 años	1 (50.0%)	1 (50.0%)		1 (50.0%)	1 (50.0%)	
	46 a 55 años	9 (75.05)	3 (25.0%)		1 (8.3%)	11 (91.7%)	
	56 a 65 años	10 (71.4%)	4 (28.6%)		0 (0.0%)	14 (100.0%)	
	66 a 75 años	4 (100.0%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)	4 (100.0%)	
	76 a 85 años	1 (100.0%)	0 (0.0%)		1 (100.0%)	0 (0.0%)	
Escolaridad	1ro.Basico	1 (100.0%)	0 (0.0%)	.073	0 (0.0%)	1 (100.0%)	.487
	1ro.Primaria	3 (50.0%)	3 (50.0%)		0 (0.0%)	6 (100.0%)	
	2do.Basico	3 (100.0%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)	3 (100.0%)	
	2do.Primaria	2 (66.7%)	1 (33.3%)		0 (0.0%)	3 (100.0%)	
	3ro.Basico	0 (0.0%)	3 (100.0%)		0.0%	100.0%	
	3ro.Primaria	2 (100.0%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)	3 (100.0%)	
	4to.Primaria	2 (100.0%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)	2 (100.0%)	
	5to.Primaria	1 (100.0%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)	2 (100.0%)	
	6to.Primaria	7 (87.5%)	1 (12.5%)		0 (0.0%)	1 (100.0%)	
	Diversificado	7 (87.5%)	1 (12.5%)		1 (12.5%)	7 (87.5%)	
Child Pugh	A	16 (94.1%)	1 (5.9%)	.055	3 (17.6%)	14 (82.4%)	.428
	B	9 (60.0%)	6 (40.0%)		1 (6.66%)	14 (93.33%)	
	C	3 (60.0%)	2 (40.0%)		0 (0.0%)	5 (100.0%)	
Etiología de la cirrosis	Alcohólica	14 (77.8%)	4 (22.2%)	.704	2 (11.1%)	16 (88.9%)	.400
	Autoinmune	2 (100.0%)	0 (0.0%)		1 (50.0%)	1 (50.0%)	
	Idiopática	7 (70.0%)	3 (30.0%)		1 (10.0%)	9 (90.0%)	
	NASH	3 (60.0%)	2 (40.0%)		0 (0.0%)	5 (100.0%)	
	VHC	2 (100.0%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)	2 (100.0%)	

Tabla No1. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio.

Test de Reitan	valor	lim. Inferior	lim. Superior
Sensibilidad (%)	100	94.44	100
Especificidad (%)	14.29	0	29.03
Valor predictivo + (%)	27.27	10.56	43.98
Valor predictivo - (%)	100	87.5	100
Prevalencia (%)	24.32	9.15	39.5

Figura No.2. sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo del test de Reitan comparado con el test validado de Stroop.

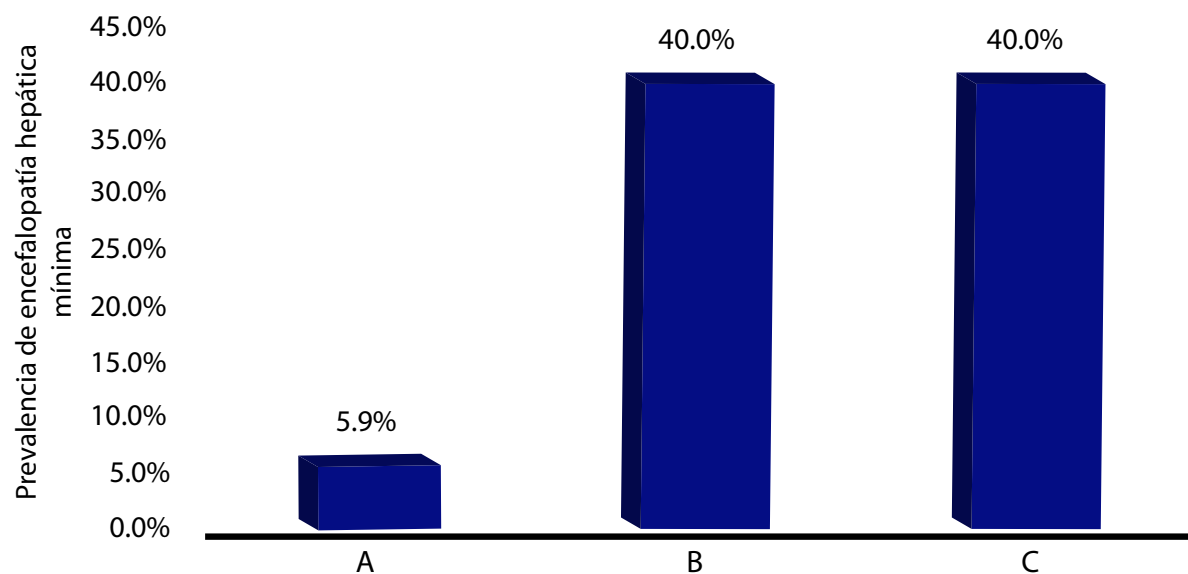


Figura No.3. Prevalencia de Encefalopatía Hepática Mínima según Stroop Test y grado de cirrosis según Child-Pugh.

### Conclusiones

Se encontró que el test de Reitan tanto como el Stroop test son capaces de detectar (EHM). determinamos la presencia de encefalopatía hepática Mínima en el 24.3% de los pacientes incluidos en el estudio según Stroop test. Se considera que el test de Reitan es una estrategia de punto de atención con o sin pruebas cognitivas, que podría ser utilizada como prueba de cribado antes de la clínica, como aumento de las tasas de prueba con una simple y corta aplicación de prueba papel y lápiz para posterior diagnóstico preciso, ya que el test de Reitan alcanza una sensibilidad alta con un valor predictivo negativo del 100% y siendo una prueba corta, de fácil aplicación y bajo costo. Aunque no hay correlación entre el resultado del test de Stroop y los niveles de amonio, si existe correlación con el tiempo de realización del test con una P de 0.025, es decir a mayores niveles de amonio mayor es el tiempo de realización de la prueba, sin que este modifique el resultado final. No se logró determinar si la presencia de EHM está en relación a la etiología de la cirrosis por el número pequeño de pacientes del estudio, pero si documentamos que se relaciona de forma lineal con el grado de cirrosis según la escala de Child Pugh con una P 0.055, como esta ya definido en la literatura.

### Bibliografía

1. Laura M Stinton MD MSc, Saumya Jayakumar MD. Minimal hepatic encephalopathy. J Gastroenterol Vol 27 No 10 October 2013.
2. Aldo Torre-Delgado. Encefalopatía hepática. Rev Gastroenterol Mex, Vol. 76, Supl. 1, 2011.
3. Jover M, Hoyas E, Grande L, Romero-Gómez M. Encefalopatía hepática mínima. Rev Gastroenterol Mex, Vol. 74, Núm. 1, 2009.
4. Bajaj JS, Hafeezullah M, Hoffmann RG, Saeian K. Minimal hepatic encephalopathy: a vehicle for accidents and traffic violations. Am J Gastroenterol 2007;102:1903-9.
5. Lauridsen MM, Thiele M, Kimer N, et al. The continuous reaction times method for diagnosing, grading, and monitoring minimal/ covert hepatic encephalopathy. Metab Brain Dis 2013; 28:231-234.
6. Jasmohan S. Bajaj & Cols. Validation of EncephalApp, Smartphone-Based Stroop Test, for the Diagnosis of Covert Hepatic Encephalopathy. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2015;13:1828-1835.

## CASOS INTERESANTES

### INFECCIÓN POR ANGYOSTRONGYLUS COSTARRICENSIS

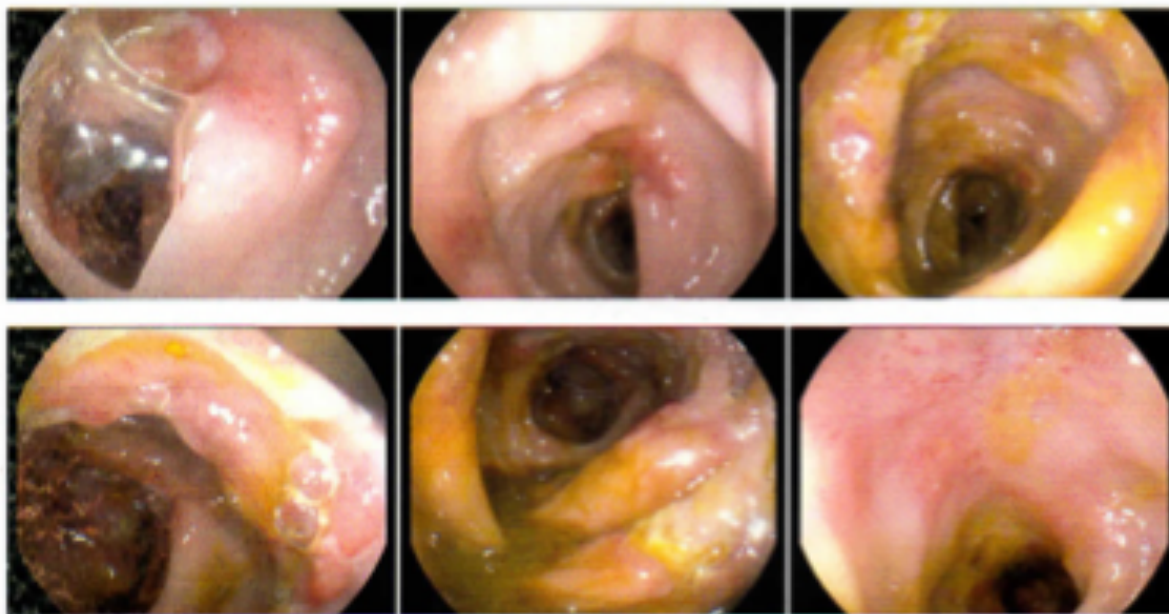
<sup>1</sup>Aguilar Paiz, L. <sup>2</sup>Martini, M.

<sup>1</sup>Miembro de la Asoc. Guatemalteca de Gastroenterología.

<sup>2</sup>Colo-proctólogo.

Paciente masculino, 60 años de edad, ingresado con historia de fiebre, dolor abdominal y diarrea de un mes de evolución, había sido visto por otros médicos efectuando colonoscopia, describiendo en biopsias colitis aguda y crónica, presentando áreas de ulceraciones extensas, recibiendo tratamiento con quinolonas por dos semanas. Por la persistencia de los síntomas decidió consultar, demostrando en los laboratorios: leucocitosis en 20,000 a expensas 44% de Eosinófilos, considerando este dato pivote para pensar en infección parasitaria. Se inició tratamiento con Albendazol a dosis plenas, se recibió además antígeno

de Clostridium positivo para lo cual recibió Vancomicina. Se le hizo control de colonoscopia; demostrando colitis severa con afección del íleon, las biopsias de íleon y colon demostraron Infiltrado inflamatorio eosinofílico con estado larvario y parasitario de *Angyostrongylus Costaricensis*, así como huevecillos intravasculares. Se le indicó tratamiento de Albendazole por 14 días, encontrándose en la actualidad asintomático. Se anexan imágenes de la colonoscopia y de las biopsias.

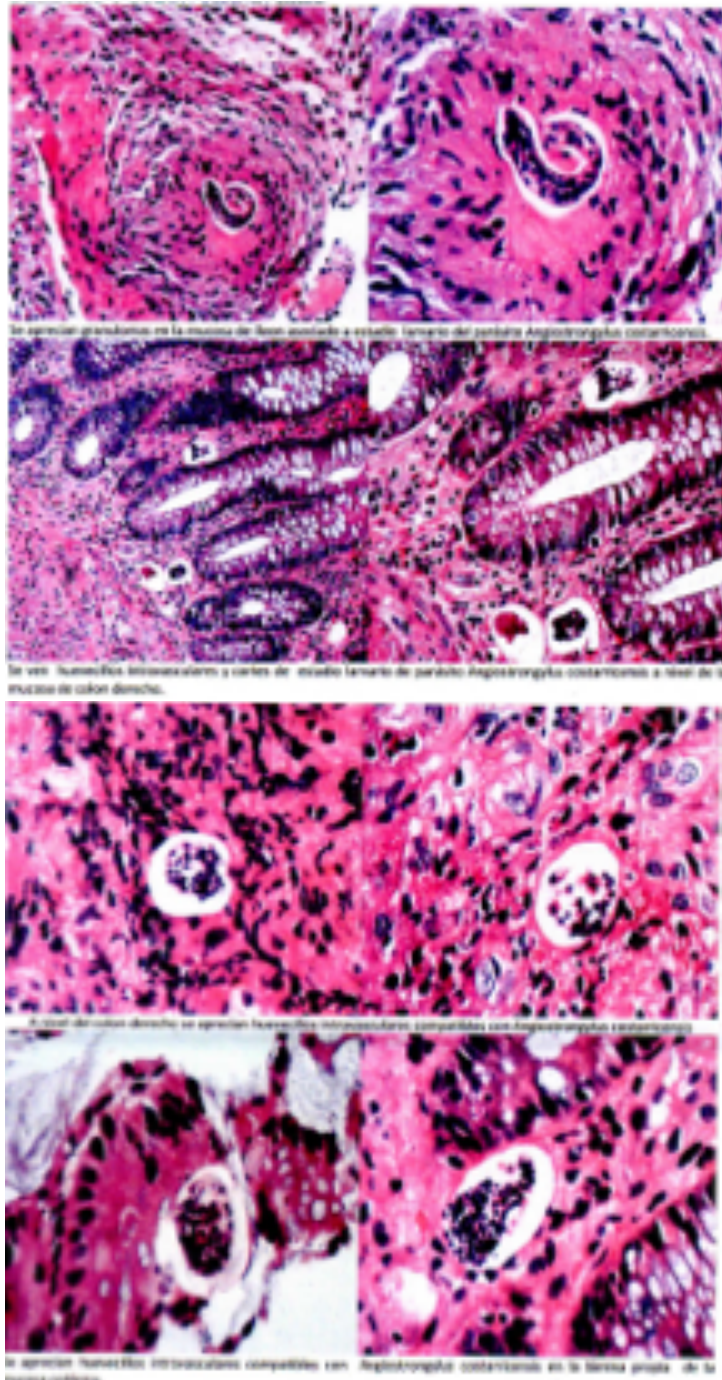


Ileitis y Pancolitis con edema, mucosa friable. Lesiones ulcerativas en diferentes fases de cicatrización. Se toman biopsias.

Estudio Anatómo-Patológico.

Dr. Orlando Rodas Pernillo

Patología clínica.



Se aprecian granulomas en la mucosa de íleon asociado a estadio larvario del parásito *angiostrongylus costarricensis*. Se ven huevecillos intravasculares y cortes de estadio larvario de *A. Costarricensis* a nivel de colon derecho.

## COLITIS ULCEROSA AMEBIANA

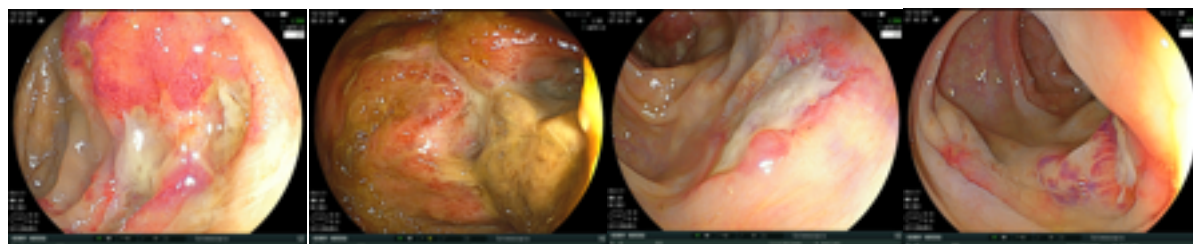
Dr. Byron Lewin Anzueto.

Miembro de la Asoc. Guatemalteca de Gastroenterología.

Paciente de 45 años, consulta por dolor abdominal, distensión abdominal y flatulencia.

Tratado previamente como SINDROME DE COLON IRRITABLE, posteriormente inició con fiebre y le fué prescrito

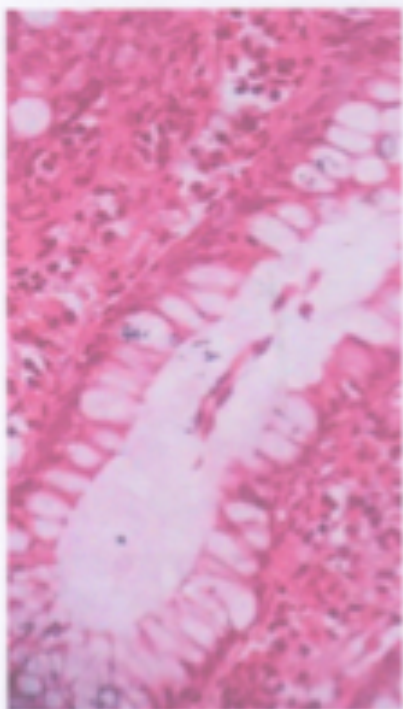
ciprofloxacina. Por Tomografía abdominal se observaron imágenes hiperecoicas en hígado y masa en ciego. Lo refieren para estudio de colonoscopia diagnóstica.



Estudio Anatómo- Patológico

Dr. Julio Monterroso.

Patología Médica



Las Secciones Histológicas De Colon Muestran Mucosa Con Erosión Y Depósito De Fibrina Y Presencia De Histiocitos Fagocitando Glóbulos Rojos (Amibas), La Lámina Propia Con Infiltrado Inflamatorio Compuesto Por Neutrófilos, Las Criptas, Algunas Rotas, Las Glándulas Con Depleción Parcial De Mucina Y Cambios Regenerativos Epiteliales Caracterizados Por Núcleos Cilíndricos Hiperocrómicos Con Nucléolo Inconspicuo.

# Ezolium

Único IBP de liberación inmediata

- Ezolium único esomeprazol con NaHCO<sub>3</sub> que **no requiere cubierta entérica.**
- Ezolium garantiza una rápida absorción e **inicio de acción.**
- Ezolium su toma no se asocia a la **ingesta de alimentos.**

Ezolium  
es  
diferente.



SOLUCIÓN TERAPÉUTICA



Salud Digestiva

PROCAPS<sup>®</sup>

Lo soñamos, lo hacemos