DIAGNOSTICO PRECOZ DEL CANCER DE ESOFAGO Y SU RELACION CON EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.- SOLCA GUAYAQUIL – 2004.

Autor: Dr. César Antonio García Cornejo.

Especialidad: Cirugía Oncológica.

Hospital Sede: Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo”

Colaboradores: Dr. Mario Leone Pignataro (Director Técnico-ION SOLCA)
Dr. Francisco Mendoza (Jefe del Departamento de Gastroenterología)
Dr. Ernesto Paladines. (Médico tratante de Gastroenterología)
Dr. Daniel Gallegos González (Profesor de Postgrado-Universidad de Guayaquil)
Dra. Lucila Bravo (Profesora de Postgrado-Universidad de Guayaquil)
Ing. Víctor Malucín Medina.

RESUMEN:

El tratamiento del cáncer ha ido evolucionando, y, hoy en día, la planificación multidisciplinaria de la terapéutica se ha convertido en una práctica habitual en todo el mundo, incluso en aquellos pacientes con enfermedad en estadío inicial. (1)

El cáncer ha dejado de ser una enfermedad inevitablemente mortal gracias al desarrollo de la ciencia médica, si bien es cierto sigue generando numerosos temores; empero con un diagnóstico precoz se puede lograr la curación. Podemos asegurar que hay pocas formas de muerte tan miserable y humillante como la generada por la obstrucción esofágica, la resección y la reconstrucción de este órgano. (9)

El pronóstico de los pacientes se supedita al diagnóstico precoz lo que exige el reconocimiento de las manifestaciones clínicas de la enfermedad y la identificación de la población de riesgo. La forma de presentación clínica, la evolución y el pronóstico son similares para el adenocarcinoma y el cáncer escamoso de esófago sin embargo, los factores de riesgo implicados en el desarrollo de uno u otro y las entidades preneoplásicas no coinciden, por ello, analizaremos mas adelante estas situaciones en los dos tipos de cáncer de esófago por separado. (2)

La supervivencia de cinco años se alcanza por ejemplo en alrededor del 90% de pacientes en China, gracias al diagnóstico precoz por métodos citológicos rutinarios. (7)

En pacientes asintomáticos esofágicos, en pacientes que acuden a control endoscópico alto por otra patología y más aún, en aquellos que tienen factores de riesgos importantes trataremos de realizar un diagnóstico precoz del cáncer de esófago, utilizando la misma endoscopía digestiva alta que se está llevando para el control, realizando cepillados esofágicos, colocando la muestra en láminas porta objetos e introducidos en alcohol al 90% para su

fijación y luego de rotularlos se los envía a estudio citológico. De igual manera trataremos de establecer la relación existente o no del carcinoma epidermoide del esófago con el virus del papiloma humano utilizando solución de ácido acético al 5% y las zonas acetoblancas serán biopsiadas y enviadas a estudio histopatológico, teniéndose en consideración como posibles residencias del Virus del Papiloma Humano.

CAPITULO I

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El problema radica en la carencia de un método de diagnóstico para la detección precoz del cáncer de esófago en pacientes asintomáticos y la relación de este con el papiloma virus humano, el cual en otros estudios ha sido reportado consistentemente. (7)

Usualmente llegan a nuestro Instituto pacientes con síntomas de cáncer de esófago, (odinofagia, disfagia, disnea, tos) los mismos que se presentan en estadío avanzados en donde el único tratamiento que se les puede ofrecer usualmente es el paliativo.

En nuestro medio, la incidencia del cáncer de esófago no es tan alta siendo la tasa estandarizada en pacientes residentes en Guayaquil del 3.3 por 100.000 habitantes. (8)

En otros países como Sudáfrica, Japón, china, en donde la incidencia es mayor se ha desarrollado un método sencillo que lo explicaremos luego detalladamente. (7).

Nosotros proponemos realizar este estudio utilizando la misma endoscopía en los pacientes a quienes se está haciendo estudio digestivo alto por una patología diferente al cáncer de esófago. Y antes de sacar el endoscopio estando aún en el esófago instilación de 20 cc. de ácido acético al 5%, para inmediatamente proceder al cepillado del esófago cuya muestra será aplicada en uno o dos láminas porta-objetos dependiendo de la porción del esófago muestreado y estas placas se la sumergirá en un frasco de 100 cc. de alcohol médico al 90%; para su fijación y preservación, las mismas que serán enviadas al Departamento de Citología para su análisis. Luego de tres minutos aproximadamente de la instilación realizada las zonas acetoblancas serán

biopsiadas, como probables residencias del Papiloma Virus Humano y las muestras en un frasco de 100 cc. de formol y enviadas estas al Departamento de Anatomía Patológica para su estudio y diagnóstico.

1.2 PREGUNTA SIGNIFICATIVA.

El uso de la endoscopía digestiva alta en pacientes con sintomatología diferente de cáncer esofágico y con factores de riesgos ya establecidos utilizando el cepillado endoscópico constituye un método opcional para el diagnóstico precoz de lesiones premalignas, adicionalmente el uso de las tocaciones con el ácido acético luego del Papanicolau indicado; permitiría probablemente relacionar al Papiloma virus humano con el cáncer de esófago escamocelular. Además nos permitirá diagnosticar otras condiciones patológicas que pudieran coexistir como candidiasis, esófago de Barrett, etc.

1.3 PROPOSITO.

- Evaluar un procedimiento para la detección precoz del cáncer de esófago.

- Determinar la frecuencia de la presencia del virus del papiloma en los casos estudiados.

- Validar el procedimiento para ponerlo en práctica en este Instituto.

- Establecer un punto de referencia para comparar a posteriori los resultados obtenidos en la población muestreada o población general de nuestro estudio versus los diferentes grupos de riesgos, o población específica.

1.4 JUSTIFICACIÓN.

Es importante este estudio por cuanto beneficia a tres entidades importantísimas como son:

a) El paciente.
b) La Institución.
c) La comunidad.

El grado de importancia que tiene el estudio es por cuanto proporciona un **diagnóstico precoz** del cáncer del esófago, es decir aumenta la prevención y disminuye los daños que son largos, costosos y dolorosos, dejando esta enfermedad con mucho dolor a quien lo padece y a sus familiares, trataremos con este diagnóstico rápido de evitar la discapacidad que conlleva esta patología como es la disfonía y disfagia, evitando también de esta forma que sean una carga más para la comunidad.

Es efectivo por que tiene bajo costo y los resultados producen bienestar en el individuo por cuanto el va a seguir trabajando y la familia no se desintegraría. **El bajo costo** permite que las personas puedan acceder a esta investigación o estudio, este valor incluye la endoscopía y todas las biopsias que logre obtener el gastroenterólogo en una endoscopía alta, y que obviamente en la actualidad incluye el esófago y por el que no tiene que pagar **ni un solo centavo de más**.

Amerita por que con esta técnica en la cual se realiza endoscopía digestiva alta, sincrónicamente se realiza el cepillado y la biopsia del esófago tratando de dar con un diagnóstico oportuno y evitando las molestias digestivas, adicionalmente esta técnica nos servirá para relacionar o no el virus del papiloma humano con el cáncer epidermoide del esófago.

Finalmente al hacer el diagnóstico precoz, damos un tratamiento oportuno, y eficaz, devolviéndole el bienestar al paciente, a su familia y por extensión a la comunidad del que participa.

1.5 OBJETIVO GENERAL.

- Evaluar la eficacia de la técnica del diagnóstico precoz del cáncer del esófago.

- Determinar la relación de esta patología oncológica con el virus de Papiloma Humano.

- Demostrar su fácil acceso poblacional debido al bajo costo.

- Disminuir los daños que en etapa terminal produce esta enfermedad, curando además a los paciente en estadío inicial.

1.6 OBJETIVO ESPECÍFICO.

- Realizar la anamnesis de los factores de riesgo en cuanto al cáncer de esófago y su relación o no con el virus del papiloma humano a partir de un cuestionario tipo ficha, previamente establecido

- Realizar Diagnóstico endoscópico a través del cepillado y de la biopsia a los pacientes asintomáticos esofágicos, que asisten por control de otra patología en quienes obligadamente se utilizará la endoscopía.

- Analizar los resultados de la información procesada estadísticamente basada en los registros de las técnicas utilizadas en el diagnóstico.

- Determinar la incidencia de esta patología en el grupo estudiado.

- Evaluar costos y riesgo beneficio junto a su efectividad y el acceso de este procedimiento a la población, con optimización de los recursos.

CAPITULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 ANATOMÍA DEL ESÓFAGO.

El esófago es un tubo muscular que se extiende desde la faringe hasta el estómago, conduciendo el bolo alimenticio. Tiene su propio peristaltismo, se extiende desde el borde inferior del músculo cricofaríngeo, o sea a nivel de la sexta vértebra cervical, o del borde inferior del cartílago cricoides; al orificio superior del estómago, por lo tanto en la unión esofagogástrica, a nivel de la 11va vértebra torácica. es más o menos vertical, pues desciende casi paralelo a la columna vertebral, de la cual se separa a partir de la cuarta vértebra torácica. En el recién nacido, es de 10 cm. a los 2 años es de 16 cm. y en el adulto la longitud es de 20 a 25 cm. (20)

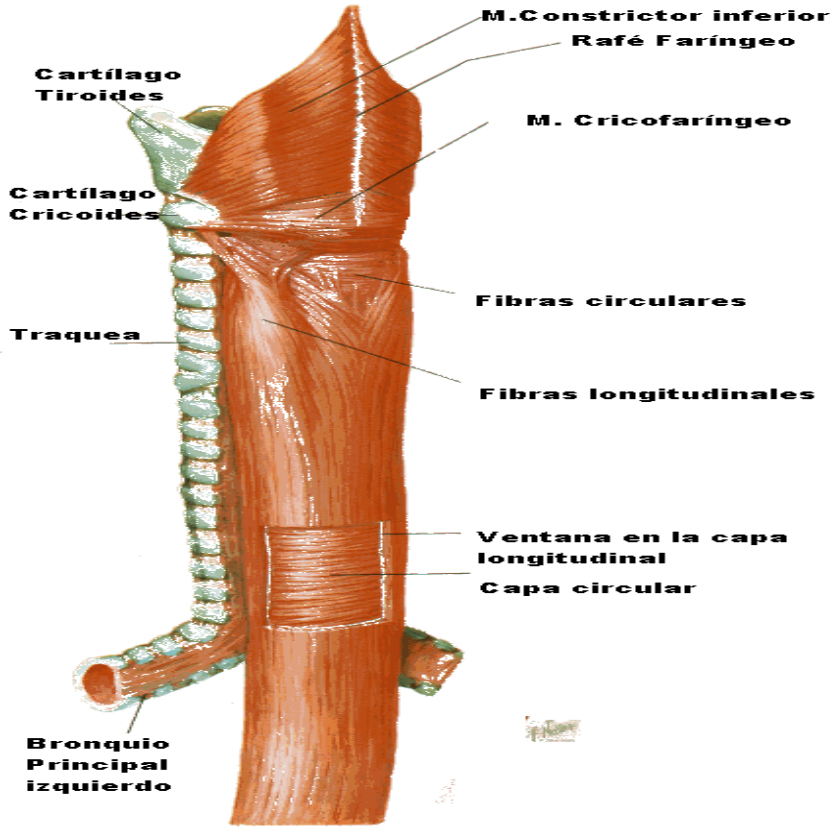

Fig. 2.1 Anatomía del Esófago.

Compuesto de músculo liso tiene dos capas de músculos.

- Una capa longitudinal externa.
- Una capa circular interna.

No se encuentran recubiertas por serosa, sino por una adventicia de tejido conectivo. Estudios recientes han demostrado que la transición de músculos es predominantemente estriado a liso; se localiza en los 4 a 5 cm. superiores del esófago humano. De esta manera de un 50 a 60% de esófago distal, junto con el esfínter esofágico inferior, es músculo liso en su totalidad. (21)

El esófago posee tres estrechamientos:

1. Estrechamiento cricoideo al inicio del esófago.
2. Estrechamiento bronco aórtico.
3. Estrechamiento diafragmático.

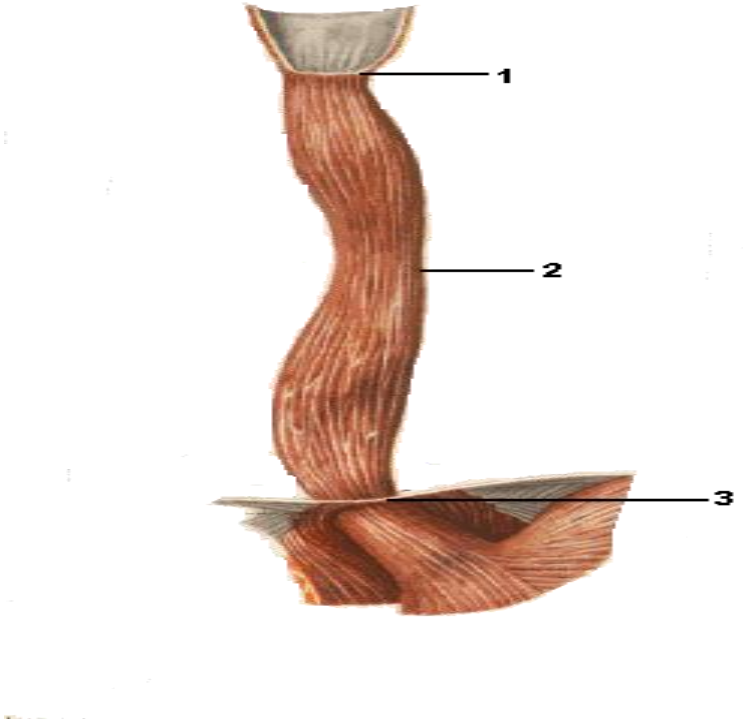

Fig. 2.2 Estrechamientos del esófago.

El primer estrechamiento, se presenta en el origen del esófago a la altura del cartílago cricoides, se proyecta a nivel de la sexta vértebra cervical, el segundo estrechamiento se sitúa a nivel del arco aórtico, y del bronquio izquierdo y se proyecta, a nivel de la cuarta vértebra torácica, el tercer estrechamiento se sitúa a nivel del diafragma y se proyecta a nivel de la décima vértebra torácica. (24)

El esófago termina en el orificio superior del estómago, desembocando a nivel de la onceava vértebra torácica. (24,25)

El esfínter esofágico superior, está conformado por músculo estriado y tiene de 2 a 4 cm. de longitud, está conformado principalmente por las fibras horizontales del músculo cricofarìngeo (1) y una pequeña parte del músculo constrictor inferior de la faringe, encontrándose su masa muscular, principalmente a la altura de la quinta a sexta vértebra cervical.(23)

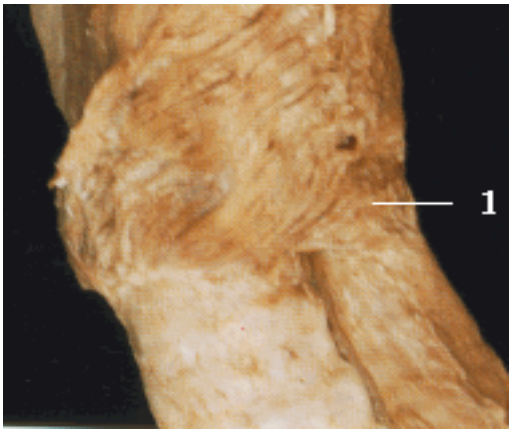

Fig. 2.3 Esfínter superior del esófago.

El esfínter esofágico superior, al igual que la musculatura estriada de la faringe oral, y la parte superior del esófago, se encuentran inervadas, recibiendo las órdenes motoras, directamente desde el tronco cerebral (núcleo ambiguo) a la placa motora final del músculo, a través, del nervio vago, en su rama laríngeo recurrente.(26)

Se encuentra cerrado tónicamente, debido a la continua descarga neural, y se abre en forma momentánea en respuesta a la deglución. Durante el sueño, cesa la excitación neural, pero la tensión del esfínter esofágico superior no llega a cero, probablemente debido al colapso pasivo de la estructura circundante, evitando que el aire entre al esófago. Otra función importante del esfínter esofágico superior es la de formar una barrera secundaria, evitando así la aspiración del contenido gastroesofágico. (26,27)

El esfínter esofágico inferior, es una zona de alta tensión, de 2 a 4 centìmetros de longitud de músculo liso, que es abrazada por el diafragma, y es el componente principal de la barrera antirreflujo, las estructuras anatómicas que definen la barrera antirreflujo son:

- El esfínter fisiológico esofágico inferior.
- Los pilares del diafragma.
- El ligamento freno esofágico.

En reposo el esfínter esofágico inferior se encuentra en estado tónico, con una tensión que va de los 10 hasta los 45 mmHg.

Al deglutir el esfínter esofágico inferior, se relaja rápidamente en respuesta a la descarga neural, iniciada por la deglución y permanece relajado, hasta que la onda peristáltica, alcanza al final del esófago y se produce el cierre de este esfínter.(24)

2.2 FISIOLOGÍA DEL ESÓFAGO.

El esfínter realiza dos importantes funciones fisiológicas:

- La primera es evitar el reflujo gastroesofágico.
- La segunda es la relajación en la deglución, permitiendo la entrada del material ingerido al estómago.

Debe recordarse que los mecanismos de relajación del esfínter esofágico inferior, como respuesta a una deglución, aún no son bien conocidos.

Se piensa que la relajación viene vagalmente, pero podría ser por vía simpática, en esta función intervendrían los nervios colinérgicos preganglionares y los nervios no adrenérgicos, postganglionares.(21)

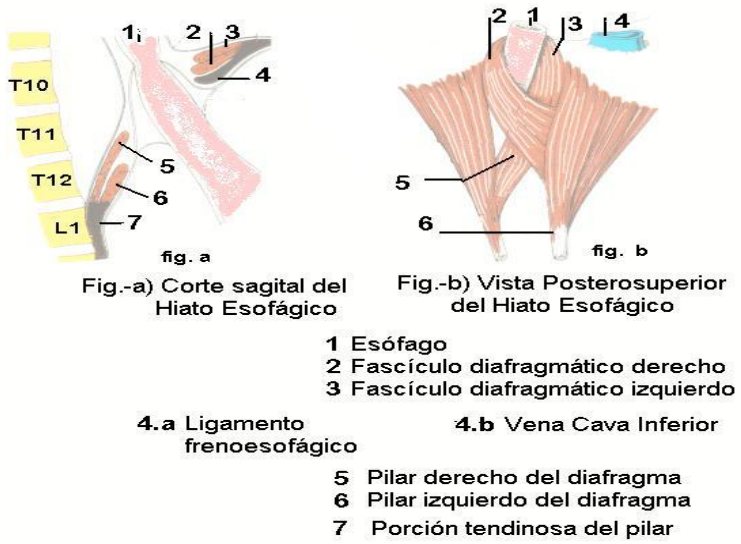

Fig. 2.4 Hiato del esófago y pilares del diafragma.

Se cree que las contracciones tónicas del esfínter esofágico inferior, se deben a la actividad muscular intrínseca, del plexo mientérico, no obstante, hay algún componente de control colinérgico vagal.(24)

Existen factores extraesofàgicos que varían las presiones del esfínter esofágico inferior.

Los que reducen la presión de este esfínter son:

- Chocolate, tabaco, grasas, secretinas.

Los que aumentan la presión del esfínter esofágico inferior son:

- Proteínas, gastrina, polipéptido pancreático, motilina, sustancia P, bombesina.

2.3 HISTOLOGIA DEL ESÓFAGO.

1. La capa mucosa con un epitelio pavimentoso estratificado.
2. Muscularis mucosae.
3. La submucosa.
4. La capa muscular, de las cuales, su tercio superior son fibras estriadas. En sus dos tercios inferiores, son fibras lisas tanto circular como longitudinal.(26)

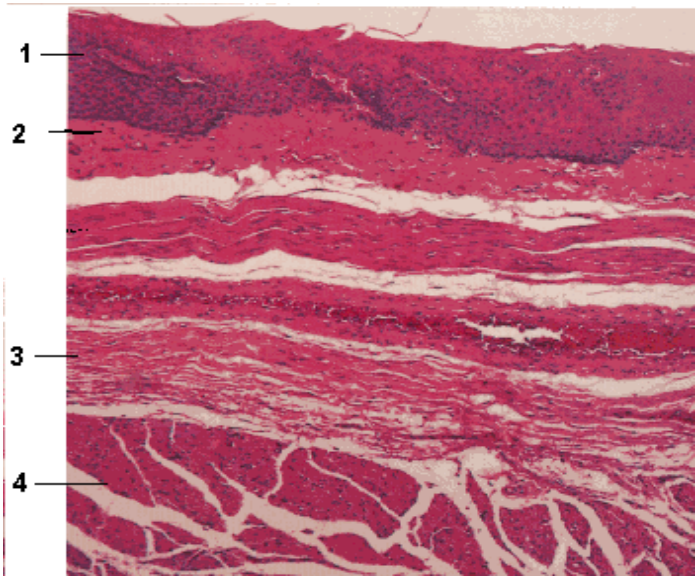

Figura 2.5 Capas del esófago.

2.4 IRRIGACION ARTERIAL DEL ESOFAGO.

En el cuello:

1. La arteria tiroidea inferior, rama de la subclavia.
2. Las arterias esofágicas superiores.

En el tórax:

3. Las arterias bronquiales.
4. Las arterias esofágicas medias, ramas de la aorta.
5. Las arterias intercostales.

En el abdomen:

6. Las arterias esofágicas inferiores que provienen de las diafragmáticas inferiores.
7. Arterias que provienen de la gástrica izquierda. (22)

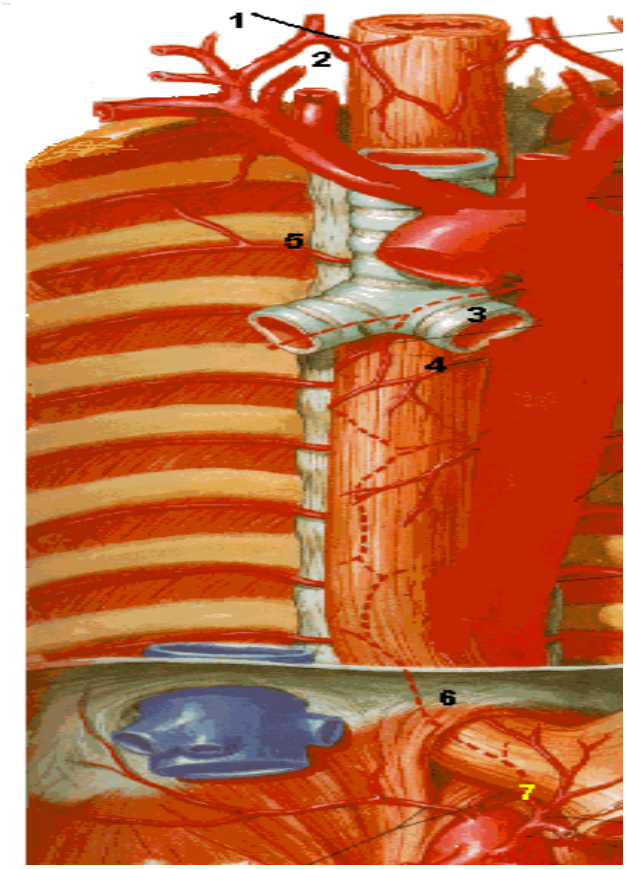

Figura 2.6 Principales arterias del esófago.

2.5 DRENAJE VENOSO DEL ESOFAGO.

1. **En el cuello** dada por las venas tiroideas inferiores. (1)

2. **En el tórax** por el sistema àcigos; venas bronquiales y diafragmáticas superiores. (2)

3. **En el abdomen** por las venas esofágicas inferiores(3) que drenan hacia

    - La vena gástrica izquierda y
    - Los vasos breves. (21)

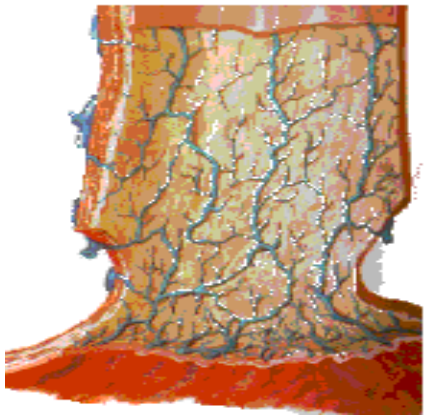

Figura 2.7 Drenaje Venoso del esófago.

2.6 INERVACION DEL ESÓFAGO.

Intrínseca.

- Plexo Mientèrico (Plexo de Auerbach)

Se encuentra entre la capa muscular longitudinal y la capa muscular circular.

- Plexo Submucoso (Plexo de Meissner)

Se encuentra entre la musculares mucosae y la capa muscular circular del esófago.

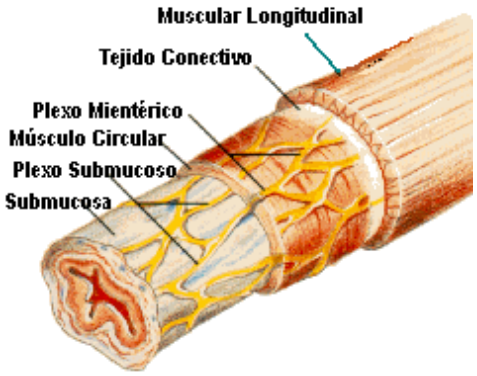

Figura 2.8 Inervación del esófago.

Corte transversal esquemático a través del esófago mostrando la distribución del plexo mientérico y submucoso. Gastr-Oesophageal Reflux and Bastric Stasit Tytgat. Adis Int, Chester, 1991.

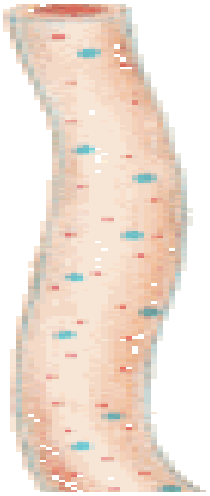

Figura 2.9 Plexo de Auerbach en rojo y el plexo submucoso de Meissner en azul.

Inervaciòn extrínseca o del sistema nervioso central, vago. Concentración de células ganglionares en el plexo mientérico de rojo y del plexo submucoso en azul, del esófago, mostrando la distribución de los dos plexos. Gatro-Esophageal Reflux and Bastric Stasit Tytgat. Adis Int, Chester, 1991

En reposo, el esófago está sin actividad motora, las contracciones en el cuerpo del esófago se inician predominantemente, mediante el acto voluntario de la deglución.

La innervación del tercio inferior (la porción del músculo liso) del esófago, se produce principalmente a través del nervio vago (4), partiendo de las neuronas que se encuentran en el núcleo motor dorsal del tronco cerebral y de las terminaciones nerviosas del plexo mientérico. La innervación simpática del esófago, tiende a relajar las fibras, y procede del plexo nervioso de nervios autónomos. La sensibilidad del esófago es recogida por el nervio vago. (24)

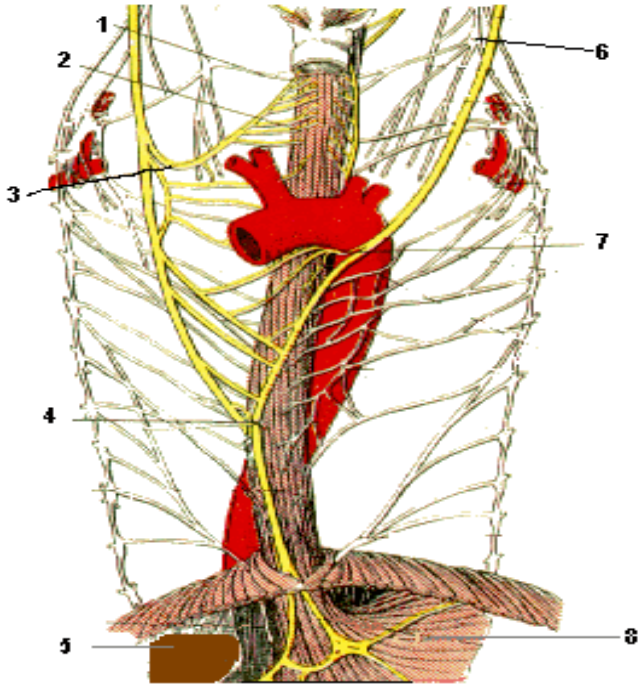

Figura 2.10 Inervaciòn del esófago. Imagen del Tratado de Anatomía Humana de Quiroz Tomo II.

1. Ramos esofágicos del ganglio cervical medio.

2. Ramas esofágicas.

3. Nervio recurrente derecho.

4. Nervio Vago izquierdo-anterior.

5. Hígado.

2.7 Linfáticos del Esófago.

Superiores., desembocan en los linfonodos cervicales laterales de la cadena yugular, y a la cadena que acompaña a los nervios laríngeos recurrentes.

Medios, desembocan en el grupo mediastínico posterior y traqueo bronquiales.

Inferiores, desembocan en los linfonodos gástricos superiores y de ahí a los linfonodos celiacos.(20)

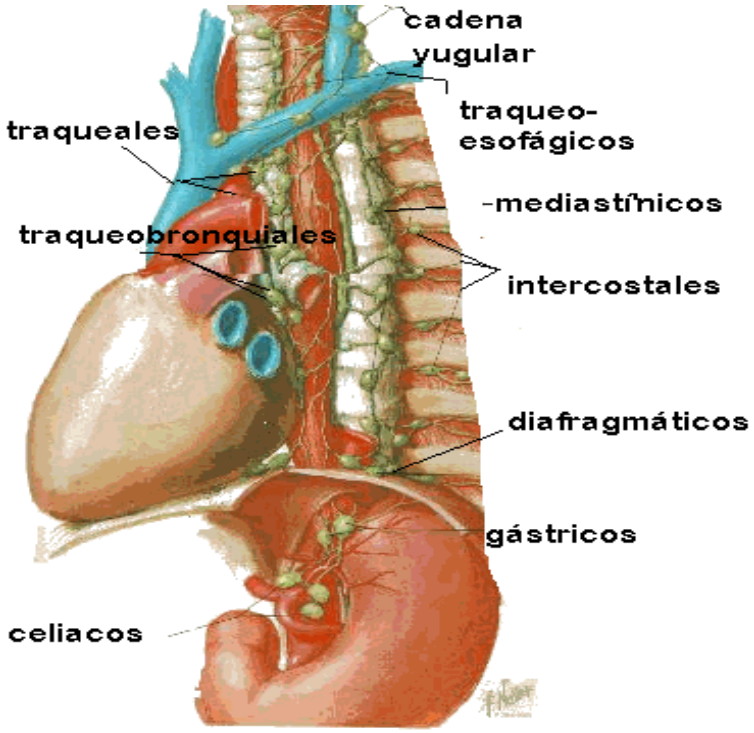

Figura 2.11 Relación del esófago con otros órganos.

2.8 PATOLOGIA ESOFÁGICA

- Espasmo difuso del esófago.
- Hernia del hiato esofágico.
- Enfermedad por reflujo gastroesofágico.
- Cáncer del esófago.
- Esclerodermia.
- Infecciones.
- Acalasia

2.9 SINTOMATOLOGÍA ESOFÁGICA

El esófago como cualquier otro órgano puede presentar alteraciones de su morfología o de su función, estas alteraciones que son detectadas por el paciente se denominan síntomas.

Los síntomas esofágicos mas frecuentes son:_Disfagia, odinofagia, regurgitaciones, pirosis, agruras, nauseas y eructos. (25)

Disfagia. Es la dificultad en la deglución o en el paso de los alimentos a través del esófago.

Odinofagia. Se denomina a la deglución dolorosa.

Regurgitaciones. Es el regreso a la cavidad bucal del contenido gástrico, o esofágico sin la presencia de nauseas.

Pirosis. Sensación de quemadura localizada en la región retroesternal, o en la intersección de los cuadrantes superiores en su tercio superior.

Agruras. Es la sensación de acidez que llega a la boca.

Nauseas. Es una sensación subjetiva desagradable que usualmente, precede al vómito.

2.10 EXAMENES COMPLEMENTARIOS:

- Esofagograma.
- Endoscopía
- Ph. Metrìa.

Manometría esofágica: Permite la medición de la función motora del esófago, es indispensable en el diagnóstico de problemas motores del esófago, como son la acalasia cricofaríngea, trastornos neuromusculares de la deglución, espasmo esofágico difuso, acalasia gastroesofágica, esclerodermia, dermatomiositis.

Phmetrìa: que permite medir el pH. De los últimos 5 cm. del esófago, para el diagnóstico de la enfermedad del reflujo gastroesofágico. Este método es muy sensible para la presencia de ácido, pepsina, sales biliares, con capacidad de producir daño en la mucosa del esófago; se utiliza cuando se quiere conocer si hay una acidez manifiesta, en la enfermedad de reflujo gastroesofágico. (20-25)

2.11 IMAGENOLOGIA.

Se denomina así a todos los procedimientos de ayuda diagnóstica que nos ayudan a visualizar las diversas partes del organismo en este caso los medios mas utilizados en imagen son:
Resonancia magnética nuclear.
Tomografía axial computada.
Esofagograma.
Endoscopía.
Radiografías.

CAPITULO III.

3.1 GENERALIDADES DEL CÁNCER DE ESÓFAGO.

El cáncer es un crecimiento celular maligno que se produce como resultado de un desarrollo incontrolado de células anormales o defectuosas, también denominado anaplásicas, que tienden a infiltrarse, extenderse y metastatizar, o invadir, otros tejidos, circundantes o distantes del organismo en el que se ha iniciado la enfermedad.

Este proceso de creación de nuevos focos cancerígenos a partir de uno inicial recibe el nombre de metástasis. La importancia de un diagnóstico precoz radica en que facilita la interrupción de la metástasis, e incluso la curación definitiva, se logran al localizar y extirpar o destruir los focos tumorales primarios. (23)

3.2 Adenocarcinoma del esófago

La prevalencia del adenocarcinoma de esófago ha experimentado un incremento exagerado en los últimos 20 años, alcanzando proporciones casi epidémicas. Como ejemplo de lo antes mencionado citaremos que el 3,3% de los 1312 carcinomas de esófago diagnosticados en la Clínica Mayo entre 1946 y1963 eran adenocarcinomas, esta cifra se habría elevado en un 60% según estudio realizado en 1999 en la misma institución. (3,4)

Se ha estimado que la incidencia se ha incrementado en 350% desde la década de los 70. Si esta tendencia continúa, este tipo de neoplasia se constituirá en una de las más mortales dada la agresividad de su desarrollo. (5)

La mayor parte de los adenocarcinomas se desarrollan en relación a la enfermedad por reflujo gastroesofágico y en particular sobre el esófago de Barrett. Este último se forma por la sustitución del epitelio escamoso esofágico por epitelio cilíndrico (metaplasia que puede ser cardial, fúndica o intestinal) (6)

Tabaco: El consumo de tabaco es más elevado en los pacientes con esófago de Barrett probablemente porque exacerba el reflujo gastro esofágico al inducir la relajación del esfínter esofágico inferior, pero su papel en la metaplasia intestinal resulta menos evidente. (10)

Alcohol: Su asociación al consumo de alcohol con el desarrollo del adenocarcinoma es discutible, incluso Garidou y cols. Observaron un efecto protector del consumo de vino. (11)

Obesidad y factores dietèticos: La obesidad aumenta poco el riesgo de esófago de Barrett y adenocarcinoma de esófago, (12) parecería estar en relación con mayor incidencia de reflujo gastroesofágico en pacientes obesos, adicionalmente una dieta rica en grasas también se asocia a un vaciamiento gástrico lento que propicia más episodios de reflujo, curiosamente se ha encontrado una relación estadística entre el bajo peso y el carcinoma de células escamosas así como también, el peso elevado y el adenocarcinoma de esófago. (13)

Consumo de fármacos: Ciertos fármacos antihipertensivos inducen la relajación del esfínter esofágico inferior favoreciendo de esta manera, los episodios de reflujo. (14)

Infección por Helicobacter Pylori: Este agente infeccioso parece tener efecto protector sobre el desarrollo del adenocarcinoma de esófago. La prevalencia de infección por H. Pylori es menor en los pacientes con esófago de Barrett con displasia de alto grado y con adenocarcinoma. La erradicación del H. Pylori favorece la exacerbación o la aparición del reflujo gastroesofágico, por lo que su efecto protector está probablemente relacionado con su papel en el reflujo gastroesofágico. (15)

Esófago de Barrett: El riesgo de desarrollar adenocarcinoma en los pacientes con esófago de Barrett es entre 30 y 60 veces superior a la población general, es decir, similar al de la población con síntomas de reflujo gastroesofágicos severos, por lo tanto es probable que el marcador de riesgo sea la severidad del reflujo gastroesofágico y no la presencia de esófago de Barrett. De hecho, el esófago de Barrett se desarrolla sobre las formas más severas de reflujo gastroesofágico. Por otra parte algunos trabajos cuestionan la eficacia costo-beneficio de la vigilancia endoscópica de los pacientes con esófago de Barrett.

En un estudio realizado en Dinamarca se comprobó que el 98% de los adenocarcinomas del esófago se diagnosticaron en pacientes que no se sabían portadores de Barrett, por lo tanto se concluye que los programas de seguimiento de esófago de Barrett, si bien útiles en casos individuales, no conseguirán disminuir la mortalidad por adenocarcinoma del esófago en la población general. (16)

3.3 Cáncer epidermoide del esófago.

Constituye aproximadamente el 2% de todos los tumores. Su agresividad y su forma de presentación clínica son similares al adenocarcinoma del esófago, sin embargo los factores etiológicos y las condiciones premalignas difieren.

Factores nutricionales: Una dieta deficiente en vitaminas y con alimentos ricos en nitrosaminas favorece el desarrollo de este tipo de cáncer. (17)

Alcohol: La incidencia del carcinoma epidermoide del esófago se relaciona con el tipo de alcohol, de tal manera que los licores de alta graduación presentan un riesgo superior. (18)

Tabaco: La presencia de nitrosaminas en el tabaco puede ser responsable de mayor incidencia de este tipo de cáncer entre los fumadores, riesgo que se ve incrementado con el consumo concomitante de alcohol. (19)

Causticaciones: El desarrollo del carcinoma escamocelular en estos pacientes acontece 4 0 5 décadas después del episodio de causticación y una o dos décadas antes que en la población general. (27)

Acalasia: Los pacientes con este trastorno motor esofágico primario tienen riesgo 16 veces mayor que la población general de desarrollar un carcinoma espinocelular, sobre todo aquellos pacientes con más de 20 años de evolución de la enfermedad. (28)

Síndrome de Plummer-Vinson: Esta entidad se caracteriza por anemia crónica, estomatitis angular y presencia de membranas en el cuerpo esofágico, se desconoce aún la causa que predispone a una mayor frecuencia del carcinoma epidermoide.

Tilosis: Los individuos que presentan esta patología tienen una incidencia del 95% de desarrollar a los 65 años este tipo de cáncer.

Antecedente de cáncer de cuello o cabeza: El riesgo de carcinoma epidermoide del esófago es alto si se ha padecido un cáncer de faringe. A su vez, la presencia sincrónica de neoplasias respiratorias y esofágicas llega al 15%. (29)

Papiloma virus humano: Los virus del papiloma humano son popularmente conocidos como los virus de las verrugas. Estos son capaces de inducir neoplasias benignas y otras con diferentes grados de malignidad en diversas localizaciones del cuerpo humano que incluyen región genitourinaria, recto, colon, faringe, esófago. El papiloma escamoso del esófago, tema de mucha controversia, ha sido bastante discutido, al respecto se han propuesto 2 etimologías del papiloma escamoso del esófago:

- Infección del epitelio del esófago, a través del Papiloma Virus Humano.
- La presencia de recurrencia crónica del reflujo gastro-esofágico, irritando y lesionando la mucosa, seguida por una consecuente regeneración epitelial.

Se considera que la citología es un método de diagnostico útil para la detección de lesiones por el virus del papiloma humano, en cualquier localización del cuerpo humano que este revestido por epitelio escamoso.

El diagnostico citológico en las lesiones por el Papiloma Virus Humano al microscopio óptico, esta dado por la presencia de coilocitos, que son células escamosas, con vacuola perinuclear bien definida y su núcleo hipercromático y retraído. (30)

CAPITULO IV.

4.1 VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.

La naturaleza de las verrugas humanas se conoce desde 1907 cuando Ciuffo estableció la etiología viral de estas lesiones.

Los virus del papiloma humano son virus DNA de doble cadena clasificada en el grupo papovaviridae, junto con el virus SV40 y los poliomavirus. Son epitelio trópicos y su genoma mide 8 Kilobases de longitud, aproximadamente, con 5 x 10 a la sexta daltons (31,32, 33, 34,35.) Presentan una cápside icosahédrica compuesta de 72 capsómetros con un diámetro de 52-55nm rodeando el genoma de DNA y conformada por dos proteínas mayores de la cápside: L1 y L2 (32, 33,35).

Más de 80 genomas diferentes de virus papiloma han sido divididos en tres grupos.

- Primer grupo asociado a infección mucocutánea.
- Segundo grupo asociado con epider-modisplasia verruciforme.
- Tercer grupo asociado con la transmisión sexual, con más de 22 tipos capaces de infectar el tracto anogenital inferior. (33, 34, 36,37)

La clasificación de los virus papiloma se basa en diferencias en su secuencia de ácido nucleico, el tercer grupo mencionado se subdivide a la vez en tres subgrupos:

1. Los asociados con lesiones benigna o de bajo riesgo (VPH 6,11,30,34,40,42,43,44,53,55,57,66).

Los otros dos subgrupos relacionados con lesiones escamosas intraepiteliales y carcinomas invasivos.

2. Los asociados con lesiones de riesgo intermedio (VPH 31, 33, 35, 51,52)
3. Los asociados con lesiones de alto riesgo oncogénico (VPH 16, 18, 45,46) (33,3638,)

4.2 Tipos de VPH detectados en lesiones cutáneas y anogenitales.

Lesión	Tipo de VPH
Verrugas cutáneas	1, 2, 3, 4, 7, 10, 13, 28, 29, 38
Condiloma acuminado	6,11
Neoplasia intraepiteleal cervicales	6, 11, 16, 18, 30, 31, 33, 35, 39, 42, 45, 51, 52, 56
Adenocarcinoma escamocelular cérvix	18
Papilosis bowenoide	16, 34, 37, 42
Carcinomas y neoplasias intraepiteliales vulgares	16
Carcinomas y neoplasias intraepiteliales peneanas	16, 18
Carcinomas y neoplasias intraepiteliales anales	16

Los virus del papiloma son específicos de especie y de tejido y sólo una subpoblación del grupo está asociada con transformación neoplásica (31, 32, 33,35), aunque el epitelio escamoso parece ser el principal sitio de infección por el Virus del Papiloma Humano, también se ha visto que ésta puede ocurrir sobre las células primitivas o “de reserva” que dan origen tanto al epitelio exo como al endocervical del tracto genital femenino (31). El intervalo desde la exposición hasta el desarrollo de una lesión varía de semanas a varios meses (31).

Se cree que el virus entra al organismo a través de pequeños cortes o abrasiones de la piel o las mucosas. El virus debe llegar a la capa basal del epitelio o a células de metaplasia escamosa inmadura (31,35) Dependiendo de

una variedad de factores pobremente entendidos la infección puede permanecer latente o volverse productiva (33,34)

Hace poco tiempo, basado en la presencia de DNA viral en carcinomas de endometrio, piel, conjuntiva, esófago, y faringe, el Dr. Koss ha planteado la posibilidad de que la infección por el Virus del Papiloma Humano sea un fenómeno universal, poco entendido hasta ahora y que posiblemente sea transmitido de madre a hijo (39)

4.3 METODOS DE IDENTIFICACION DEL VIRUS.

La infección por Virus del Papiloma Humano, se asocia con cambios celulares característicos del epitelio escamoso conocido como coilocitosis, estos cambios, sin embargo, no permiten la identificación específica del virus, la detección depende de análisis inmunocitoquímicos o análisis de virología molecular. El estudio directo del virus es muy difícil y actualmente no se dispone de un método para propagar el virus en un cultivo celular, ya que el virus requiere de células diferenciadas para su replicación y estas células no pueden mantenerse vivas en cultivo. (35).

Los virus papiloma tienen antígenos que pueden ser detectados serológicamente con anticuerpos obtenidos de papiloma virus fragmentados, pero con reactividad cruzada entre ellos, por lo tanto no se pueden identificar tipos específicos de Virus del Papiloma Humano, esta técnica es muy poco sensible y especifica para ser utilizada en la detección de la infección por el Virus del Papiloma Humano (33, 34,40).

Los estudios que buscan detectar el DNA viral aún no se utilizan en la práctica como método de detección de la infección por sus altos costos y sus dificultades técnicas.

Existen varios métodos disponibles y en general están basados en una reacción de hibridación que consiste en el acoplamiento o unión de una banda de ácido nucleico con el DNA complementario en la muestra a examinar para formar una dupla estable (34,40).

El Southern Blot es actualmente considerado el patrón de oro para la identificación del VPH en células exfoliadas o biopsia de tejidos. Es un procedimiento altamente especifico pero demorado y difícil, que puede ser influenciado por múltiples factores externos (33, 34, 40,41**). El dot blot** es un método más fácil, trabaja rápidamente y puede usarse con un número grande de muestras (40). **La hibridación in situ** se realiza sobre tejido previamente tratado enzimático y físicamente. Es poco sensible, sólo detecta infecciones productivas y no puede revelar el tipo de DNA presente, pero tiene la ventaja de indicar la localización de las células o las regiones infectadas en el tejido (34,40). Otro método actualmente utilizado es el **Híbrido Capture** o hibridización en solución con fluorescencia. Este método puede identificar hasta 16 tipos diferentes de Virus del Papiloma humano, es muy específico y no presenta problemas de contaminación cruzada (38).

Una de las técnicas más sensibles actualmente disponible, es la reacción en cadena de polimerasa (PCR), que tiene la ventaja de detectar cantidades mínimas de DNA viral. Puede ser muy específico dependiendo de los primeros usados. La mayor ventaja del PCR es su sensibilidad, lo que también es su mayor desventaja ya que presenta una alta susceptibilidad a la contaminación cruzada y ocasionalmente produce resultados falsos positivo, aunque una técnica depurada remedia rápidamente esta situación (33,34 38,40,)

4.4 COILOCITOSIS.

La manifestación clásica por Virus del Papiloma Humano en la célula es el coilocito, descrito por primera vez por Koss y Durfee en 1956. Esta célula ha sido llamada “célula en balón”. El coilocito es una célula epitelial escamosa, más comúnmente superficial e intermedia, aunque también puede verse en células parabasales y metaplásicas. Esta célula presenta cambios típicos tanto en su núcleo como en su citoplasma, pierde los bordes angulados usuales de la célula escamosa superficial y su forma tiende a ser redondeada y ovoide. El citoplasma muestra una condensación periférica que le da un aspecto en “asa de alambre”, es opaco, denso y de aspecto céreo, anfofílico, acidofílico o de color rojo/naranja brillante. Además se observa una gran cavidad o halo con un margen muy bien definido, de forma oval o ligeramente festoneado. El núcleo de la célula se localiza de manera excéntrica, lo que lo convierte en un halo paranuclear, no perinuclear. Ocasionalmente puede encontrarse material fagocitado dentro del espacio coilocítico (52,54)

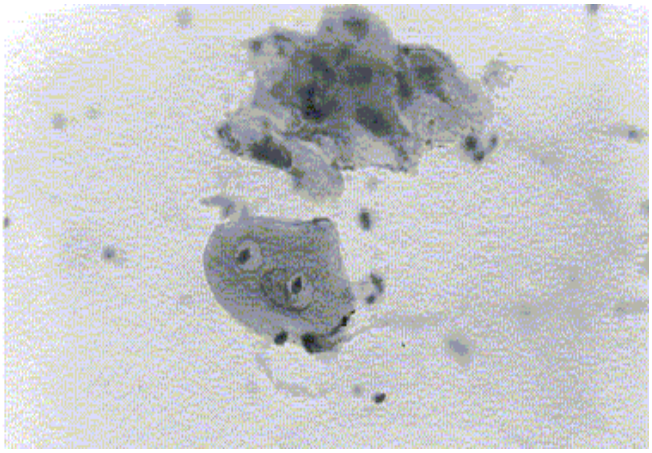

Figura 4.1 Célula intermedia discariótica, con 2 vacuolas e inclusiones en su interior, una desplazando al núcleo. (H y E, x800).

Desde el punto de vista diagnóstico el coilocito es un excelente indicador de la infección por VVPH. Es altamente específico (90%) pero poco sensible para su detección (60%). Es de notar que aproximadamente un tercio de los casos de infección por Virus del Papiloma Humano puede pasarse por alto si el diagnóstico se hace sólo con base en el hallazgo del coilocito, y esta es la causa de que hayan aparecido reporte en la literatura con tasas de detección muy bajas (42)

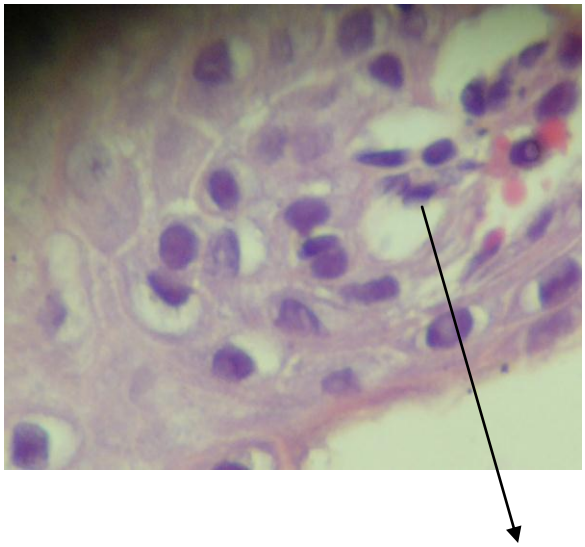

Figura 4.2 Acúmulos de células con algunos koilocitos con vacuolas perinucleares bien delimitadas. (H y E, 40X). H.C. 19884839

4.5 NUEVAS POSIBILIDADES EN EL TRATAMIENTO DE LA INFECCION VIRAL.

Las terapias usadas actualmente en la enfermedad sintomática por el Virus del Papiloma Humano están basadas en la destrucción o escisión del tejido infectado, con sustancias como podofilina, 5-fluoracilo, ácido tricloroacético y métodos como la crioterapia, la electrocirugía y la cirugía láser. Estos métodos no tienen una efectividad óptima y están asociados con recurrencias hasta en un 80% (44). Desde hace aproximadamente dos décadas se han utilizado también tratamientos inmunológicos con compuestos inmunomodulatorios no específicos, especialmente para las infecciones del

trato anogenital y con la intención de estimular las respuestas inmunes contra el virus y eliminar las lesiones por mecanismos mediados por células. Entre ellos están los interferones, el piranobex inopina y los inductores de citoquinas como el imiquimod.

Debido a que el método convencional utilizado para detectar la infección por el Virus del Papiloma Humano no permite identificar las lesiones en riesgo de progresar a carcinomas invasores, el tratamiento de las infecciones por el Virus del Papiloma Humano es un tema importante en Salud Pública. Afortunadamente el conocimiento alcanzado en la última década sobre el comportamiento del virus es la base para el desarrollo de investigaciones sobre el tratamiento de la infección y específicamente en el campo de las vacunas (47).

En la actualidad se viene trabajando en el desarrollo de vacunas profilácticas y terapéuticas. Se conocen varios factores que hacen posible la vacunación como herramienta para controlar la infección. (45):

- Aunque existen muchos tipos deferentes de Virus del Papiloma Humano, todos son de distribución mundial.

- No tienden a la mutación ya que el virus usa solamente la maquinaria de replicación celular.

- Sólo hay ocho genes virales, lo que limita la complejidad de la respuesta inmune.

- Los modelos animales sugieren que tanto la vacunación profiláctica como la terapéutica son factibles.

- La infección experimental con el virus genera tanto una respuesta inmune humoral como celular.

Debido a las diferencias entre las proteínas de la cápside de los diferentes tipos de Virus de Papiloma Humano se necesitaría una vacuna específica para cada VPH. Con esta perspectiva se necesitará de un período de tiempo de 5 a 10 años para las pruebas de las potenciales vacunas.

Actualmente se desarrollan estudios clínicos en los que se vacunan adultos VPH-negativos con fragmento de L1 de virus de bajo riesgo (46,47).

Otras técnicas de inmunización tratan de estimular la respuesta humoral y celular en las mucosas susceptibles de infección, por medio de salmoneras o listerias recombinantes y también con células dendríticas que llevan epítopes del Virus del Papiloma Humano (47).

Con todo, el horizonte en el desarrollo de una vacuna efectiva en la prevención de la infección por el Virus del Papiloma Humano es muy prometedor.

CAPITULO V

5.1 ESOFAGITIS POR REFLUJO GASTROESOFAGICO.

La enfermedad por reflujo gastroesofágico es una de las enfermedades más prevalentes en patología digestiva. Un 7% de individuos normales refiere pirosis diariamente y un 14% semanalmente. Mediante la determinación de pH intraesofágico se ha objetado que un 48% a 79% de pacientes con patrón patológico de reflujo presentan lesión mucosa en forma de esofagitis, estimándose una prevalencia del 3-4% en la población general y un 5% en la población mayor de 55 años.

La lesión esofágica por reflujo gastroesofágico se entiende como una enfermedad multifactorial cuyo primer evento desencadenante es la presencia de contenido gastroduodenal, habitualmente a un pH ácido, en el interior de la luz esofágica. La esofagitis se desarrolla en personas susceptibles que sufren un contacto prolongado de material refluido con la mucosa esofágica, fruto del desequilibrio entre los factores agresivos y defensivos de esta. Entre los factores defensivos implicados en la resistencia al reflujo gastroesofágico se incluyen algunos que no tienen nada que ver con la mucosa propiamente dicha, aunque su importancia esta fuera de toda duda (El Esfínter esofágico inferior, peristaltismo, saliva, etc.) y otros que dependen o están localizados en el entorno de la mucosa y que se incluyen en el concepto global de resistencia tisular. (48)

5.2 FACTORES AGRESIVOS.

En condiciones normales existe una barrera antireflujo fruto de la presencia del esfínter esofágico inferior que junto a otros factores como el diafragma, el ligamento freno-esofágico, la porción intraabdominal esofágica y el mantenimiento del ligamento de Hiss, impiden que el contenido gastroduodenal pase a la luz esofágica. La alteración de esta barrera como consecuencia de relajaciones transitorias anómalas del esfínter esofágico

inferior, la alteración anatómica de la unión gastroesofágica (hernia de Hiato), o simplemente como consecuencia de un esfínter hipotenso, hacen que el ácido, la pepsina y o la bilis y enzimas pancreáticas ocupen la luz eventualmente la mucosa esofágica. (48)

5.3 FACTORES DEFENSIVOS.

Una vez que el contenido gastroduodenal se encuentra en la luz esofágica, existen mecanismos para reducir el tiempo de contacto de este contenido con la mucosa gastroduodenal. El aclaramiento requiere un peristaltismo esofágico adecuado y una secreciòn efectiva de saliva o de bicarbonato por las glándulas submucosas esofágicas. La resistencia de la mucosa es otro factor importante aunque los mecanismos impicados se conocen menos. A nivel pre-epitelial, la capa de moco y la secreción de bicarbonato es aparentemente el componente más débil de esa resistencia. La secreciòn de moco en la luz esofágica depende de la excreción del mismo por parte de las glándulas submucosas. La presencia de ácido y pepsina en la luz del esófago humano produce un aumento del contenido luminar de moco que depende de inervaciòn aferente no-adrenérgicas no-colinérgicas, probablemente nitrérgica. El bicarbonato aumenta en presencia de ácido y pepsina y trata de contrarrestar parcialmente el ácido intraluminal.

El principal mecanismo defensivo que posee el epitelio frente al ácido es su propia estructura estratificada. Con un pH luminar de 2, el pH intracelular se mantiene estable gracias a la existencia de una membrana celular apicál, a la existencia de estructuras de unión intracelular, a la secreción del bicarbonato subepitelial y a la capacidad de tampòn intracelular por proteínas y fosfatos.

Si la exposición al ácido es prolongada o intensa se produce la necrosis celular, entonces son los fenómenos reparativos celulares los encargados de cubrir el defecto producido. A nivel post-epitelial los mecanismos de defensa dependen fundamentalmente del flujo sanguíneo de la mucosa que aporta oxígeno, iones bicarbonato, nutrientes, y retira los productos de deshecho del metabolismo celular. (48)

5.4 MECANISMOS DE LESIÓN E INFLAMACION EN LA MUCOSA ESOFAGICA EN RESPUESTA A LA AGREISON ÁCIDA PÉPTICA

Cuando todos los mecanismos de defensa arriba mencionados son superados se produce la lesión y muerte celular. La lesión del epitelio y la liberación de mediadores de lesión produce inflamación. La importancia de la infiltración de leucocitos y linfocitos en la génesis de la esofagitis por reflujo no esta definida, si bien es conocido que la esofagitis moderada o severa se acompaña siempre de este proceso.

5.5 ESOFAGITIS POR REFLUJO Y RADICALES LIBRES EN EL HUMANO.

La presencia y el papel que juegan los radicales libres en la lesión esofágica en el humano ha sido menos explorada. Se ha confirmado, que los pacientes con esofagitis por reflujo tienen **niveles incrementados de anión superóxido** en la mucosa lesionada. No existe acuerdo en si existen diferencias entre los diferentes grados de esofagitis o ante la presencia o ausencia de esófago de Barrett.. Los datos más recientes señalan que el desarrollo de esófago de Barrett podría estar asociado a una mayor liberación de anión superóxido asociado a un claro descenso de la actividad mucosa de Superóxido dismutasa, y a un descenso de la apoptosis celular.

5.6 EICOSANOIDES, INFLAMACION Y ESOFAGITIS POR REFLUJO.

Un aspecto de particular interés es el papel de los eicosnoides pueden jugar tanto en la defensa de la mucosa esofágica como en la agresión de la misma.

Los datos más recientes señalan que la mucosa esofágica produce de manera espontánea prostaglandina PGE2 y que ésta podría tener un efecto protector de esta mucosa. La inflamación generada por la presencia de ácido aumenta la concentración de prostaglandinas en la mucosa esofágica que

podría ser dependiente de la actividad COX-2, y que su inhibición reduce la lesión. Otro aspecto importante y no resuelto es el papel de la actividad COX-2 tiene en el proceso de la transformación del epitelio esofágico normal a epitelio metaplásico como el observado en el esófago de Barrett., de manera similar al observado en el cáncer de colon, existe sobreexpresión de COX-2 en Barrett y cáncer de esófago.(48)

5.7 FARMACOS ANTISECRETORES EN LA ENFERMEDAD POR REFLUJO.

La enfermedad por reflujo gastroesofágico tiene una elevada prevalencia en la sociedad occidental. Se han publicado varios estudios epidemiológicos que determinan la prevalencia de síntomas como la pirosis en la población general. Tomados en conjunto podemos concluir que la pirosis aparece en la población general diariamente en el 4-9%, semanalmente en el 10-15% y mensualmente en el 15-44% (49).

Del total de los pacientes con pirosis, se ha observado que entre la mitad y las tres cuartas partes de los mismos presentan una endoscopía normal, sin signos de esofagitis. (50) Estos datos nos permiten entender el por qué del interés de la industria farmacéutica en desarrollar fármacos que permitan controlar de forma eficaz esta enfermedad.

El tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico tiene dos objetivos importantes:

- Cicatrizar las lesiones esofágicas y prevenir así el posible desarrollo de complicaciones.

- Mantener al paciente asintomático, con una buena calidad de vida.

Los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico, no tratada tienen una calidad de vida inferior a pacientes con angina de pecho, insuficiencia cardiaca o hipertensión no tratados según el índice de bienestar Psicológico

conocido por sus iniciales en inglés GSRS (gastro-intestinal Symptom Rating Scale)

En los estudios realizados en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico se demuestra que también en este aspecto, el tratamiento con Inhibidores de la Bomba de Protones es más eficaz que los anti-H2. (52).

Todos los Inhibidores de la Bomba de Protones demuestran en los estudios efectuados una eficacia similar, de forma que consiguen tasas de cicatrización de la esofagitis por reflujo a las cuatro semanas de tratamiento del 70-80% y a las ocho semanas del 85-95%, sin que se observen diferencias estadísticas entre ellos, en un estudio de 5500 pacientes. (53)

CAPITULO V I

6.1 ESOFAGO DE BARRETT.

Es una enfermedad rara del aparato digestivo, que se caracteriza por la sustitución del epitelio plano, escamoso del esófago por epitelio cilíndrico o columnar, propio del estómago, que fue descrita por el cirujano Norman R. Barrett en 1950. El primer punto controvertido es la definición clásica, como la condición en la cual una variable longitud de epitelio escamoso del esófago distal, es reemplazado por epitelio columnar (54,55).

Se ha observado que la mucosa metaplásica se extiende cefálica mente en el esófago a una media de 0.5-1.7 cm. por año (56)

Aunque la existencia de una hernia hiatal, un esfínter esofágico inferior abierto o una esofagitis concomitante, pueden dificultarlo, creemos que el mejor método para identificar en la práctica el esófago de Barrett clásico es el diagnóstico endoscópico. (54, 55, 57).

Últimamente tiende a definirse al esófago de Barrett, como **la presencia de mucosa columnar con metaplasma intestinal en el esófago inferior, incluida la mucosa que tapiza el esfínter esofágico inferior**., basados en esta nueva definición, se pueden distinguir dos tipos de esófago de Barrett, el clásico de 3 o más centímetros y el llamado corto que tendría menos de 3 cm. Este esófago de Barrett corto, aunque no predisponga tanto al cáncer como el clásico (58,59) es unas diez veces más frecuente, por lo que puede explicar el aumento en la incidencia del adenocarcinoma de esófago detectado en los últimos años. Faltan estudios para ver si estaría justificado tomar biopsias sistemáticas a todos los pacientes sometidos a endoscopia por cualquier motivo, para determinar si existe o no metaplasma intestinal.

6.2 DIAGNÓSTICO HISTOLOGICO.

El esófago de Barrett tiene una naturaleza heterogénea. Se trata de un mosaico de células, glándulas y cambios arquitecturales, que muestran grados variables de epitelio intestinal o gástrico (60, 61) lo cual ha provocado una confusión. De entre este mosaico de células, glándulas y tipos arquitecturales, se pueden distinguir, tres tipos de epitelio columnar:

- Epitelio tipo fundus gástrico, cuya superficie está tapizada por células muco secretoras y contiene glándulas con células parietales y principales.

- Epitelio tipo cardial o de transición, como el del cardias gástrico, con criptas y glándulas productoras de moco, pero sin células parietales ni principales.

- Epitelio intestinal especializado, que tiene características de la mucosa gástrica y de la intestinal, incluyendo superficie villiforme y criptas conteniendo células secretoras de moco.

Este último tipo histológico, que parece ser el único que puede malignizarse, está asociado a una alta tasa de movimientos celulares, como se ha demostrado con tinciones con timidita (62) y a una alta proporción de células proliferativas (63)

6.3 REGRESION DEL ESOFAGO DE BARRETT.

Si la trascendencia del esófago de Barrett está en su elevado riesgo de transformación maligna, que se estima entre 30 y 125 veces más que la población general (64) los tratamientos que induzcan su regresión y la sustitución de la mucosa metaplásica por epitelio escamoso normal, pueden suprimir el riesgo de cáncer.

En 1980, Brand y col (65) publican la regresión parcial de la mucosa metaplásica de Barrett en 4 de 10 pacientes, después de cirugía antirreflujo, sin embargo otros trabajos realizados con idénticas técnicas no han demostrado regresión de la metaplasma después de una cirugía antireflujo con éxito (66, 67, 68). **Todas estas razones nos llegan a concluir que la regresión completa del esófago de Barrett después de cirugía antireflujo es dudoso (69) la posibilidad de evolución hacia el Adenocarcinoma persiste después de la cirugía entireflujo por la que la vigilancia debe continuar (70).**

Patel y colaboradores (71) en 1982 publican la regresión de un caso de esófago de Barrett después de un tratamiento con H2. Deviere y colaboradores (72) observan regresión parcial del epitelio de Barrett con el uso de inhibidores de bomba de protones.

Este controvertido aspecto sobre la regresión total o parcial del esófago de Barrett por una u otra terapéutica, no sería razonable someter al paciente a cirugía antirreflujo por este motivo, ya que no parece que pueda prevenir este riesgo (90-91), como tampoco parece justificado, someterlo a una terapéutica de intensa supresión del ácido durante largo tiempo (73,74)

6.4 INDICADORES DE RIESGO DE CANCER

El problema más importante que plantea el esófago de Barrett es, sin ninguna duda, el de su posible malignización. Actualmente, como resultado de numerosas investigaciones (57,75,76,77,78) se reconoce su asociación con el adenocarcinoma, y es considerado como una condición pre cancerosa, incluso para los más detractores e incrédulos. En cualquier caso están de acuerdo en que, el riesgo de adenocarcinoma es, al menos, entre 30 y 40 veces más frecuentes que el esófago de Barrett que en la población normal (75 a 80,)

Los puntos más conflictivos está en distinguir entre displasia leve, indefinida o que no existe y entre displasia severa y carcinoma “in situ” En esofaguectomías por displasia severa, no es infrecuente descubrir, en la pieza de resección, un adenocarcinoma no diagnosticado previamente (81,82 a 85)
Otro problema importante que plantea la displasia, es saber si una vez establecida, puede o no regresar con un tratamiento médico o quirúrgico adecuado.

Por último hay que subrayar que **la progresión de esófago de Barrett a carcinoma no es obligatoria** y que, incluso, cuando se desarrolla una displasia puede permanecer estable y hasta regresar.

6.5 PROFILAXIS DEL ESOFAGO DE BARRETT.

La esofagitis por reflujo es el primer escalón en la progresión de la enfermedad hacia el esófago de Barrett. Esta sólo debe evitarse, haciendo que el material refluido pierda su agresividad o que no se produzca el reflujo, lo primero se consigue con tratamiento médico, lo segundo con medidas quirúrgicas.

El tratamiento médico incluye una serie de medidas higiénicas dietéticas comunes a todos los pacientes y el empleo de una medicación eficaz. Lo que debe tener en cuenta tanto el médico como el paciente, es que abandonado el tratamiento, la tendencia natural de la enfermedad es la recidiva por lo que debe tenerse en consideración que el tratamiento conservador debe llevarse por vida. **En la práctica la cirugía sólo se reserva en los pocos casos donde fracasa el tratamiento médico o en circunstancia individuales especiales.**

El tratamiento del esófago de Barrett persigue, fundamentalmente, evitar su progresión hacia el adenocarcinoma, para lo cual lo deseable seria conseguir su regresión total con uno u otro método.

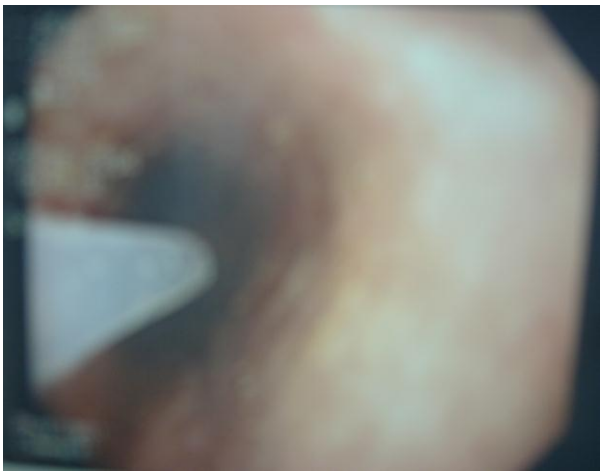

Figura 5.1 Esófago de Barrett .luego de tinción con ácido acético H C. 20043366

6.6 SEGUIMIENTO.

La mayoría de los estudiosos del problema defienden que el esófago de Barrett es una situación de mayor riesgo de cáncer por lo que se plantea la necesidad del seguimiento de estos pacientes.

De acuerdo con lo que acabamos de mencionar, se podría concluir, que el seguimiento de estos pacientes, genera un enorme trabajo, excesivo gasto y molestias innecesarias para los pacientes, lo que hace que la relación costo-beneficio sea inadecuada y, por lo tanto, **la conclusión sería que no deben seguirse estos pacientes.**

Las observaciones también señalan que las pacientes cuyo epitelio metaplásico es del tipo intestinal especializado, tiene mayor riesgo de cáncer que los de los tipos cardial o de fundus gástrico, por lo que, al menos deben considerarse como de riesgo medio para el cáncer.

La relación de los factores ambientales, como el alcohol y el tabaco, con el mayor riesgo de malignización en el esófago de Barrett es un punto controvertido en la literatura (86, 87, 88, 89, 90 a 93). Ambos tóxicos al disminuir el tono del esfínter esofágico inferior, favorecen el reflujo y, por lo tanto sus consecuencias, una de las cuales es el esófago de Barrett, por lo que, cuando exista un consumo importante de ambos tóxicos, el paciente debe ser considerado de riesgo medio a efectos del seguimiento.

En relación al riesgo de malignización y de acuerdo a lo analizado se diferencian tres grupos de paciente de esófago de Barrett:

1. Pacientes de bajo riesgo, que incluiría aquellos cuyo epitelio metaplásico sea de tipo cardial o fúndico y los marcadores tumorales sean negativos en estos casos es suficientes con un control endoscópico biopsico hasta los 70 años, en que se suprime el seguimiento.
2. Pacientes de riesgo medio comprenden a los fumadores y bebedores importantes que tienen extensión de la metaplasia igual o menor de 5 cms el control endoscópico debe ser anual y suprime a los 70 años.

3. Pacientes de alto riesgo en este caso debemos diferenciar dos sub grupos:

A.- Pacientes con displasia leve o algunos de los marcadores tumorales positivos se propone control endoscópico cada 6 meses hasta que en dos exploraciones seguidas no encontremos displasia ni otros marcadores tumorales positivos, con lo cual se pasaría a control anual como los del grupo anterior.

B.- Pacientes con Displasia Severa, en estos casos debemos repetir la endoscopia biopsia inmediatamente, debido a la posibilidad de la existencia un cáncer en vecindad. Si se confirma displasia severa se aconseja el estudio por dos patólogos distintos si coinciden en el diagnostico y, además existen otros marcadores tumorales positivos, plantear seriamente el tratamiento quirúrgico a

no ser que exista contraindicación en cuyo caso, plantearíamos otras opciones terapéuticas como hemos indicado anteriormente.

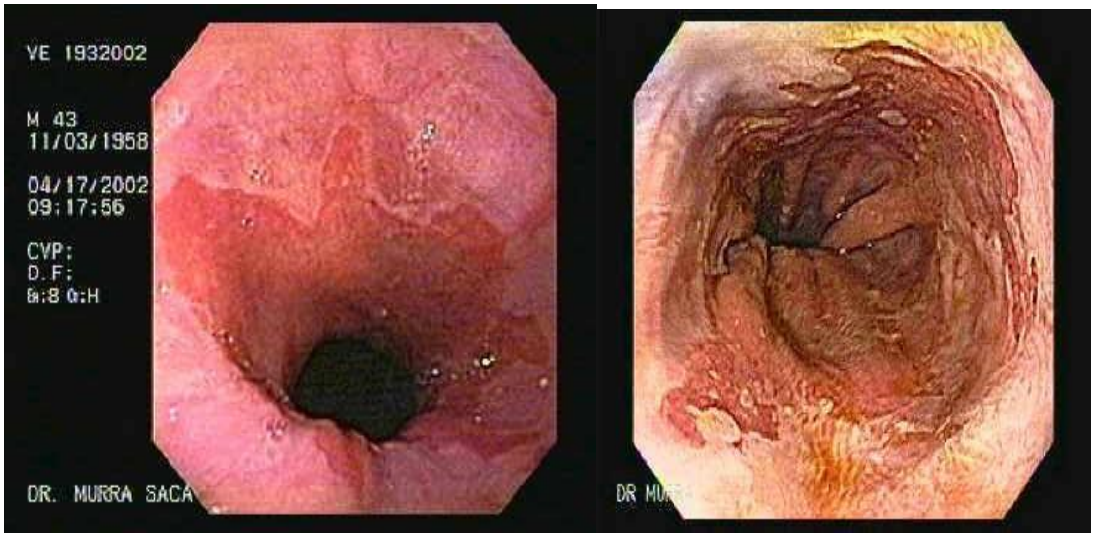

Figura 5.2 a la izquierda esófago de Barrett sin tinción y a la derecha luego de la tinción. Fotos copiadas de Internet.

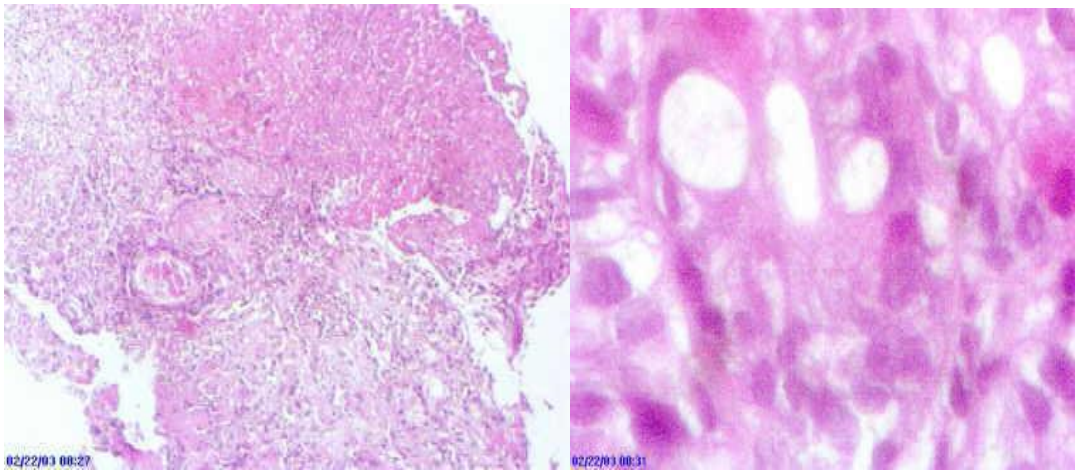

Figura 5.3 vistas con microscopio de luz con aumento de 40X y con tinción de hematoxilina y eosina se puede apreciar, en la figura de la izquierda a un esófago de Barrett con epitelio tipo cardial o de transición, y a lado, otro estudio histopatológico de esófago de Barrett pero con epitelio intestinal especializado.

CAPITULO VII

7.1 MICOSIS ESOFÁGICA.

Los hongos son organismos obicuos en la naturaleza y ocupan un importante nicho ecológico. Se encuentran en el suelo, agua, sobre restos orgánicos, plantas, animales, objetos inanimados, alimentos y en ambientes hospitalarios.

Los hongos que interesan a la micología médica adoptan dos formas fundamentales. Levadura y filamentosa, la mayoría de ellos se presentan sólo con una forma pero algunos hongos (dimórficos) presentan las dos.

Se ha reconocido más de 100 especies de hongos como causantes de enfermedad humana, sólo algunos dependen del huésped humano como los parásitos y la mayoría solo infectan de forma accidental. Las micosis se han dividido en profundas o sistémicas y cutáneas. Las profundas afectan a órganos o vísceras internas y su puerta de entrada suele ser la respiratoria por la inhalación de esporas presentes en el ambiente. Las cutáneas crecen exclusivamente en la epidermis, pelos y uñas y su acción destructiva es escasa con tendencia a la cronificación. (94)

7.2 Candidiasis esofágica.

La razón para analizar este cuadro es que todas las empresas farmacéuticas que buscan nuevas fórmulas anti Cándida comienzan sus estudios con esta enfermedad. Esto se debe a que, si el tratamiento fracasa, se desarrolla candidemia y, si el tratamiento de la candidemia fracasa, lo más probable es que el enfermo fallezca. El diagnóstico es fácil, pero es preciso recordad que los pacientes con SIDA. Pueden tener lesiones por citomegalovirus, virus herpes simple o micobacterias, enmascaradas por la

Cándida, que no se hacen evidentes hasta que se ha limpiado el hongo. En consecuencia, el paciente continuará con esofagitis, aunque la Cándida ya haya desaparecido.

La mortalidad de esta patología es baja en sí, pero la morbilidad es muy intensa. Puede haber baja de peso importante, con desnutrición, por lo que el paciente empeora en vez de mejorar, aunque es raro que sea causa directa de muerte. Si los hongos atraviesan la mucosa, se encuentran con los polimorfonucleares como línea de defensa. Sin embargo, en los enfermos de cáncer, también hay mucositis, y cuando los hongos atraviesan la mucosa no se encuentran con polimorfonucleares ya la infección se disemina. Esta es la principal diferencia.

En los casos con VIH, el recuento bajo de linfocitos CD4 (+) significa que hubo tratamientos previos con fluconazol, por lo que el resultado del tratamiento del cuadro actual puede dar problemas.

En conclusión, la candidiasis resistente al fluconazol suele ser un signo del SIDA terminal y significa que la sobreviva del paciente no será muy larga, a menos que se instale un tratamiento muy agresivo.(95)

CAPITULO VIII

8.1 HIPOTESIS.

El uso de la endoscopía digestiva alta en pacientes con factores de riesgo y patologías diferente al cáncer de esófago con cepillado endoscópico de este órgano, constituiría un método opcional y barato para el diagnostico precoz de las lesiones premalignas del esófago y adicionalmente el uso de tocaciones con solución de ácido acético al 5% luego del Papanicolau descrito, permitiría relacionar al papiloma virus humano como una de las posibles causas del carcinoma epidermoide del esófago.

La endoscopía digestiva alta con tocaciones de ácido acético al 5% más cepillado esofágico permitirá establecer un **diagnóstico precoz** de lesiones premalignas y malignas esofágicas.

8.2 VARIABLE INDEPENDIENTE:

- Cepillado endoscópico.
- Uso de tocaciones con solución de ácido acético al 5%.

8.3 VARIABLE DEPENDIENTE:

- Uso de la endoscopia digestiva alta.
- Diagnóstico precoz de lesiones premalignas.
- Presencia o ausencia del Papiloma virus humano.

8.4 OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES.

El cepillado esofágico endoscópico es un procedimiento que sirve para recolectar células una vez aplicado este material en la mucosa esofágica.

Las tocaciones con ácido acético en la mucosa esofágica es otra técnica que a través del endoscopio, aplicamos este ácido pudiendo de esta manera identificar las zonas que resultaran acetoblancas y luego biopsiarlas, para su estudio histopatológico y descartar áreas donde pudiera residir el papiloma virus humano.

La endoscopía digestiva alta es un procedimiento por el cual nos sirve mediante la introducción de fibra óptica la exploración de la porción superior del ,tubo digestivo. En nuestro estudio utilizando este método trataremos de obtener resultados para el diagnóstico precoz del cáncer del esófago.

Las lesiones premalignas estarían relacionadas con las zonas acetoblancas luego de la aplicación del ácido acético. De igual forma como lesión premaligna se debe considerar al esófago de Barrett que aún siendo controlado y tratado pudiera degenerar en un carcinoma epidermoide del esófago.

El papiloma virus es un ADN virus de los cuales actual mente existen cerca de 80 cepas diferentes, teniendo poder oncogénico las cepas, 16, 18 y 31 y que están relacionadas con la evolución de lesiones escamosas malignas del esófago, así como también del tracto anogenital, pene, cabeza cuello y laringe.

8.5 DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO.

Este es un estudio prospectivo y descriptivo.

8.6 UNIVERSO, POBLACION Y MUESTRA.

Vamos a considerar al universo los pacientes de SOLCA, la población será los pacientes del Servicio de gastroenterología, y la muestra serán aquellos pacientes que se realicen endoscopía digestiva alta que se encuentren entre los 20 hasta los 85 años en ambos sexos, y que no presenten sintomatología esofágica, independientemente de que presenten factores de riesgo para el cáncer de esófago como los descritos anteriormente, los cuales serán ponderados para evaluar su significancia en relación a otros factores.

8.7 CRITERIOS DE INCLUSION.

- Cualquier paciente asintomático esofágico que se realice una EDA por problemas gastroduodenales.
- Pacientes de 20 a 85 años sin sintomatología esofágica.
- Personas con diagnóstico citológico de Papiloma Virus Humano.

8.8 CRITERIOS DE EXCLUSION.

- Pacientes con sintomatología esofágica por cáncer del esófago.
- Pacientes con otras patologías esofágicas diagnosticadas.

CAPITULO IX

9.1 MATERIALES Y METODOS.

9.1.1 Recursos humanos:

- Médicos gastroenterólogos endoscopistas.
- Médico anestesiólogo.
- Médicos residentes.
- Licenciado en anestesiología
- Licenciada en enfermería.
- Auxiliar de enfermería.
- Personal del Departamento de Sistemas.
- Citólogos.
- Patólogos.
- Pacientes.
- Secretaria.
- Cajeras.
- Conserjes.

9.1.2 Recursos físicos:

- Una sala de procedimiento para realizar endoscopías digestivas altas.
- Un endoscopio de fibra óptica flexible marca OLYMPUS EXERA-Modelo GIF-Q160Z.
- Monitor de 14 pulgadas.
- Fuente de luz. Marca OLYMPUS EXERA.-Modelo CLV-160.
- Video impresora a color, Marca SONY-Modelo UP-1800MD.
- Teclado OLYMPUS EXERA.
- Una computadora clonada.
- Lavador automático de endoscopios, Marca OLYMPUS.
- Esterilizador automático de endoscopios, Marca STERIS.
- Manguera endoscópica para instilación de líquidos.
- Cepillos endoscópicos.
- Guantes.de manejo. No 7 y 71/2.

- Gorra.
- Mascarilla.
- Bata de Cirugía.
- Ambú.
- Tubo de Mayo.
- Frascos de 100cc con formol.
- Frascos de 100cc con alcohol 90%
- Láminas portaobjetos.
- Clips metálicos pequeños.
- Jeringuillas de 20 cc.
- Solución de ácido acético al 5%.
- Microscopio.
- Una ampolla de dormicum
- Una ampolla de atropina.
- Jeringuillas de 5 cc.
- Ficha de registro.

CAPITULO X

10.1 RESULTADOS:

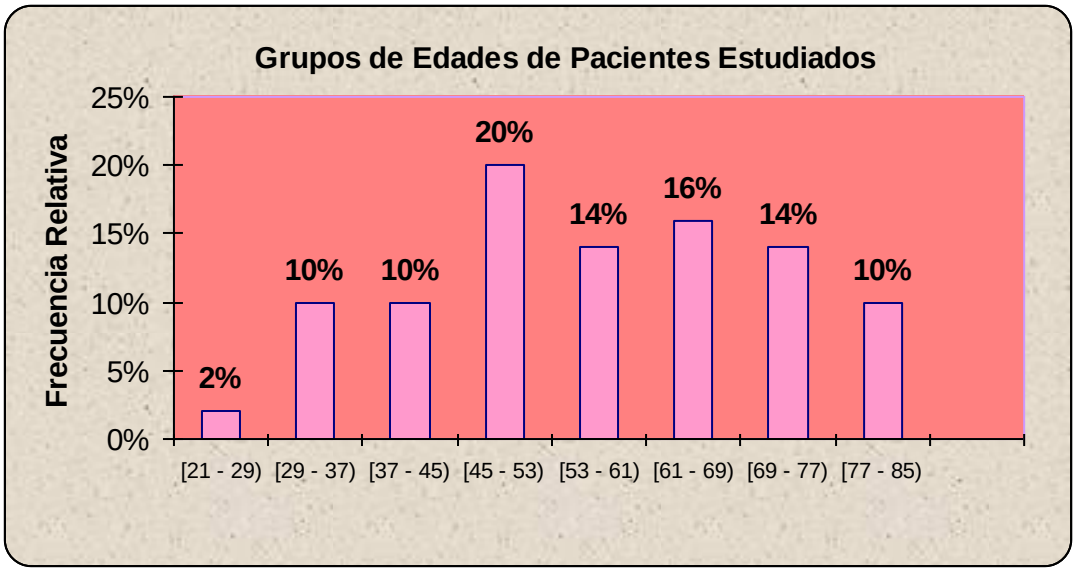

Gráfico. 10.1. Histograma de frecuencia de Edades

Al análisis estadístico de este cuadro, podemos observar que el grupo etario que más se destaca en nuestro trabajo, es de los 45 a los 80 años, lo que significa que en estas edades ha existido mayor preocupación por parte de los pacientes, para realizarse un estudio endoscópico de control, que generalmente ha sido en base a una patología gastroenterológica alta.

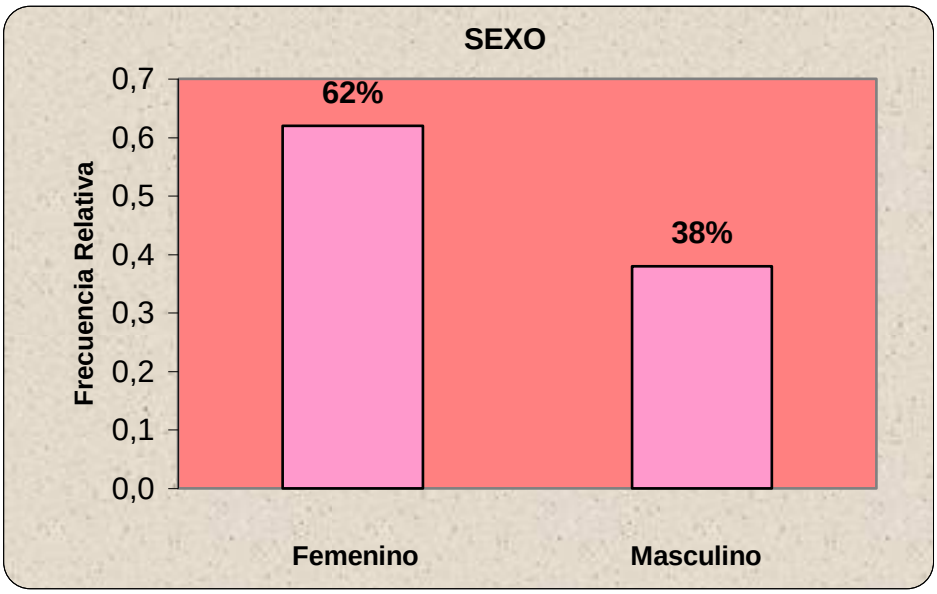

Gráfico. 10.2 Histograma de frecuencia de sexo.

El análisis estadístico de este gráfico nos permite determinar que el género que predominó en este estudio es el femenino, lo que significa que las patologías del tubo digestivo alto la están liderando las mujeres.

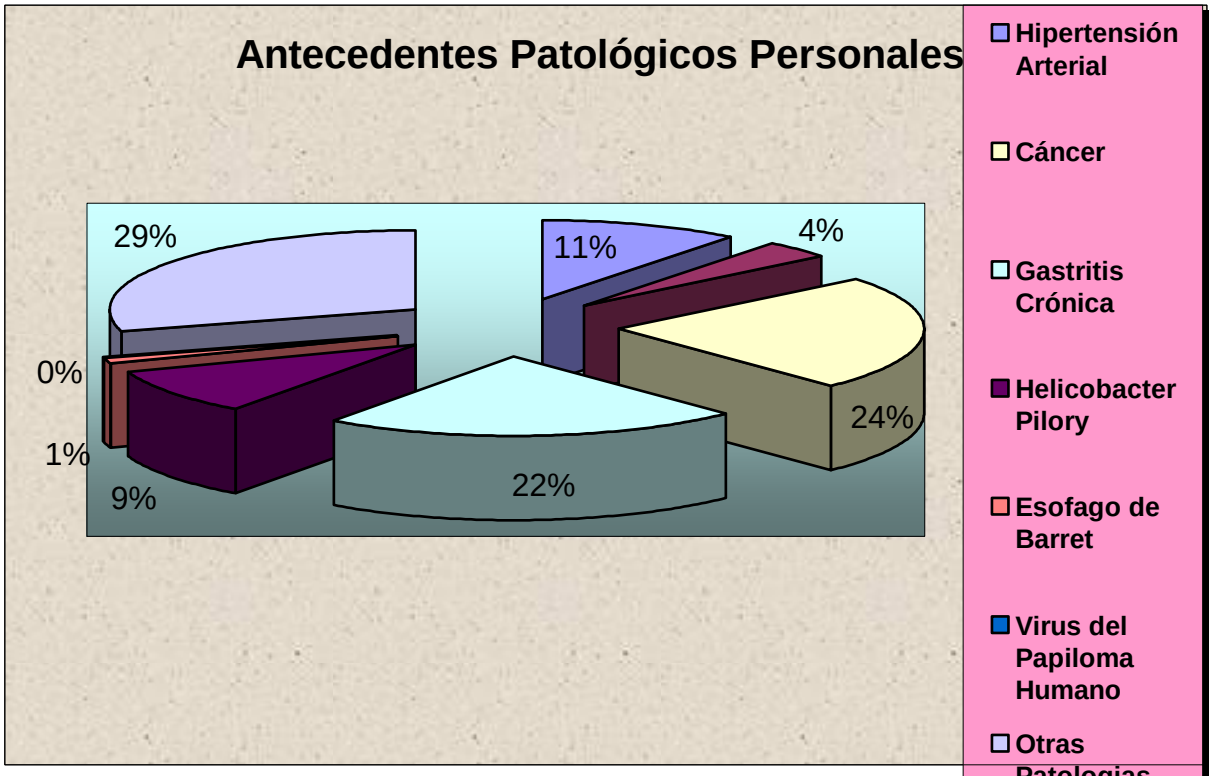

Gráfico 10.3 Histograma de frecuencia de Antecedentes Patológicos Familiares.

El análisis estadístico de este gráfico nos demuestra, que el antecedente patológico personal más importante es el de otras patologías que las hemos clasificado como aquellas que no tienen en realidad nada que ver con el cáncer, como son, algunas enfermedades de la infancia, antecedentes quirúrgicos no oncológicos, seguida ahora sí luego de los pacientes oncológicos, seguramente porque nuestro Instituto, es precisamente para control de esta patología. Sin embargo es preciso mencionar la importancia en nuestros pacientes estudiados de la gastritis crónica, la misma que ocupa un porcentaje muy elevado.

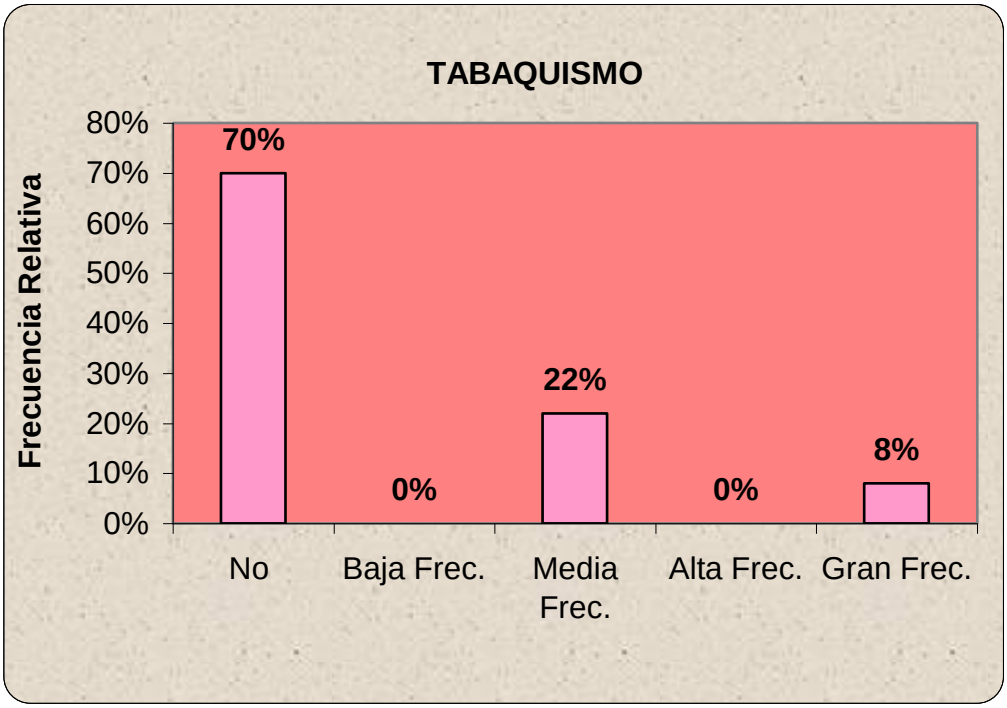

Gráfico 10.4. Histograma de frecuencia del tabaco.

Al estudiar el análisis estadístico de este gráfico nos demuestra que en realidad, el porcentaje más elevado de nuestros pacientes no fuman, seguido luego de aquellos que tienen una frecuencia media en tabaquismo, esto es aquellos que consumen de 5 a 6 cigarrillos por día según la Organización Panamericana de la Salud, y continuando con el estudio repunta también el gran fumador que es aquel que consume más de 25 cigarrillos por día según la misma Organización, mencionada.

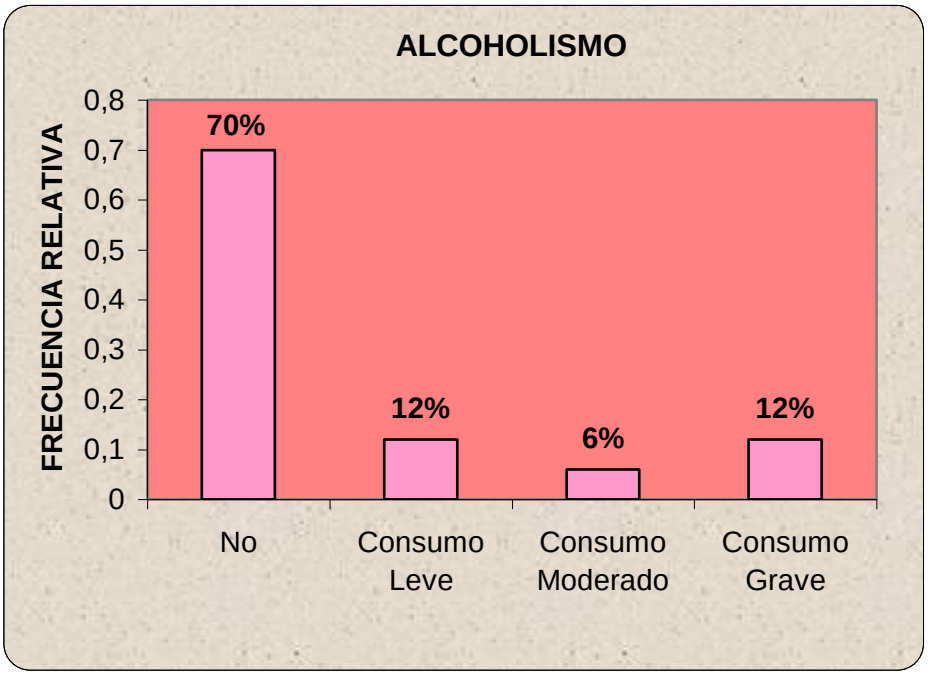

Gráfico 10.5 Histograma de frecuencia del consumo de alcohol.

El análisis estadístico de este gráfico, nos permite observar que la mayor parte de nuestros pacientes no consumen alcohol, y que van seguido de aquellos de consumo leve y consumo grave que juntos equivaldrían a la cuarta parte de nuestros pacientes estudiados, lo que estadísticamente implica que el consumo de alcohol, tiene importancia en los pacientes seleccionados.

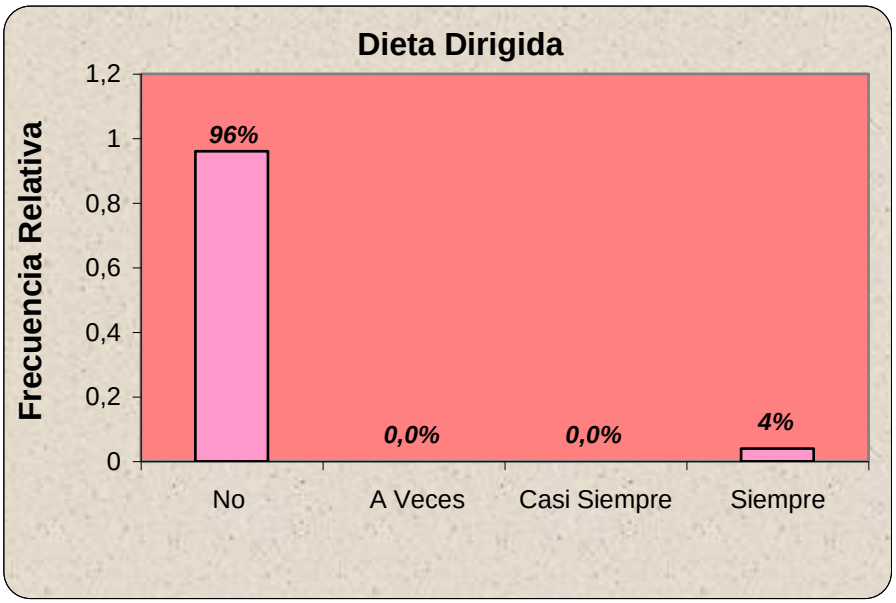

Gráfico 10.6 Histograma de frecuencia de dieta dirigida.

El análisis estadístico de este histograma nos permite poner atención que la mayoría de nuestros pacientes no siguen una dieta dirigida, lo que implica un mayor aumento de las patologías digestivas.

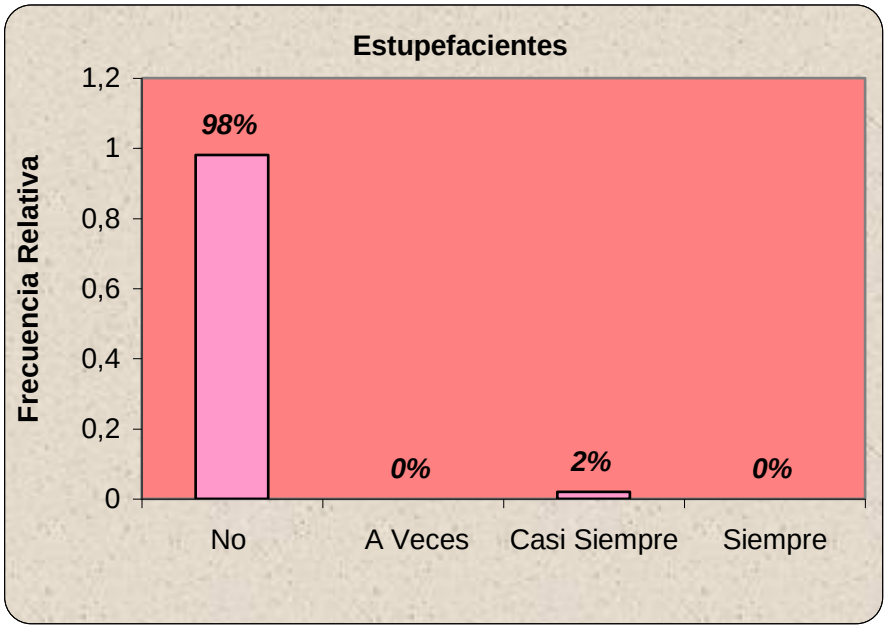

Gráfico 10.7 Histograma de frecuencia de consumo de estupefacientes.

Al análisis estadístico de este gráfico nos indica que en realidad el consumo de estupefacientes, no es una variable importante en nuestro estudio.

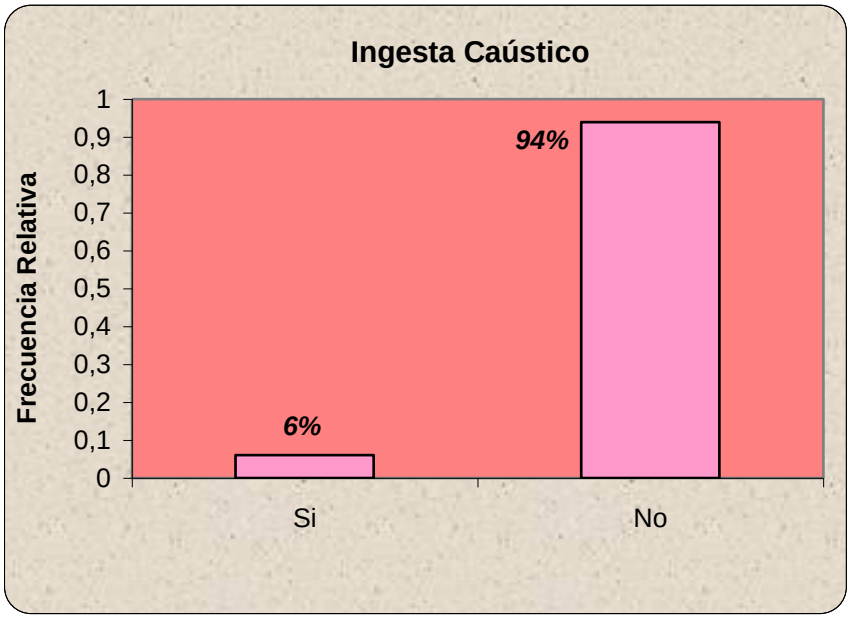

Gráfico 10.8 Histograma de frecuencia de ingesta de caústicos.

Al análisis estadístico de este gráfico nos indica que el mayor porcentaje de nuestros pacientes, no tuvieron antecedentes de ingesta de cáusticos.

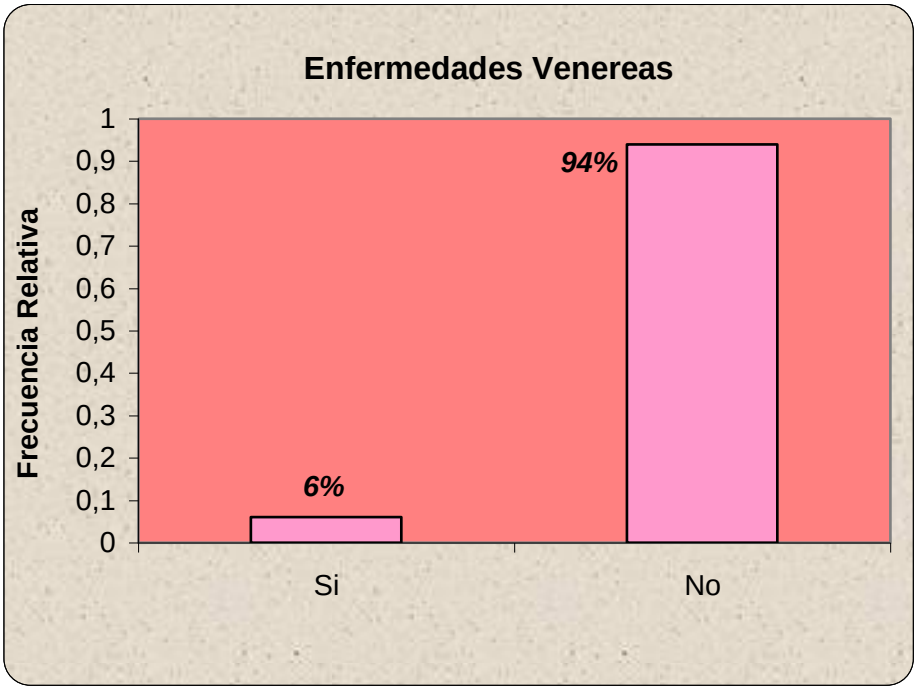

Gráfico 10.9 Histograma de frecuencia de enfermedades venéreas.

El análisis estadístico de este histograma nos indica que en nuestro grupo de estudio, las enfermedades venéreas fue un mínimo porcentaje como se señala, y esta patología se debió a la gonorrea.

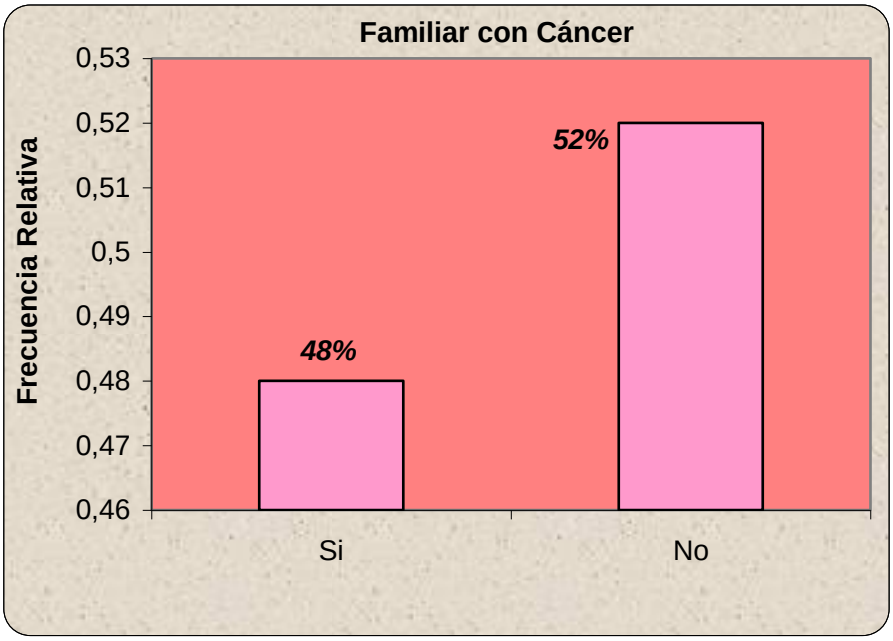

***Gráfico 10.10 Histograma de frecuencia de familiares con cáncer*.**

En análisis estadístico de este gráfico nos demuestra la relación importante de nuestros pacientes estudiados y sus antecedentes familiares con la patología oncológica.

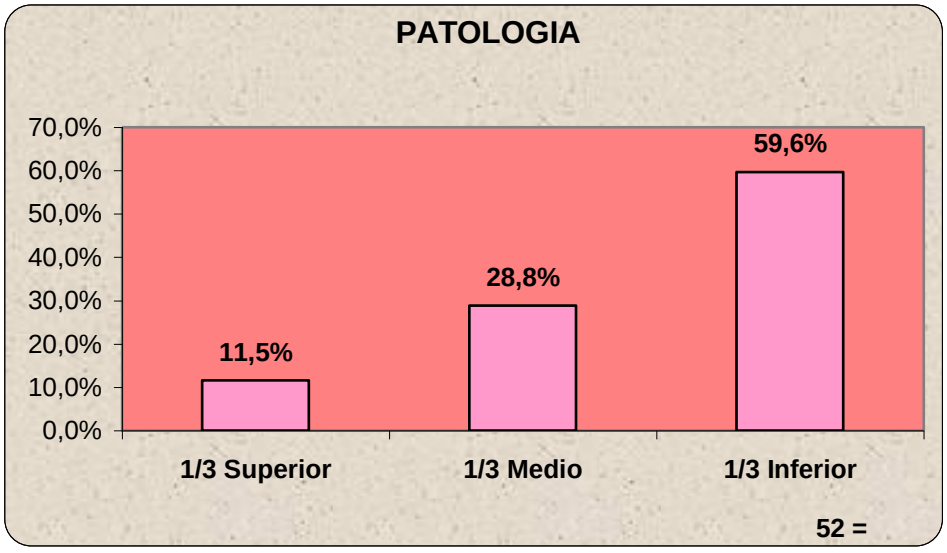

***Gráfico 10.11 Histograma de frecuencia de la histopatología del esófago*.**

El análisis estadístico de este cuadro nos permite apreciar, que el tercio inferior del esófago, fue el segmento mayor estudiado, seguido del tercio medio y superior.

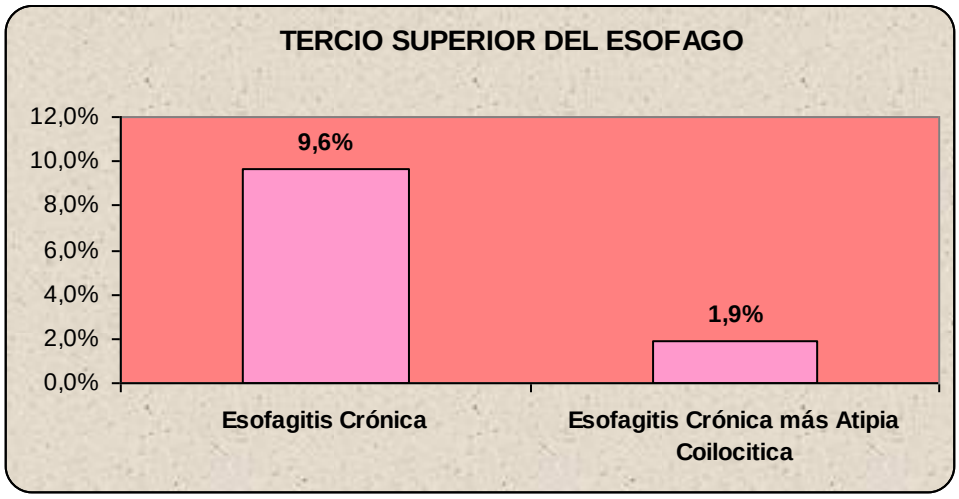

Gráfico 10.12 Histograma de frecuencia de la histopatología del tercio superior del esófago.

El análisis estadístico de este histograma nos permite apreciar que en el tercio superior del esófago, además de la esofagitis crónica se observa la presencia de atipia coilocítica que nos demuestra la presencia del virus del papiloma humano.

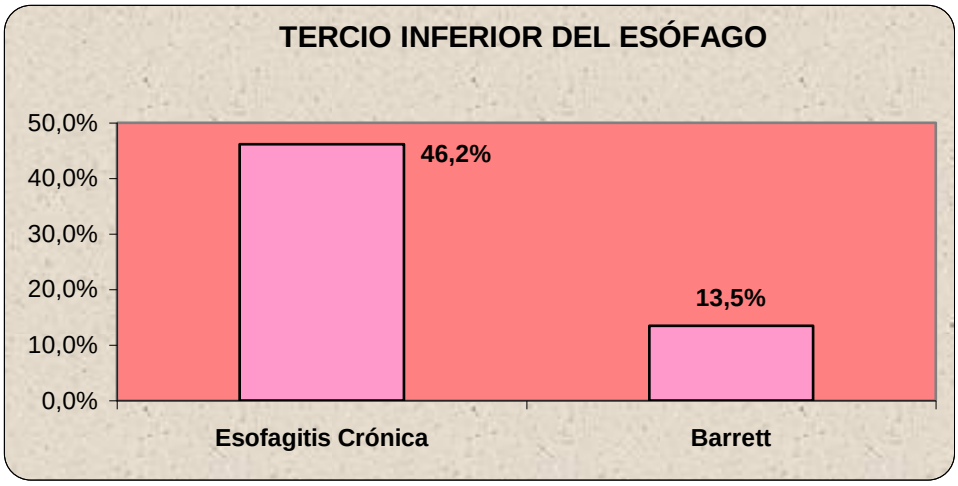

Gráfico 10.13 Histograma de frecuencia de la histopatología del tercio inferior del esófago.

El análisis estadístico de este gráfico nos indica que además de la esofagitis crónica presente en todos los segmentos del esófago, la patología conocida como esófago de Barrett, se presenta en este tercio, como lo indica la literatura universal.

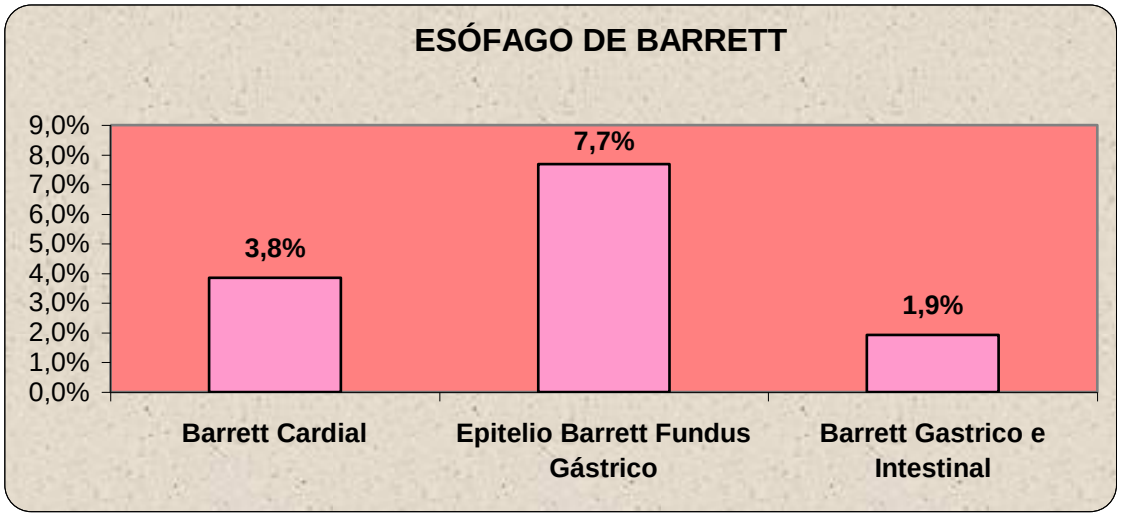

Gráfico 10.14 Histograma de frecuencia de la clasificación histopatológica del Esófago de Barrett.

El análisis estadístico de este histograma nos permite apreciar que dentro del esófago de Barrett el epitelio tipo fundus gástrico fue el más sobresaliente, seguido del epitelio cardial e intestinal.

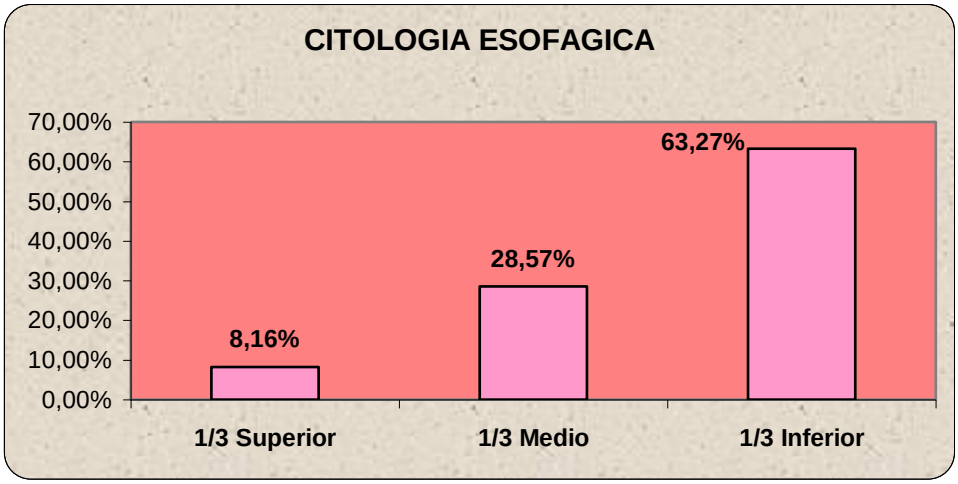

Gráfico 10.15 Histograma de frecuencia de la citología esofágica estudiada.

Al análisis estadístico de este gráfico de barras podemos apreciar que el tercio inferior fue el segmento que mayor muestra se recolectó para este estudio, seguido del segmento medio y del inferior del esófago.

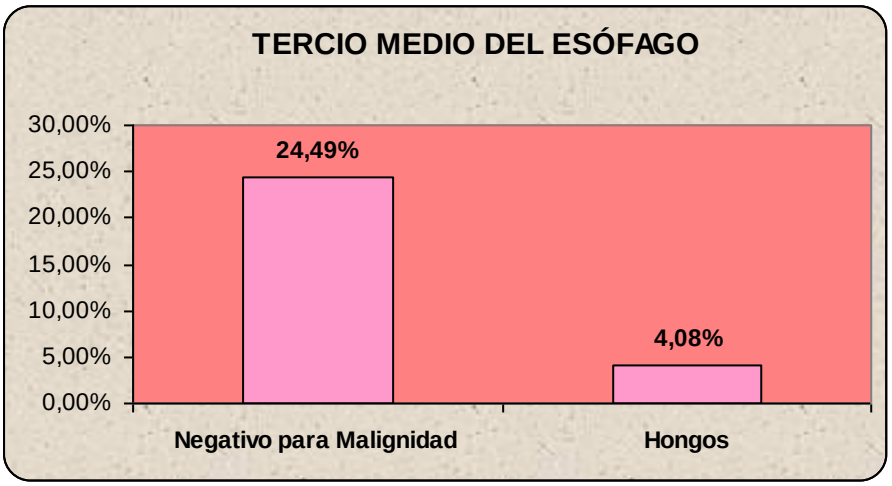

***Gráfico 10.16 Histograma de frecuencia de la citología del tercio medio del esófago*.**

El análisis estadístico de este histograma nos permite apreciar que en la citología esofágica del segmento medio del esófago hubo un grupo de pacientes con micosis esofágica que se debió probablemente a la disminución en su inmunidad.

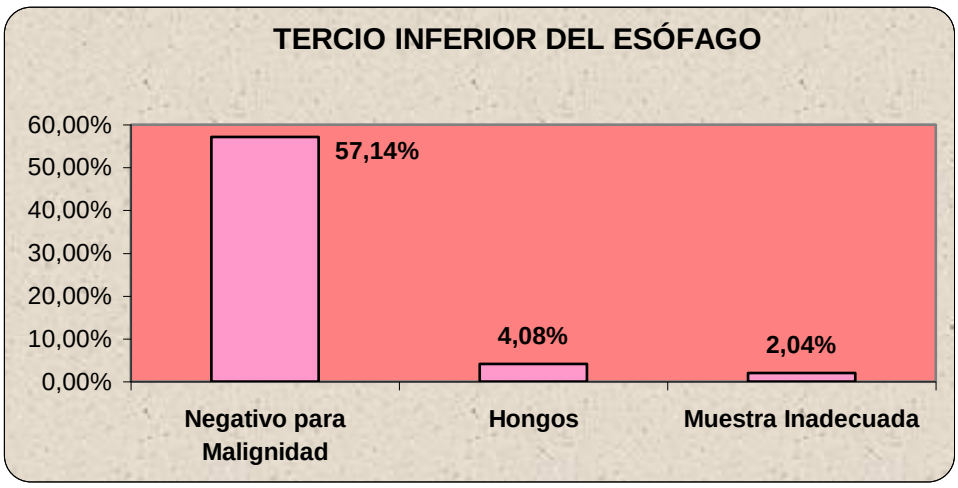

Gráfico 9.17 Histograma de frecuencia de la citología del tercio inferior del esófago.

El análisis estadístico de este gráfico observamos que en la citología esofágica del segmento inferior del esófago hubo también un grupo de pacientes con micosis esofágica y un porcentaje en que la muestra fue inadecuada para el estudio.

CAPITULO X I

11.1 Conclusiones:

- En nuestro estudio el segmento esofágico que fue más estudiado tanto en histopatología como en citología correspondió al tercio inferior.

- La histopatología del tercio superior del esófago demostró que de seis pacientes estudiados en este segmento a uno se diagnosticó coilocitos, lo que implica la presencia del Virus del Papiloma Humano en el 16.6% de los pacientes estudiados en este segmento, o sea casi la quinta parte.

- La anatomía patológica además nos demostró que existe un alto índice de enfermedades subclínicas del esófago: A todos los pacientes a quienes se realizó biopsia presentaron esofagitis crónica, otro grupo presentó Esófago de Barrett, otro grupo micosis esofágica, y un último la presencia de coilocitos, con los porcentajes ya señalados.

- La citología esofágica nos demostró que el 100% de las muestras fue negativa para malignidad, y no demostró como en otros estudios la presencia del coilocito, por lo que se cumple con lo propuesto de hacer un diagnóstico precoz y oportuno.

- La citología esofágico nos permitió en cambio diagnosticar algunos casos de micosis esofágica en el segmento medio e inferior, no así en el superior, lo que haría pensar que la micosis orofaríngea no tiene relación con las micosis esofágicas demostradas en otros estudios en el tercio superior, y más bien nuestros hallazgos se deban a la inmunosupresión que están sometidos nuestros pacientes en este instituto por ser un centro oncológico.

- El ácido acético al 5% y 20 ml. de instilación no fue bien tolerado en los pacientes a quienes se estudió el segmento superior del esófago.

- La citología esofágica por sí no es un método muy sensible, más bien la biopsia dirigida mediante tinción con ácido acético nos permitió recopilar mayor información de las enfermedades subclínicas del esófago a excepción de la micosis en donde la citología tiene su importancia, de acuerdo a nuestros resultados.

CAPITULO XII

12.1 Recomendaciones.

- Dotar al Departamento de Gastroenterología los cepillos endoscópicos.

- Realizar este estudio en grupos de mayor riesgo como pudieran ser esposos con mujeres que tengan el Virus del Papiloma Humano.

- Tener un mejor número de muestras del tercio superior del esófago que es donde mayormente se oculta el Virus del Papiloma Humano en este órgano, aunque no necesariamente.

- Mejorar la técnica y disminuir la concentración del ácido acético al 3% y la cantidad a 10 mililitros cuando se vaya a estudiar el tercio superior del esófago, debido a que en los otros segmentos la concentración y la cantidad utilizada fue bien tolerada.

- Utilizar esta técnica como procedimiento de rutina en las endoscopías digestivas altas, para la prevención, diagnóstico, y control de la esofagitis crónica, esófago de Barrett y otras enfermedades subclínicas del esófago ya nombradas, debido a que el costo aumenta solo en $ 5 en nuestro instituto, y los beneficios de un diagnóstico oportuno son más baratos e incalculables.

- El cepillado endoscópico y la biopsia, en los pacientes oncológicos deberá realizarse por separado en los diversos segmentos del esófago, con el propósito de determinar, más de una patología que es frecuente por su inmunosupresión.

- Controlar cada 6 meses a la paciente que se diagnóstico el virus del papiloma humano en el esófago para que no se vaya a desencadenar en un carcinoma epidermoide. De igual manera controlar y dar tratamiento a las otras patologías encontradas, de acuerdo a protocolo del instituto.

- La pareja sexual de la paciente a quien se encontró los coilocitos, deberá realizarse la investigación pertinente para comparar la primoinfección y dar el tratamiento adecuado.

- La tipificación del subtipo del Virus del Papiloma Humano encontrado en el esófago, será muy importante para correlacionarlo con otros virus papilomas humanos encontrados en otros órganos con epitelio escamoso.

BIBLIOGRAFIA

1. M.D. Anderson Cancer Center Department hoy Surgical Oncology Houston, Texas; MARBAN LIBROS, S.L. 2000.
2. Diagnóstico precoz del Cáncer esofágico. Zarate N, Servicio de Aparato digestivo. Hospital General Vall d¨Hebrón. http://www.aecirujanos. es/formacion/esofago/esofagico.html
3. Raphael HA, Ellis FH Jr, Dockerty MB. Primary adenocarcinoma of the esophagus: 18-year review and review of the literature. Ann Surg 1966;164(5):785-796..
4. Conio M, Carmeron AJ. Barrett´s esophagus and adenocarcinoma. Prevalence and incidence in Olmsted County. Gastroenterology 199;116:G1682.
5. Devesa Blot OJ, Fraumeni JF. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. Cancer 1998;83;23049-2053.
6. Winters C, Spurting TJ, Chobanian S, Curtis DdJ, Esposio RL, Hacker JF et al. Barrett´s esophagus. A prevalent, occult complication of gastro- esophageal reflux disease. Gastroenterology 1990;99:918-922.
7. IV CONBRESO VIRTUAL HISPANO AMERICANO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA
   http://conganat.uninet.edu/IVCVHAP/COMUNICACION-E/016/
8. Instituto Oncológico Nacional “Juan Tanca Marengo”. Registro Nacional de Tumores del Ecuador.
9. Actualización sobre el tratamiento quirúrgico del cáncer esofágico. Hospital Militar Docente “Dr. Joaquín Castillo Duany”. Rodríguez R, MEDISAN 2000;4(4):49-60
10. Gray JR, Hall PA , Nash J et al. Cigarette and alcohol use in patients with adenocarcinoma of the gastric cardia or lower esophagus. Cancer 1992;63:2227-2231.

11. Rabat GC, Ng SK, Wynder EL et al. Tobacco, alcohol intake and diet in relation to adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. Cancer Causes Control 1993; 4:123-132.
12. Brown LM, Swanson CA, Gridley G et al. Adenocarcinoma of the esophagus: role of obesity and diet. J. Nati Cancer Inst 1995;87:104-109.
13. Height, weight and cancer of the esophagus and stomach: a follow-up study in Norway. Tretti S, Robsahm TE. Eur J Cancer Prev 1999;8:115-122.
14. Wang HH, Hsiech EC, Antonioli DA. Rising incidente rate of esophageal adenocarcinoma and use of pharmacologic agents that relax the lower esophageal sphincter (United Status). Cancer Causes Control 1994; 5:573-578.
15. Weston AP, Badr AD, Topalovski M, Cherian R, Dixon A, Hassanein R. Prospective evaluation of the prevalence of gastric Helicobacter pylori infection in patients with GERD, Barrett esophagus, Barrett sysplasia an Barrett adenocarcinoma. Am J Gastroenterol 2000;95:387-394.
16. Lagergren J, Berstrom R, Lindgren A, Nyrén O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. New Engl J Medicine 1999;340(11): 825-831.
17. Sala SJ, Li M, et al. Esophageal cancer in linxian (China): a posible etiology and mechanism. Carcinogenesis 1982.
18. Pequignot G, Abbatucci JS. Oesophageal cancer and alcohol consumptiom: importante of type of beverage. Int J Cancer 1979..
19. Adams JD, Brunneman KD. Formation and carcinogenicity of N-nitrosamines in tovacco products. Tannenbaum D (eds), ACS Symposium No. 174. Washington D.C: 1981 p247.
20. Netter *Atlas de Anatomía Humana* Ciga-Geigy, 1993.
21. Latarjet-Ruiz Liard *Anatomía Humana 2a.Edición* Tomo II Editorial Médica Panamericana. Figuras Tomadas de Gambarelli. México, 1991.

22. Moore K.L. *Anatomía con Orientación Clínica 3a Ed.* Edit. Médica Panamericana, Bs. As, Argentina, 1993.
23. Ottenjam R y Elster K. Directores ejecutivos *Atlas de Enfermedades del Tracto Gastrointestinal Superior* Editora Sidney Cohen M.D. 1980.
24. Quiróz Gutiérrez *Tratado de Anatomía Humana* Tomo III Editorial Porrúa, México 1952.
25. Sinelnikov *Atlas de Anatomía Humana* Editorial Mir Moscú, 1980.
26. Tytgat Editor G.N.J. Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico y Estasis Gástrica Láminas del Prof. Geboes y Mebis de Leuven, Bélgica, 1991.
27. Salmo M. Lye corrosion carcinoma of the esophagus. Review of 63 cases. Cancer 1980;45:2655.
28. Tilanus, HW, Van Blakenstein M et al. A prospective study of esophageal squamous cell carcinoma in acalasia. Gut 1992.
29. Leon X, Quer M, Díez S, Orus C; Lopez-Pousa A, Burgues J. Second neoplasm in patients with head and neck cancer. Head Neck 1999;204-210.
30. Mandado S, Gra B, Haedo W, Domínguez C; Revista cubana de Oncología 2001; 17(1):48-53.
31. Crum,K., Cibas, E. Pathology of early cervical neoplasia. Churchill-Livingtone Inc., New York, 1994
32. www.grenapple.com/rgamble/papova.htm.
33. Blaustein`s Pathology of the female genital tract. Kurtman, R. Editor. Springer-Verlag, New York, 1994.
34. Tumors of the cervix, vagina and vulva. Atlas of tumor pathology, third series, vol, 4, Kurman, R., Norris, H., Wilkinsoon, E. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C., 1992
35. Beutner, K. Y col. Human papillomavirus and human disease. Am J Med 1997. 102 (5A): 1-2
36. Cooper, K. y col. Human papillomavirus, integration and cervical carcinogenesis: a clinicopathological perspective. J. Clin Pathol: Mol Pathol 1997, 50 (1): 1-3

37. Stoler, M. The biology of human papillomaviruses and their role in cervical carcinogenesis.Gynecologic cytopathology. Bonfiglio, T., Erozan, Y., Editor. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, 51-72.
38. McCance, J.Human papilomavirus and cervical cancer. J Med Microbiol 1998; 47;371-3
39. Koss, L. Human papillomavirus-passenger, driver or both? Hum Pathol 1998; 29 (4): 309.10
40. Trofatter, K. Y col. Diagnosis of human papillomavirus genital tract infection. Am J Med 1997. 102 (5A): 21-6.
41. Grado, C. y col. Virologia médica. Editorial mediterráneo, Hile. Serie Científica Médica. No 4, 1997.
42. Bibbo, M. Comprehensive cytopathology. 2ª ed. W.B. Saunders, Co., 1997.
43. Gray, W. Diagnostic Cytopathology, Churchill Livisgstone, New Cork, 1995
44. Gross, G. Theraphy of human papillomavirus infection and associatek epithelial tumors. Intervirology, 1997; 40: 368-77
45. Galloway, D. ¿Is vaccination against human papillomavirus a possivility? The Lancet, 1998; 351 (suppl III): 22-4
46. Bonn, D. The warts and all appproach to tackling cervical cancer. The Lancet, march 14 1998; 351:810
47. Trying, S. Introduction: perspectives on human papillomavirus infection. Am J Med 1997. 102 (5A): 1-2.
48. Esofagitis por reflujo gastroesofágico. Dr. Angel Lanas. http://www.acmcb.es/societats/digest/6curs/tema1.htm
49. Minguez M, Benages A. ¿Es tan frecuente la ERGE como se dice?. En: Mearin F, Piqué JM, Ponce J (eds) : Preguntas clave en la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Ediciones Doyma S.S., Barcelona 199: 1-18
50. Klinkenberg-Knol E, Castell DO. Clinical spectrum and diagnosis of gastroesophageal reflux disease. En: Castell DO (ed): Et esophau. 2nd ed. Little, Brown and Company, Boston 1995: 435-442.

51. Smout AJPM, Endoscopy-negative acid reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 1997; 11 (Suppl. 2): 81-85.
52. Wiklund I, Bardhan DK, Muller-Lissner S, Bigard M-A, Bianchi Porro G, Ponce J, et al. Quality of life during acute and intermittent treatment of gastro- esophageal reflux disease with omeprazole compared with ranitidine. Results from a multicentre clinical trial. Ital J Gastoenterol Hfepatol 1998; 30: 19-27.
53. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastoesophageal reflux disease: a meta-analysis. Gastroenterology 1997; 112: 1798-1810.
54. Philips R.W., Wong R.K.H. Barrett`s esophagus. Natural histology, incidence, etiology and compications. Gastroenterology clinics of North America, 1991,20 (79-816)
55. Boyce H.W. Jr. ¿What are the defining indices of the esophagogastric junction and the defining criteria for columnar lined esophagus (LE)? In: The esophageal mucosa. Eds. R. Giuli, G.N.J Tytgat, T.R. De Meester, J.P. Galmiche. Elsevier, Ámsterdam, 1994 (775-780).
56. Goldstein N. Weinstein W., Marin-Sorensen et al. Short segment Barrett esophagus (BE) and the cardia mucosa in gastroesophageal reflux disease (GERD) have a similar pre-valence of specialiced epithelium. Gastroenterology. 1991, 100 (A72).
57. Tytgat G.N.J. Does endoscopic surveillance in esophageal colunar metaplasia (Barrett`s esophagus) have any real value? Endoscopy 1995,27 (19-26).
58. Spechler S.J. short and ultrashort Barrett`s esophagus, What does it mean) Semin, Gatrointest. Dis. 1997, 8 (59-67).
59. Johnston M.H., Hammond A.S., Laskin W., Jones D.M. The prevalence and clinical characteristics of short segments of specilized intestinal metaplasia en the distal esophagus on routine endoscopio. Am.J. Gastroenterol. 1996, 91 (1507-1511).
60. Reid B.J. Barrett esophagus and esophageal adenocarcinoma. Gastroenterol. Clin. North Am. 1991, 20 (817-834).

61. Shields H.M., Zwas F., Antonioli D.A., et al. Detection by scanning elecron microscopy of a distinctive esophageal surface cell at the junction of squamous and Barrett`s epithelium. Dig.Dis. Sci. 1993, 38 (97-108).
62. Pellish L.J., Hermos J.A., Eastwood G.L. Cel proliferation in three types of Barrett`s epithelium. Gut.1980, 21 (26-31).
63. Gray M.R., may P.A., Lane D. et al. Proliferating cell nuclear antigen immunolocalization in Barrett`s columnar lined oesophagus. Gastroenterology. 1991, 100 (A367).
64. Dent J., Bremner C.G., Collen M.J. et al. Barrett`s esophagus. J. Gastroent. Hepatol. 199, 6 (1-22).
65. Brand D.L., Ylvisaker J.T., Gelfand M. et al. Regresión of columnar esophageal (Barrett`s) epithelium after anti-reflux surgery. N. Engl. J. Med. 1980, 302 (844-848).
66. Naef A.P., Savary M., Ozzello L. Columnar-lined lower esophagus: an adquired lesion with malignant predisposition. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1975, 70 (826-835).
67. Mangla J.C. Barrett`s epithelium: regression or no reegression ?. N. Eng. J. Med. 1980, 303 (529-533).
68. Starnes V.A., Adkins R.B., Ballinguer J.F. et al. Barrett`s esophagus: a surgical entity. Arch. Sur. 1984, 119 (563-567).
69. Skiner D.B. Controversias about Barrett`s esopohagus. Ann. Thorac. Surg, 1990, 49 (523-524).
70. Mc Donald M.L., Trastek V.F., Allen M.S., et al. Barrett`s esophagus: does an antireflux procedure reduce the need for endoscopic surveillance?.J. Thorac Cardiovasc. Surg. 1996, 111 (1135-1138).
71. Patel G.K., Clift S.A., Scheafer R.D. et al. Resolution of severe sysplasia (Ca in situ) changes with regression of columnar epithelium in Barrett`s esophagus on medical treatment. Gastroenterology. 1982, 82 (A114).
72. Deviere J., Buset M., Dumonceau J. et al. Regression of Barrett`s epithelium with omeprazol. N. Engl. J. Med. 1989, 320 (1497-1498)

73. Sharma P., Sampliner r.E., camargo E. Normalization of esophageal pH with high-dose proton pump inhibitor therapy does not result in regression of Barrett`s esophagus. Am. J. Gastroenterol. 1997, 92 (582-585).
74. Ortiz A., Martinez de Haro L.F., Parrilla P. et al. Conservative treatment versus antireflux surgery in Barrett`s esophagus: long-term results of a prospective study. Br. J. Surg. 1996,83 (274-278).
75. Spechler S.J., Robbins A.H., Rubins H.B. et al. Adenocarcinoma and Barrett`s esophagus. An overrated risk? Gastroenterology. 1984,87 (927-933).
76. Hameteman W., Tytgat G. N. J., Houthoff H. Et al. Barrett esophagus; development of sysplasia and carcinoma. Gastroenterology 1989,96,(1249-1256).
77. Hameeteman W., Den Hartog Jager F.C.A., Tio T.L., Tytgat G.N.J. Early adenocarcinoma of the esophagus. In: Diseases of the esophagus. Eds. J.R. Siewert and A.H. Hoischer. Springer Verlag. Berlin. 1987 (555-558).
78. Richter J.E. Endoscopic surveillance of Barrett`s esophagus: Am.J. Gastroenterol. 1993,88 (630-632).
79. Cameron A.J., Ott B.J., Payne W.S. The incidence of adenocarcinoma in Barrett`s esophagus. N. engl. J. Med. 1985, 313 (857-859).
80. Sprung D.J., Ellis F.H., Giba S.P. Incidence of adenocarcinoma in Barret`s esophagus. Am. J. Gastroenterol. 1984,79 (817A).
81. Reid B. J., Weinstein V.M., Lewin K.J. et al. Endoscopic biopsy can detect high-grade sysplasia or early adenocarcinoma in Barrett`s esophagus without grossly recognizable neoplastic lesions. Gastroenterology. 1988,94 (81-90).
82. Palley S.L., Sampliner R., Garewal H.S. Management of high-grade dysplasia in Barrett`s esophagus (editorial). J. Clui. Gastroenterol 1989,11 (369-372).

83. Altorki N.K., sunagawa M., Little A.G., Skiner D.B. High-grade sysplasia in the columnar lined esophagus. Am.J.surg. 1991,161 (97).
84. Heitmiller R.f., Redmond M., Hamilton S.R. Barrett`s esophagus with high-grade sysplasia. An indication for prophylactic esophagectomy. Ann. Surg. 1996,224 (66-71).
85. Edwards M.J., Gable D.R., Lentsch a.B., Richardson J.D. The rationale for esophaguectomy as the optimal therapy for Barrett`s esophagus witn high-grade sysplasia. Ann. Surg.1996, 223 (585-589)
86. Skinner D.B., Walther B.C., Riddell R.H. et al. Barrett`s esophagus. Comparison of benign and malignant cases. Ann. Surg. 1983, 198 (554-566).
87. Williamson W.A.,Ellis F.H.,Gibb S.P. et al. Barrett`s esophagus: prevalence and incidence of adenocarcinoma. Arch.Intern. Me, 1991.151. (2212-2216).
88. Smith R.R.L. The spectrum of carcinoma arising in Barrett`s esophagus. Am. J. Surg. Pathol. 1984, 8 (563-566).
89. Zhang Z.N., Kurtz R.C., sun M., et al. Adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia: medical conditions, tobacco, alcohol, and socioeconomic factors. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 1996, 5 (761-768).
90. Ferrando I., Ferrando J., Reig G. y col. Esófago de Barrett. Marcadores para diferenciar grupos de riesgo. Rev Esp. Enf. Dig., 1998, 90 (431-440).
91. Levi f., Ollyo J.B., La Vecchia C. et al. The consuption of tobacco, alcohol and the risk of adenocarcinoma in Barrett`s esophagus. Int. J. Cancer. 1990, 45 (852-854).
92. Gray M..R., Donnelly R.J., Kingnorth A.N. The role of smoking and alcohol in metaplasia and cancer risk in Barrett`s columnar lined oesophagus. Gut. 1993, 34, /727-731).
93. Menke-Pluymers M.B.E., Hopo W.C.H., Dees J. The Rótterdam Esophageal Tumor Study Grau. Risk factors for the development of an adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett) esophagus. Cancer. 1993,72 /1155-1158).

94. Infecciones oportunistas.
http://www.vihsida.cl/pagina/infecciones/015b1.html
95. Curso de inmersión en Micosis Invasiva (II)
http://www.medwave.cl/cursos/Micosis2003/2/1.act

ANEXOS

ANÁLISIS FACTORIAL DEL DIAGNOSTICO PRECOZ DEL CÁNCER DE ESÓFAGO Y SU RELACIÓN CON EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Datos Personales

Edad:..... **Sexo:** **Femenino** ☐ **Masculino** ☐

Estado Civil:

Soltero(a) ☐ **Casado(a)** ☐ **Viudo(a)** ☐ **Divorciado(a)** ☐ **Unión Libre**☐

Raza:

Blanca ☐ **Negra** ☐ **Mestiza** ☐

Nacionalidad :..... Procedencia:.....

Residencia :..... Domicilio :.....

Ocupación Laboral:..... **Ingreso Económico:**$.....

Hábitos

Si la respuesta es “no” pase a la siguiente pregunta

Fuma : Si☐ **No** ☐ **Tipo:**.....

Frecuencia:.....

Bajo ☐ **Medio** ☐ **Alto** ☐ **Gran** ☐

Según la OPS (Organización Panamericana de la Salud), Bajo fumador (3-4 cigarrillos por día); Medio fumador (5-6 cigarrillos por día); Alto fumador (más de 7-24 cigarrillos por día); Gran fumador (más de 25 cigarrillos por día)

Si la respuesta es “no” pase a la siguiente pregunta

Alcohol: **Si**❑ **No** ❑ **Tipo:**.....

Frecuencia:.....

Leve ❑ **Moderado** ❑ **Grave** ❑

Si la respuesta es “no” pase a la siguiente pregunta

Dieta Dirigida: **Si**❑ **No** ❑ **Tipo:**.....

Frecuencia:.....

A veces ❑ **Casi Siempre** ❑ **Siempre** ❑

Si la respuesta es “no” pase a la siguiente pregunta

Estupefacientes: **Si**❑ **No** ❑ **Tipo:**.....

Frecuencia:.....

A veces ❑ **Casi Siempre** ❑ **Siempre** ❑

Motivo de Consulta:

.....

.....

Enfermedad Actual:

.....

.....

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS PERSONALES (APP)

COMENTARIO

Obesidad **:** **Si**❑ **No** ❑

.....

Hipertensión Controlada: **Si**❑ **No** ❑

.....

Alergia **:** **Si**❑ **No** ❑

.....

Ingesta Caústico : Si❑ No ❑

.....

Medicinas : Si❑ No ❑

.....

Esófago de Barrett : Si❑ No ❑

Informe Endoscópico y/o Antecedentes

R.G.E. : Si❑ No ❑

.....

Acalasia : Si❑ No ❑

.....

Enfermedades Venéreas: Si❑ No ❑

.....

Plummer Vinson : Si❑ No ❑

.....

Cirugía : Si❑ No ❑

.....

Tilosis : Si❑ No ❑

Cáncer Epidermoide Cabeza y Cuello : Si❑ No ❑

Enfermedades en la Infancia : Si☐ No ☐

……

Otros:

……

……

……

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS FAMILIARES (APF)

Padre con Cáncer o Enfermedades importantes : Si☐ No ☐

……

……

Madre con Cáncer o Enfermedades importantes : Si☐ No ☐

……

……

Pareja Sexual con H.P.V. o Enfermedades importantes : Si☐ No ☐

……

……

Hijos con Cáncer o Enfermedades importantes : Si☐ No ☐

……

……

Hermanos con Cáncer o Enfermedades importantes : Si☐ No ☐

……

……

Causa de Fallecimiento:

Enfermedad ☐

……

Accidente ☐

LABORATORIO:

HIV : ❑ **AFP. : ❑**

Grupo Sanguíneo : ❑ **CA724 : ❑**

Marcadores Tumorales : ❑ **CYFRA121 : ❑**

CEA. : ❑

IMAGENES:

Tomografía : Si❑ No ❑

Ecografía : Si❑ No ❑

Mamografía : Si❑ No ❑

Radiografía : Tórax ❑ Abdomen ❑

Cuellos :

Metástasis en Tórax ❑ Metástasis en el Pulmón ❑ Metástasis en el Hígado ❑

ENDOSCOPIA : Si❑ No ❑

Alta ❑ Baja ❑

Nº de Endoscopia Alta:…… Nº de Endoscopia Baja:……

Comentario:……
……
……

CITOLOGIA : Si❑ No ❑

HISTOPATOLOGIA: Si❑ No ❑