

Ecós Endoscópicos 2011

Módulo III. Colon

Escrutinio de cáncer colorrectal

Felipe Zamarripa-Dorsey

Gastroenterología y Endoscopia del Aparato Digestivo. Hospital Juárez de México.

Correspondencia: Ejército Nacional 613-204. Col. Granada C.P. 11520, Miguel Hidalgo. Tel. 55 5451 4652. **Correo electrónico:** humana505@aol.com

Mecanismos moleculares del cáncer colorrectal

Al menos existen tres grandes categorías en cuanto a los mecanismos moleculares del cáncer colorrectal y éstas tienen implicaciones para la detección y el diagnóstico.

La mayor parte de los casos del cáncer colorrectal progresa a través de la vía denominada inestabilidad cromosómica o vía CIN (por sus siglas en inglés). Por lo regular, los tumores experimentan una pérdida cromosómica parcial y de la heterocigosidad genética. La lesión precursora típica es la poliposis adenomatosa familiar. Si hay una pérdida acumulada suficiente de genes supresores de tumores y activación oncogénica a través de las mutaciones, el adenoma puede evolucionar a la malignidad en 10 a 15 años. Los genes afectados con más frecuencia son los de la poliposis adenomatosa familiar, el oncogén K-RAS, el P-53 y el gen supresor de tumores. El cáncer colorrectal en la poliposis adenomatosa familiar pasa a través de la vía de CIN y los pacientes tienen una mutación germinal en el gen AP. Los tumores que crecen a través de esta vía se pueden presentar en cualquier porción del colon; no obstante, la mayoría se observa en la zona distal a la flexura esplénica.

La segunda vía es la llamada inestabilidad microsatélite o MSI (por sus siglas en inglés), la cual bien podría denominarse vía del síndrome de Lynch. Ésta explica sólo un 3% de los casos del cáncer colorrectal. Los tumores se originan en los adenomas, si bien su distribución muestra una propensión hacia el colon proximal. Los pacientes afectados presentan mutaciones de la línea germinal en uno de los cuatro genes de reparación (GR): MLH1, MLH2, MHL6 y PMS2. Los sujetos con mutaciones en los genes de reparación no reparan el ADN de forma normal y la repetición de

secciones cortas de ADN, llamadas también microsatélites, son proclives a la mutación cuando existe una falla en la reparación del ADN normal. Desde una perspectiva clínica, el factor clave y diferenciador es el hecho de que los genes del cáncer pueden acumular mutaciones con rapidez y favorecer con ello la secuencia adenoma-carcinoma en menos tiempo que la vía de la inestabilidad cromosómica y por ende es necesario practicar la colonoscopia a intervalos de uno a dos años.

La tercera vía es la vía de la metilación, en la cual los genes se inactivan no por mutación sino por metilación de la región promotora. Esta vía se conoce en ocasiones como la isla CpG del fenotipo metilador o CIMP (por sus siglas en inglés), o bien “vía serrada”. Los precursores de estos tumores son lesiones serradas, en particular los adenomas sésiles serrados (ASS). Los ASS se localizan casi siempre en el colon proximal. Algunos ASS pueden desarrollar displasia y estas áreas displásicas pueden mostrar inestabilidad microsatélite y relacionarse con hipermetilación de MLH1, de tal modo que este cambio puede contribuir a la progresión de un ASS hacia el cáncer. Sin embargo, no todos los casos de cáncer CIMP positivos tienen inestabilidad microsatélite, lo cual indica que la inactivación del MLH1 no es determinante para la transformación neoplásica mediante la vía CIMP. La mutación del oncogén BRAF posee una estrecha relación con CIMP. La vía serrada es de especial interés en este momento, dado que los pacientes que desarrollan cáncer luego de someterse a un estudio colonoscópico son más propensos a tener lesiones en el lado derecho del colon, CIMP y MSI positivos, que los tumores diagnosticados en la colonoscopia inicial.

Colonoscopia para detección

La colonoscopia para cribado en poblaciones con riesgo promedio se lleva a cabo de forma activa en Estados Unidos, Alemania y Polonia. El uso de la colonoscopia para detección fue impugnada en dos estudios, el primero mediante bases de datos de población canadiense que mostró protección sustancial contra cáncer de colon izquierdo, sin observarse protección alguna contra cáncer del lado derecho. Asimismo, un estudio realizado en Alemania encontró que la colonoscopia efectuada uno a 10 años previos redujo notablemente el rendimiento. En cuanto a las neoplasias avanzadas

del colon izquierdo, la segunda colonoscopia no tuvo efecto en el rendimiento respecto de las neoplasias avanzadas de colon derecho. Con posterioridad, el mismo grupo alemán publicó una tasa de protección de 56% contra el cáncer de colon derecho en colonoscopias realizadas por gastroenterólogos. En consecuencia, la colonoscopia confiere protección contra cáncer de colon derecho; no obstante, el grado de protección informado es de 50% a 60%. La protección observada en el cáncer de localización izquierda es del 80% o incluso superior.

Problemas de adherencia

En muchas ocasiones no es posible realizar un estudio colonoscópico en todos los pacientes, incluso si lo desean. Por lo tanto, se necesitan otras formas de detección en estos casos particulares. Poco se sabe hoy día acerca de las pruebas que pueden incrementar la adherencia. Ésta es más alta con pruebas fecales inmunohistoquímicas (PFI) en comparación con la prueba de guayaco. Sin embargo, ésta no es evidencia convincente para asegurar que la colonografía por tomografía o la cápsula colonoscópica mejoren en grado sustantivo la adherencia; además, el efecto de estos análisis, según algunos estudios, sobre el cumplimiento ha sido mínimo en el caso de la colonografía por tomografía o nulo en cuanto a la cápsula colonoscópica.

Pruebas fecales

Las guías actuales recomiendan la realización de pruebas fecales inmunohistoquímicas sobre la prueba de guayaco para la detección del cáncer colorrectal. Las PFI tienen la ventaja de una elevada adherencia y sensibilidad en relación con la prueba de sangre oculta en heces. La mayor limitación para la PFI es el número de análisis comerciales. La mayor limitante de las PFI es que varios de los ensayos disponibles en el comercio no tienen características de rendimiento probado. Las PFI aún dominan las pruebas de DNA fecal, dado que su rendimiento como prueba de un solo uso es similar a las pruebas de ADN fecal y son mucho menos costosas. Por consiguiente, superan notoriamente al ADN fecal como parte del escrutinio del cáncer colorrectal.

Colonografía por tomografía

El uso de la colonografía por tomografía es todavía objeto de investigación; pese a ello, es en la actualidad una técnica empleada poco como estudio de detección. Las principales preocupaciones incluyen el riesgo de radiación, los costos y los riesgos vinculados con hallazgos incidentales extracolónicos, así como la escasa evidencia de que este estudio mejore el rendimiento de la detección.

Cápsula colonoscópica

La cápsula colonoscópica ha recibido la marca CE en Europa, pero en Estados Unidos no ha merecido la aprobación de la FDA. Se halla en curso la revisión de una cápsula que cuenta con velocidad ajustable y un amplio ángulo de visión (170°). Las cuestiones actuales son la preparación intestinal radical requerida para la realización del estudio, las elevadas tasas de ineffectividad de la preparación, así como los pocos estudios de investigación relacionados con esta técnica diagnóstica.

Prueba sérica para cáncer colorrectal

Las pruebas séricas para la detección del CCR están disponibles comercialmente, se han limitado las publicaciones de los ensayos de detección y no hay ninguna todavía aprobada por la FDA, por

lo que no pueden ser objeto de publicidad. Las pruebas iniciales son en particular la detección del cáncer en lugar de su prevención; por ejemplo, no tienen una buena sensibilidad para la detección de pólipos.

Vigilancia del cáncer colorrectal en las poblaciones de alto riesgo

Cáncer colorrectal hereditario

La etiología del cáncer colorrectal (CCR) es heterogénea y los factores ambientales y genéticos desempeñan una función variable. Cerca del 80% de los pacientes con cáncer colorrectal parece tener una enfermedad esporádica, mientras que alrededor de 20% tiene un potencial componente hereditario. Los factores de riesgo más comunes para el desarrollo del cáncer colorrectal son los antecedentes familiares; en realidad, estudios epidemiológicos revelan que un individuo con uno o más parientes en primer grado con cáncer colorrectal tienen un riesgo dos a tres veces mayor para el desarrollo de esta neoplasia.

Se han identificado varios síndromes hereditarios causados por mutaciones germinales específicas, lo cual representa el 5% a 6% de todos los individuos con cáncer colorrectal. La forma más frecuente de cáncer colorrectal hereditario incluye la poliposis adenomatosa familiar y el cáncer colorrectal hereditario no relacionado con poliposis. Son obligadas las medidas endoscópicas específicas para la detección y vigilancia del cáncer colorrectal en los pacientes con formas hereditarias. Las pruebas genéticas están disponibles en el comercio para el diagnóstico de la mayoría de las formas del cáncer de colon hereditario. Cuando se usan de forma adecuada, las pruebas genéticas pueden ayudar en el diagnóstico, seguimiento y atención de los pacientes y sus familiares; no obstante, el uso inapropiado de estas pruebas puede informar erróneamente a los pacientes con resultados falsos negativos.

Poliposis adenomatosa familiar

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es un síndrome autosómico dominante causado por la mutación de la línea germinal del gen de la poliposis adenomatosa (APC, por sus siglas en inglés). Se calcula que este trastorno ocurre en 1/8 300 a 1/14 025 nacidos vivos, afecta a ambos sexos por igual y tiene una distribución mundial. De forma característica, los adolescentes desarrollan múltiples (> 100) adenomas distribuidos de forma difusa a lo largo del colon; 50% de los pacientes con PAF desarrolla adenomas a los 15 años de edad y 95% a los 35. El cáncer colorrectal es inevitable en los sujetos con PAF si la colectomía no se lleva a cabo. El promedio de edad al momento del diagnóstico de PAF es de 34.5 a 43 años y el promedio de edad al momento del diagnóstico de cáncer es de 39 años.

Medidas diagnósticas y pruebas genéticas

Los familiares en primer grado de personas con PAF deben someterse a estudios para detección entre los 10 y 12 años de edad. El estudio de elección es la prueba genética para la mutación del gen APC. La mutación de este gen puede identificarse en 80% a 90% de las familias con PAF. El consejo genético debe incluir educación del paciente, recomendaciones de detección y manejo, posibles consecuencias de la prueba genética y consentimiento informado firmado por el paciente y/o familiares. Una vez identificada la enfermedad que causa la mutación en un paciente afectado con PAF, otros miembros de su familia deben vigilarse

con medios endoscópicos, es decir, aquellos que hayan resultado positivos para la mutación.

Detección endoscópica

Si la mutación no se identifica, o si no es posible realizar la prueba genética, todos los familiares en primer grado deben someterse a la detección endoscópica. Las recomendaciones actuales de detección incluyen sigmoidoscopia anual. La primera debe efectuarse a los 12 años de edad y después se reduce la frecuencia con cada década subsecuente, hasta los 50 años de edad (cada dos años luego de los 25 años de edad, cada tres años después de los 35 años de edad), cuando la detección puede hacerse conforme a las guías para pacientes con riesgo medio. En cuanto a la detección gastrointestinal superior, la mayoría de las autoridades recomienda la endoscopia superior (con toma de biopsia y cepillado) del estómago, duodeno y región periampular con endoscopios de visión frontal y/o lateral, primero a los 25 años de edad en pacientes asintomáticos con PAF.

Cáncer colorrectal hereditario no polipósico

El cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCHNP) es una anomalía autosómica dominante y representa el 3% a 5% de todos los casos de cáncer colorrectal. El CCHNP es efecto de una mutación en uno de los cinco genes de reparación. Las mutaciones de la línea germinal de *hMSH2* y *hMLH1* representan más del 95% de las mutaciones identificadas en los individuos con CCHNP. Como consecuencia de las mutaciones en los genes de reparación, las células pierden su capacidad para reparar las alteraciones en el ADN, con la consiguiente acumulación de simples secuencias repetitivas de ADN microsatélite en todo el genoma; estas secuencias tienen una longitud variable debido a la inserción de la delección. Tal fenómeno, denominado inestabilidad microsatélite (IMS), se encuentra en 90% de los casos de CCHNP; en contraste, se observa sólo en el 15% a 20% de los cánceres colorrectales de presentación esporádica.

Los individuos con mutación en los genes de reparación tienen un riesgo aproximado de 70% a 80% a lo largo de la vida de desarrollar cáncer colorrectal. A diferencia de la poliposis adenomatosa familiar, el cáncer colorrectal en el CCHNP casi siempre surge a partir de una lesión colorrectal única en ausencia de poliposis. El cáncer colorrectal en CCHNP aparece en personas jóvenes (la edad promedio es de 44 años), a menudo es múltiple y muestra una localización más proximal (cerca de la flexura esplénica) que el carcinoma en la población general. El cáncer colorrectal metacrónico puede presentarse dentro de los 10 años posteriores a la resección quirúrgica en cerca de 45% de los pacientes. En términos histológicos, los cánceres colorrectales en el CCHNP tienden a diferenciarse en escasa media y/o se caracterizan por una respuesta linfóide del huésped. Los pacientes con CCHNP han presentado mejor supervivencia en comparación con los casos de cáncer colorrectal esporádico.

Diagnóstico clínico

En 1991, el Grupo Internacional para la Colaboración en Cáncer Colorrectal Hereditario no Polipósico desarrolló criterios para el diagnóstico de CCHNP, los denominados criterios de Amsterdam. Éstos incluyen los siguientes: a) tres o más familiares con cáncer colorrectal corroborado histológicamente, uno de los cuales es pariente en primer grado de los otros dos (puede excluirse la PAF); b) el cáncer colorrectal afecta al menos a dos generaciones; c) uno o más cánceres colorrectales diagnosticados antes de los 50

años de edad. Las familias que cumplen los criterios de Amsterdam I pueden clasificarse con facilidad como CCHNP. Sin embargo, el diagnóstico de HNPCC también debe considerarse en fenotipos menos comunes, entre ellos cánceres extracolónicos relacionados con HNPCC (endometrio, intestino delgado, uréter o pelvis renal). En la **Tabla 1** se muestran los criterios de Amsterdam II.

○ **Tabla 1.** Recomendaciones de detección para el síndrome de Peutz-Jeghers.

Cáncer	Edad para empezar la detección	Intervalo (años)	Prueba diagnóstica
Colon	25	2	Colonoscopia
Tracto GI proximal e intestino delgado	10	2	Endoscopia superior-cápsula endoscópica
Páncreas	30	1-2	USE/ultrasonido?
Mama	20	2	RM/mastografía
Útero	20	1	US transvaginal y biopsia endometrial
Cérvix	20	1	Ultrasonido

Medidas diagnósticas

El diagnóstico se basa en la correlación de las características clínicas del CCHNP con los antecedentes familiares. El diagnóstico de CCHNP puede confirmarse por el hallazgo de afectación de la línea germinal que cause mutación de uno de los genes reparadores comprobada mediante prueba genética. Aunque el beneficio médico de la prueba genética no se ha establecido con claridad, ésta puede considerarse en pacientes con antecedentes familiares de cáncer colorrectal indicativo de CCHNP.

Prueba genética

La prueba genética está indicada para: a) confirmación en pacientes cuyos tumores expresan MSI-alto; b) los individuos afectados en las familias que cumplan cualquiera de los primeros tres criterios de Bethesda; c) pruebas presintomáticas en adultos con riesgo para desarrollar CCHNP. Una vez que se identifica una mutación en un miembro de la familia afectada, la prueba genética en los familiares en situación de riesgo proporciona resultados verdaderos positivos o negativos. Sin embargo, si la mutación no se localiza, no se realizan más pruebas en los familiares en situación de riesgo ya que los resultados negativos son inciertos. En este escenario, un resultado negativo puede ser un falso negativo debido a la incapacidad de la prueba para detectar mutaciones incluso si están presentes.

Detección endoscópica

En ausencia de prueba genética está recomendado realizar endoscopia cada uno a dos años en los familiares en primer grado de los individuos afectados, primero a los 20 a 30 años de edad y anualmente después de los 40 años, o de forma alternativa cada uno a dos años con inicio a los 25 años de edad. En los individuos con mutaciones de la línea germinal se recomienda comenzar el estudio endoscópico a los 25 años de edad o cinco años antes de la edad de presentación del cáncer en el familiar más joven.

Síndromes polipósicos hamartomatosos

En el tracto intestinal, varios síndromes se caracterizan por la existencia de múltiples pólipos hamartomatosos, entre ellos los síndromes de Peutz-Jeghers, de poliposis juvenil, Cowden y Bannayan-Ruvalcaba-Riley. Estos trastornos presentan pólipos hamartomatosos hereditarios de manera autosómica dominante.

Síndrome de Peutz-Jeghers

Se trata de un trastorno autosómico dominante caracterizado por la pigmentación de los labios, mucosa bucal, manos y pies; pólipos hamartomatosos a lo largo del tracto gastrointestinal; y un riesgo incrementado para desarrollar cánceres mamario, gastrointestinal, ovárico y testicular. El riesgo acumulado para el cáncer de colon es de 39%, con tasas similares para el cáncer gástrico y el pancreático. El síndrome de Peutz-Jeghers es efecto de mutaciones en la línea germinal STK11/LKB1 y en el gen de la serina-treonina-cinasa en el cromosoma 19p.

Síndrome de poliposis juvenil

El síndrome de poliposis juvenil se distingue por pólipos juveniles, los cuales son hamartomas distintivos que tienen una superficie lisa y están cubiertos por epitelio colónico normal. El diagnóstico clínico se establece por los siguientes criterios: a) más de cinco pólipos juveniles del colon; b) múltiples pólipos juveniles a lo largo del tracto gastrointestinal; o c) cualquier número de pólipos y antecedentes familiares de pólipos juveniles (Tabla 2). En el síndrome de poliposis juvenil, los pólipos pueden desarrollarse durante la adolescencia y continuar acumulándose durante la edad adulta. La mayoría de las familias con síndrome de poliposis juvenil tiene una mutación de la línea germinal de los genes SMAD4/MADH4. En otras familias se ha descrito una mutación en el gen BMPR1A.

○ **Tabla 2.** Recomendaciones de detección para el síndrome de poliposis juvenil.

Cáncer	Edad para empezar la detección	Intervalo (años)	Prueba diagnóstica
Colon	15	2	Colonoscopia
Tracto GI proximal e intestino delgado	15	2	Endoscopia superior/cápsula endoscópica
Mama	21	6-12 meses	Mastografía
Tiroides	15	1	Ultrasonido

Síndromes colónicos genéticos, mutaciones genéticas relacionadas y manifestaciones fenotípicas

Imagen mejorada con cromoendoscopia para la detección del cáncer colorrectal

La detección del cáncer colorrectal y la prevención son un elemento clave en la práctica de todo gastroenterólogo. Los recientes avances en tecnología de imagen y tratamiento abren el campo de la terapéutica endoscópica de los pólipos grandes y el cáncer en etapa temprana.

Hallazgos recientes

La colonoscopia con luz blanca de alta definición permite la mejor caracterización de los pólipos colónicos, en particular las lesiones planas. La cromoendoscopia facilita la identificación de pólipos colónicos, así como un mejor reconocimiento de los pólipos, con una sólida correlación con el diagnóstico patológico final, lo cual abre el campo a la biopsia "virtual". La endomicroscopia confocal, un estudio particular, puede magnificar la imagen unas 1 000 veces con muy buena correlación histológica.

La resección mucosa endoscópica ha ganado una gran aceptación para el manejo de los pólipos colorrectales planos, con tasas de complicación como sangrado o perforación menores del 5% en manos experimentadas.

Bibliografía

1. Rex DK. Can we fix colonoscopy? Yes! *Gastroenterology* 2011;140:19-21.
2. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008;134:1570-95.
3. Screening for colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008;149:627-37.
4. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Rieckert A, Hoffmeister M. Protection from colorectal cancer after colonoscopy: a population-based, case-control study. *Ann Intern Med* 2011;154:22-30.
5. Hetzel J, Huang CS, Coukos JA, Omstead K, et al. Variation in the detection of serrated polyps in an average risk colorectal cancer screening cohort. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2656-64.
6. Kahi CJ, Hewett DG, Norton DL, Eckert GJ, Rex DK. Prevalence and variable detection of proximal colon serrated polyps in screening colonoscopy examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;9:42-6.
7. Van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, van Oijen MG, et al. Random comparison of guaiac ad immunohistochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008;135:82-90.
8. Cruz-Correa M, Giardiello F. Hereditary colorectal cancer. *Gastroenterol Clin N Am* 2002;31:537-49.
9. Cruz-Correa M, Giardiello F. Familial adenomatous polyposis. *Gastro Endos* 2003;58:885-94.
10. Schreiber IR, Baker M, Amos C, McGarrity TJ. The hamartomatous polyposis syndrome: a clinical and molecular review. *Am J Gastro* 2005;100:476-490.
11. Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen G. American Gastroenterological Association technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology* 2001;121:198-213.
12. Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen G. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology* 2001;121:195-197.
13. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HFA, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut* 2010;59:975-986.
14. Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, et al. A National Center Institute Work-shop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: Meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1758-1762.
15. Statement of the American Society of Clinical Oncology: genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 1996;14:1730-1740.

Polipectomía, mucosectomía y resección endoscópica de la mucosa en lesiones premalignas y cáncer colorrectal

Rafael Barreto-Zúñiga

Gastroenterología y Endoscopia. Adscrito al Departamento de Endoscopia del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

Correspondencia: Departamento de Endoscopia del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Vasco de Quiroga # 15, Colonia Sección XVI, Tlalpan 14000, México D.F. Tel. 5487 0900, ext. 2150 y 2158; Nextel: 4324 6321. **Correo electrónico:** barretozu@yahoo.com

Introducción

Una completa y segura remoción de los pólipos de colon y recto es importante para modificar la transición de un pólipo al cáncer. No debe ser difícil la extirpación endoscópica de los pólipos accesibles menores de 10 mm. Sin embargo, la polipectomía puede complicarse si el paciente se encuentra bajo tratamiento antitrombótico por anomalías cardíacas o cerebrovasculares previas. Las guías de ASGE no recomiendan la interrupción de los medicamentos antiplaquetarios (ácido acetilsalicílico o antiinflamatorios no esteroideos), pero sí la suspensión de los inhibidores de la agregación plaquetaria siete a 10 días antes, como ticlopidina y clopidogrel. El ASGE también señala que los pacientes con anticoagulación por complicaciones tromboembólicas de bajo riesgo deben suspender la warfarina cinco días antes del procedimiento. El INR (*international normalized ratio*) puede ser de 1.4 o menor. En un estudio de Faterna, Harford, Dávila y colaboradores¹ se evaluó el porcentaje de sangrado pospolipectomía en pacientes con suspensión del clopidogrel durante una colonoscopia electiva. En este estudio retrospectivo de casos y controles se determinó el porcentaje de riesgo de sangrado después de polipectomía en pacientes, con y sin utilización del inhibidor plaquetario, y se observó que el riesgo cardiovascular excede el riesgo de sangrado pospolipectomía. De 1967 pacientes sometidos a polipectomía, 118 consumían clopidogrel al momento de la intervención y los 1 849 restantes fueron el grupo control; el análisis por regresión logística no reveló diferencias significativas en la frecuencia de sangrado tardío pospolipectomía entre pacientes con clopidogrel y sin él (0.8% vs 0.3%; $p = 0.37$). Los autores concluyeron que el sangrado tardío en pacientes con clopidogrel fue menor del 1% y que el riesgo cardiovascular al suspender el clopidogrel podría ser mayor que el sangrado tardío pospolipectomía.

Asimismo, representan una dificultad los pólipos mayores de 2 cm con pedículos anchos y localización difícil y las lesiones planas que podrían predisponer fácilmente a la perforación y/o recurrencia por tejido residual. En esta breve revisión de Soetikno y Raju,² los aspectos interesantes y representativos de esta sesión se resumen de la siguiente manera: Preparación del paciente: limpieza del colon, uso de anticoagulantes, etc.

- Evaluación del pólipo para determinar si es resecable o no (apto para la extirpación).
- Resección de pólipo gigante: “reducción del pólipo con epinefrina”.
- Polipectomía en pólipos gigantes: hemostasia endoscópica (resección asistida con *clips* y *endoloops*).
- Manejo del lipoma mediante *endoloop* (“dejarlo caer solo”).
- Resección de lesión plana: mucosectomía completa sin biopsia previa.
- Resección de lesión plana: técnica de inyección dinámica.
- Resección de lesión plana: en bloque o en fragmentos, evaluación del sitio de resección, analizar el uso de la terapia con argón-plasma para prevenir la recurrencia.
- Manejo endoscópico de la perforación.

Objetivos de la remoción de los pólipos colónicos

El endoscopista debe efectuar la polipectomía de forma segura (sin sangrado o perforación) y completa (sin recurrencia). Aunque esto se alcanza en la mayoría de los pacientes, puede ser un

reto en algunos casos. Sachin, Hovis, Kanuria y colaboradores³ establecieron que las complicaciones y el riesgo de tejido residual después de la primera resección son poco claros y presentan una amplia variabilidad (0% a 55%). En las cohortes, el sangrado y la perforación son poco frecuentes, pero demuestran ser importantes complicaciones de las resecciones endoscópicas en colon y recto. En un estudio retrospectivo japonés⁴ se revisaron 14 634 neoplasias de colon y recto tratadas mediante endoscopia en 10 años (REM, 4 702; DES, 212; polipectomía simple en 6 673; y biopsia caliente en 3 407); se detectó sangrado en 114 casos, incluidos 11 con anticoagulación (0.78%), mayor posibilidad de sangrado (2.74% en ≥ 20 mm y 0.53% en < 10 mm) a mayor tamaño del pólipo, perforación en 15 casos (siete casos de REM, un caso de pinza caliente y siete casos de DES), 13 de las cuales se debieron a un tumor lateralmente extendido mayor de 2 cm. Los autores concluyen que, en general, las complicaciones provocadas mediante endoscopia (perforación y sangrado) son controladas por los mismos procedimientos.

Pólipos colónicos difíciles

- Alto riesgo de sangrado (pedículo grueso y pólipos sésiles grandes) debido a que un paquete vascular grueso perfunde dichas lesiones. Además, debe evaluarse la relación riesgo-beneficio de la anticoagulación.
- Lesiones polipoides y no polipoides con alto riesgo de perforación (pólipos sésiles grandes, tumores lateralmente extendidos y lesiones planas en ciego y colon derecho) debido al gran tamaño de la sección necesaria para remover dichas lesiones.
- Lesiones con alto riesgo de recurrencia (resección incompleta), dado que en algunos pacientes queda tejido residual.

Es materia de controversia si debe practicarse la polipectomía o no durante la misma sesión de un pólipo difícil durante el escrutinio. Si no se encuentra preparado para resecarlo es mejor marcar con tatuaje, así como intentar resecciones incompletas o aun múltiples biopsias por la fibrosis que esto causa en el lecho de la lesión. En caso de estar preparado para la resección, se requiere conocimiento del manejo de la perforación y sangrado y revisar todos los accesorios (*dip*, asas, argón, etc.) antes del procedimiento. En el caso de manejar grandes pólipos pediculados con riesgo elevado de sangrado se debe prevenir con inyección de adrenalina en la base del pedículo y la cabeza del pólipo (“reducción del pólipo”). Mención especial merecen los lipomas grandes que resultan sintomáticos con la técnica de colocar *endoloops* y dejarlos (necrosis del tejido y revisión posterior). En las lesiones planas es imperativa la inyección submucosa para efectuar una resección en bloque (desecable) o en fragmentos.

Introducción. La resección endoscópica de la mucosa (REM) se reconoce como una modalidad terapéutica para el tratamiento de neoplasias del tracto gastrointestinal limitadas a la mucosa. Sin embargo, la REM convencional es limitada en su capacidad de efectuar una resección en bloque (para las lesiones mayores de 20 mm se lleva a cabo por lo general en fragmentos). Esto implica ciertas dudas respecto de los resultados en relación con el tejido residual o recurrencia (lo cual produce limitaciones en la REM). Se determina la incidencia de un adenoma residual y el número de colonoscopias para efectuar

una resección completa e identificar los factores de predicción del adenoma residual.

Métodos. Pacientes con REM y pólipos mayores de 2 cm, resecados con REM (en bloque, fragmentos y aplicaciones de argón-plasma). Con resección completa en la primera sesión se observó que en 141 pacientes (2006 a 2010) con 156 pólipos (edad, 65 años; media de pólipo, 3 cm; complicaciones con sangrado, 4.4%; perforación, 1.5%), la incidencia de adenoma residual fue de 27% en un análisis multivariado relacionado con tamaño (34.1 cm *vs* 28.3 mm; $p = 0.002$), la impresión del endoscopista de resección incompleta (69.7% *vs* 97.3%) y la presencia de displasia de alto grado (32.5% *vs* 16.8%; $p = 0.03$). La erradicación completa del adenoma se alcanzó en 133 (83.3%) y en 23 (14.7%) en aquellos con adenoma residual, con el 90% para la primera sesión, 2% para la segunda, 4% para la tercera y 4% para más de cuatro sesiones. En conclusión, este estudio no muestra un riesgo elevado (27%) de adenoma residual en la primera colonoscopia en pacientes con REM y pólipos sésiles mayores; es importante repetir la colonoscopia a los tres a seis meses posteriores a la resección. La presencia de displasia de alto grado es un predictor independiente de adenoma residual. La REM es efectiva al presentar una erradicación completa en un solo procedimiento.⁵ Por lo regular, el manejo de grandes pólipos es quirúrgico y la REM es una técnica emergente en Occidente para la resección de estas anomalías; en este estudio se revisaron de manera retrospectiva REM en lesiones mayores de 2 cm técnicamente difíciles (periapendiculares, contacto con línea dentada) o recurrencia de polipectomía previa. Como resultado, en 214 pacientes con 214 pólipos sometidos a REM (promedio, 43 mm; rango, 20 a 150 mm) se hallaron 180 lesiones planas y complicaciones en 7%. Estos autores ingleses concluyeron que la REM es segura y efectiva. Un estudio argentino muestra un seguimiento a largo plazo de lesiones de colon y recto.⁶ El riesgo de metástasis ganglionares en cáncer mucoso y superficial de la submucosa en cáncer de colon y recto es bajo. En dichos casos, la REM se puede considerar como tratamiento alternativo. Por este motivo, los siguientes autores presentaron un seguimiento para lesiones de alto grado de displasia y cáncer intramucoso. Se trató de un estudio de cohorte con diseño retrospectivo y observacional. Como resultados, 60 de 394 REM se diagnosticaron como displasia de alto grado, cáncer intramucoso y cáncer de submucosa superficial; 12 se programaron para operación, 18 se perdieron y 30 se sometieron a seguimiento (promedio de edad, 63 años). Se concluyó que la REM era una técnica efectiva y que se requería un seguimiento endoscópico temprano (tres a seis meses) para la detección temprana de recurrencia. Investigadores japoneses han desarrollado nuevas técnicas de resección en las cuales se utilizan accesorios específicos para practicar una disección en bloque de la submucosa; esta técnica se conoce como disección endoscópica de la submucosa. En dicho procedimiento se revisan algunos artículos relacionados.⁷ Para el tratamiento de lesiones incipientes en colon y recto, la REM se practica ampliamente. Sin embargo, de forma ocasional se presentan recurrencia local y tumor residual, sobre todo en la modalidad de fragmentos. La DES podría resultar en una modalidad de resección en bloque. Por esta razón, en este estudio multicéntrico japonés se analizó de manera prospectiva un total de 1 111 lesiones de colon y recto en 1 080 DES consecutivas en 10 años. En conclusión, en las lesiones con recurrencia menores de 10 mm el uso de DES evita la resección,

aunque el rango de complicaciones (en particular perforación) fue mayor en los tumores extendidos de forma lateral con tejido residual (10%). Se ha publicado que es efectiva la DES para lesiones grandes de mucosas de colon y recto por la resección en bloque, si bien en el colon es una técnica difícil pero con bajos porcentajes de recurrencia. Estos autores⁸ evaluaron los resultados de 159 casos de DES en el cáncer CR en seis años, 45 de los cuales se diagnosticaron como Ca (promedio, 64 años sin predominio de género; tamaño de resección promedio, 4 x 3 cm); los autores concluyeron que es un buen método en lesiones neoplásicas intramucosas. El tratamiento de pólipos con cáncer invasor incluye la cirugía y la resección endoscópica, pero existen pocos estudios que comparen ambos, motivo por el que los autores efectúan un estudio retrospectivo con sistema de SEER-Medicare Database.⁹ Así identificaron a 2 077 pacientes con diagnóstico inicial de T1 N0 M0 entre 1992 y 2004 y se trataron mediante polipectomía o cirugía. Como resultado, se encontraron resección quirúrgica en 1 340 (64.5%) y polipectomía en 737 (35.5%); el predictor para efectuar polipectomía fue la edad avanzada con alta comorbilidad. Las complicaciones fueron de 8.8% en el grupo quirúrgico y de 1.4% en pacientes pospolipectomía ($p < 0.0001$). Se concluyó que en este grupo grande de población más de un tercio de los pacientes con pólipo maligno se trató mediante polipectomía y que, al compararse con la cirugía, ofrece una adecuada evolución y puede realizarse en sujetos que se ajusten a los criterios clínicos apropiados. Es necesario un tiempo adecuado de vigilancia para prevenir recurrencias y existen guías clínicas de vigilancia; el objetivo del presente estudio fue evaluar el seguimiento a dichas guías por parte de los endoscopistas y se eligió a pacientes con antecedentes de adenomas y cáncer colorrectal analizados de manera retrospectiva de 2005 a 2010. Los intervalos de vigilancia se compararon con las guías de AGA. Este estudio concluyó que pocas medidas de vigilancia se ajustaron a las guías clínicas existentes. Más del 50% de los pacientes recibió una vigilancia más temprana que la recomendada.¹⁰

Referencias

1. Uddin FS, Harford W, Davila RE, Spechler SJ, Feagins LA. The rate of post-polypectomy bleeding for patients on uninterrupted clopidogrel therapy during elective colonoscopy is acceptably low. *Dig Dis Sci* 2011;1-8.
2. Soetikno RM, VA Palo Alto Medical Center and Stanford Medical School, Palo Alto, California. Gottumukkala S. Raju, MD, FASGE, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas. Encuentro con Maestros: Retos en Pólipos difíciles; Resección Endoscópica de la Mucosa (REM).
3. Wani SB, Hovis CE, Kanuri ND, Kushnir VD, et al. Incidence and predictors of residual adenoma after endoscopic mucosal resection (EMR) of large sessile colon polyps. Poster Su 1 570.
4. Kakimoto T, Kudo S, Sudo K, Nishiwaki H, et al. Postpolypectomy lower gastrointestinal bleeding and perforation. Estudios clínicos. Poster Sa 1 597.
5. Longcroft-Wheaton GR, Mead R, Duku M, Bhandari P. Endoscopic mucosal resection of colonic polyps: results from a large prospective series. Sesión poster Su 1 533.
6. Rodriguez PC, Escobar A, Bolino C, Elizalde S. Short and long term follow up of endoscopic mucosal resection of high grade dysplasia and intramucosal colorectal cancer. *Gastrointes Endoscop* 2011;73:213. Sa 1 578.
7. Uraoka T, Saito Y, Yamaguchi Y, Hotta K, et al. A multicenter analysis of clinical outcomes for endoscopic submucosal dissection of local recurrences and residual tumors occurring after colorectal endoscopic mucosal resections. Su 1 559.
8. Lee YJ, Cho J, Cho YK, Kim JW, Jung G. Short and long term results of endoscopic submucosal dissection for early colorectal cancer: diagnostic and therapeutic role. Sesión poster Sa 1598.
9. Cooper GS, Xu F, Schluchter MD, Barnholtz-Sloan J, Koroukian S. Endoscopic versus surgical management of malignant colon polyps: a community-based comparative analysis. Abstract 506 DDW Chicago. Presented at Digestive Disease Week®, May 7-10, 2011, McCormick Place Convention.
10. Schreuders E, Nicolaas JS, Harmke van K, Kuipers EJ, et al. The appropriateness of colonoscopy surveillance intervals after polypectomy. Abstract 1181. Presented at Digestive Disease Week®, May 7-10, 2011, McCormick Place Convention.

Colonoscopia terapéutica avanzada; prótesis colónicas, indicaciones y complicaciones

Ángel Andrés Reyes-Dorantes

Gastroenterología y Endoscopia, Centro Hospitalario del Estado Mayor Presidencial

Correspondencia: Amatlán 134, Colonia Condesa. México D.F. C.P. 06140. Celular: 55 5438 0496. **Correo electrónico:** angelreyesd@hotmail.com

La endoscopia juega un papel muy importante en el manejo de las obstrucciones del colon de origen maligno o benigno e incluye el diagnóstico de la etiología, la toma de muestras de tejido y la aplicación de procedimientos terapéuticos. Entre 15% y 20% de los pacientes con un cáncer colorrectal puede presentar un cuadro de obstrucción; los tumores metastásicos y los tumores pélvicos localmente avanzados también pueden ser otra causa de obstrucción colónica. Las causas benignas incluyen el vólvulo, la enfermedad de Crohn, la diverticulitis, la estenosis de anastomosis quirúrgicas, las lesiones por radiación, la isquemia, los cuerpos extraños y la intususcepción.

De todas las causas de obstrucción del colon, el adenocarcinoma es el causante de tres cuartas partes de los casos. La mayor parte de ellos se localiza en el colon izquierdo y el sigmoides es el sitio más habitual. Estos pacientes pueden tratarse con cirugía de resección o derivativa, pero a menudo son malos candidatos quirúrgicos y la cirugía urgente se vincula con una mortalidad del 10% y una morbilidad del 40%.¹ Los pacientes tratados con cirugía derivativa conservan muchas veces un estoma permanente al descubrirse enfermedad metastásica. Las alternativas endoscópicas de tratamiento incluyen la ablación del tumor, la colocación de tubos de descompresión y el uso de prótesis metálicas autoexpandibles (SEMS, *self-expanding metallic stents*).²

El primer informe del uso de SEMS para aliviar una obstrucción colónica lo publicó Dohmoto en 1991.³ En una recopilación de 54 trabajos, que registraron los casos de 1 198 pacientes con obstrucción maligna colorrectal, la colocación de SEMS tuvo un éxito técnico del 91%;⁴ en otra revisión de 88 artículos, que en total incluyó a 1 785 pacientes, el éxito clínico alcanzó una media de 92%.⁵ El promedio de complicaciones graves informadas en estas series es del 5%. Sin embargo, estos resultados provienen de centros de gran experiencia y se refieren en particular a pacientes con obstrucciones del colon izquierdo. La experiencia también parece ser buena, pero es más limitada en casos de obstrucción del colon derecho.⁶

Algunas conclusiones aceptadas de las observaciones de estos trabajos incluyen las siguientes. Primero, las dilataciones antes o inmediatamente después de la colocación de la prótesis elevan hasta cinco o seis veces el riesgo de perforación (10% a 18 %) y deben evitarse. Segundo, los resultados son inferiores con prótesis cubiertas respecto de las no cubiertas por un mayor índice de migración (31% vs 3%). Los resultados parecen mostrar también una mejor relación de costo-efectividad de la colocación de las prótesis contra la colostomía inicial.

Un estudio prospectivo de asignación aleatoria publicado en fecha reciente,⁷ que comparó en 151 pacientes el empleo de prótesis de

Wallstent no cubiertas y las ComVi cubiertas de diseño optimizado para tratar de prevenir la migración, encontró que la obstrucción de la prótesis por crecimiento tumoral fue más frecuente en las prótesis descubiertas y que la migración sí fue más frecuente en las cubiertas pero el tiempo de permeabilidad útil fue semejante (68 a 288 días con una media de 106) y que ambas son útiles para proveer alivio de la obstrucción colónica.

En los pacientes elegibles para una resección quirúrgica, la colocación de SEMS como un “puente para la cirugía” permite la descompresión colónica sin el riesgo de morbilidad y mortalidad relacionadas con la operación de urgencia. La colocación de la prótesis disminuye los índices de complicación, acorta la estancia hospitalaria y aumenta el número de anastomosis primaria, lo cual reduce la necesidad de practicar una colostomía en comparación con la cirugía de urgencia. El alivio de la obstrucción permite ganar tiempo adicional para estabilizar al paciente, tratar otras comorbilidades presentes, realizar una estratificación más completa de la neoplasia, además de ofrecer la oportunidad de administrar terapia neoadyuvante.⁸ En los pacientes considerados de forma inicial como aptos para la intervención y en quienes se demuestra enfermedad metastásica diseminada al estratificarlos mejor, la prótesis puede hacer innecesaria la colostomía paliativa.

Desde luego, estos resultados han contribuido también a la aceptación de la colocación de las prótesis colónicas como tratamiento paliativo definitivo en los pacientes en quienes no se consideran desde un principio elegibles para la cirugía. Sin embargo, existe un informe de un estudio prospectivo en Holanda, suspendido en forma temprana por el número de episodios adversos, en particular perforaciones, en el brazo de la endoscopia respecto de la cirugía para cáncer etapa IV del colon izquierdo.⁹

Dentro de las características de los pacientes que sufren perforaciones tardías relacionadas con la colocación de SEMS colónicas, varias publicaciones han encontrado un nexo importante con el uso del agente antiangiogénico bevacizumab, muy empleado en los esquemas de quimioterapia del cáncer de colon¹⁰ y ahora considerado un factor de riesgo y de alerta para presentar una perforación al colocar una SEMS.

Durante la DDW de 2011 en Chicago se presentaron varios trabajos que se enfocan en estudiar diversos aspectos de este tema:

Dí Mitri y colaboradores¹¹ mostraron los resultados de su serie multicéntrica en cinco hospitales italianos que incluyó a 95 pacientes, 54 masculinos con obstrucciones por cáncer, 48 en el rectosigmoides, 19 en el sigmoides, 10 en el colon descendente, siete en el transverso y tres en el colon derecho; 32 (33.7%) se trataron de urgencia y 63 (66.3%) fueron electivos, con la colocación de Wallflex en 77, Evolution en 11 y Ultraflex Precision en siete, con un éxito técnico en la colocación del 98% y mejoría clínica considerable en 97%. Siete pacientes requirieron una segunda prótesis durante el seguimiento por sobrecrecimiento tumoral y se observaron dos perforaciones y cinco migraciones de los prótesis. Un total de 62 de 95 pacientes murió por la enfermedad de base durante un seguimiento promedio de 10 meses. Los investigadores concluyeron que los datos confirman la utilidad del empleo de SEMS en la obstrucción colónica.

Pandolfini y colaboradores¹² publicaron su experiencia inicial en 17 pacientes, con el empleo de una prótesis de nitinol introducida en el mercado en fecha reciente, con un tamaño de célula más pequeña que al parecer le confiere mayor flexibilidad y con

un mecanismo específico de liberación sobre una guía que hace posible realizarla de una forma muy controlada. El éxito técnico fue de 94% (16/17) y el éxito clínico de 87.5% (14/16), ya que observaron un caso de perforación y otro de migración. Son datos iniciales que ejemplifican el intento por encontrar mejores diseños de prótesis que sean efectivas y reduzcan la frecuencia de complicaciones.

Igea y colaboradores¹³ realizaron un estudio de casos y controles de pacientes emparejados por edad, sexo, estadio TNM y año de diagnóstico, tratados en la misma institución por los mismos cirujanos y oncólogos, y compararon la evolución de los que se operaron de urgencia respecto de aquellos sometidos a la colocación de una SEMS para descomprimir el colon como transición a la cirugía. Se identificó a 41 pacientes con prótesis y 73 controles. Los autores advirtieron que si se excluye a los enfermos con estadio IV, quienes presentan una muy amplia variedad en el abordaje terapéutico, ambos grupos no representan una diferencia significativa en la supervivencia a tres y cinco años. Asimismo, señalan que hacen falta resultados prospectivos para confirmar que los pacientes sometidos a una SEMS no tienen peores resultados para descomprimir el colon como han señalado otros estudios.

Adler y colaboradores¹⁴ analizaron los resultados de su institución y concluyeron que para la instalación de prótesis colónicas se obtienen resultados semejantes con el uso de guías 0.025" o 0.035". Sammadder y colaboradores del grupo de la Clínica Mayo de Rochester¹⁵ presentaron en el Videoforum un caso clínico que, como punto más interesante, mostró la colocación ingeniosa de una endoprótesis colónica, con retiro de su dispositivo de liberación original, montándola con suturas sobre el endoscopio y liberándola en un caso de una neoplasia cavitada con buen éxito técnico y paliación efectiva del paciente. Conviene señalar que los

casos del Videoforum están disponibles para su visualización en línea en el portal www.asge.org

Referencias

1. Ascanelli S, Navarra G, Tonini G, et al. Early and late outcome after surgery for colorectal cancer: elective versus emergency surgery. *Tumori* 2003;89:36-41.
2. Guideline ASGE. The role of endoscopy in the management of patients with known and suspected colonic obstruction and pseudo-obstruction. *Gastrointest Endosc* 2010;71:669-79.
3. Dohmoto M. New method – endoscopic implantation of rectal stent in palliative treatment of malignant stenosis. *Endosc Dig* 1991;3:1507-12.
4. Sebastian S, Johnston S, Geoghegan T, et al. Pooled analysis of the efficacy and safety of self-expanding metal stenting in malignant colo-rectal obstruction. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2051-7.
5. Watt A, Faragher I, Griffin T, et al. Self-expanding metallic stents for relieving malignant colorectal obstruction: a systemic review. *Ann Surg* 2007;246:24-30.
6. Repici A, Adler DG, Gibbs CM, et al. Stenting of the proximal colon in patients with malignant large bowel obstruction: techniques and outcomes. *Gastrointest Endosc* 2007;66:940-4.
7. Park S, Cheon JE. Comparison of efficacies between stents for malignant colorectal obstruction: a randomized, prospective study. *Gastrointest Endosc* 2010;72:304-10.
8. Olmi S, Scaini A, Cesana G, et al. Acute colonic obstruction: endoscopic stenting and laparoscopic resection. *Surg Endosc* 2007;21:2100-4.
9. van Hooft JE, Fockens P, Marinelli AW, et al. Dutch Colorectal Stent Group. Early closure of a multicenter randomized clinical trial of endoscopic stenting versus surgery for stage IV left-sided colorectal cancer. *Endoscopy* 2008;40:184-91.
10. Small AJ, Coelho-Prabhu N, Baron TH. Endoscopic placement of self-expandable metal stents for malignant colonic obstruction: long-term outcomes and complication factors. *Gastrointest Endosc* 2010;71:560-72.
11. Di Mitri R, Moccio F. Endoscopic placement of self-expandable metal stents for malignant colonic obstruction: a regional multicenter experience in a large cohort of treated patients. *DDW* 2011, Su 1 573.
12. Pandolfini M, Martino M. Evolution (tm) controlled release stents placement for malignant bowel obstruction: initial experience. *DDW* 2011, Tu 1 540.
13. Igea F, Maestro S. Long-term oncologic outcomes in colon cancer patients with "bridge to surgery" stenting. Comparative study with TNM matched controls. *DDW* 2011, Sa 1 593.
14. Adler DG, Hilden K. Enteral stents placement with 0.025" guidewires is comparable to placement with 0.035" guidewires. *DDW* 2011, Tu 1 508.
15. Sammadder NJ, Bonin E. Placement of a covered stent for palliation of a cavitated colon cancer using a novel over-the-scope technique. *DDW* 2011, Sp 714.