

Cromoendoscopia en el esófago de Barrett

JOSÉ BANDERA

Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México DF. México.

La cromoendoscopia, el uso de tinciones o pigmentos sobre la mucosa gastrointestinal con la finalidad de modificar la apariencia del tejido, ofrece información diagnóstica adicional con respecto a la morfología y fisiopatología del epitelio observado. Esta técnica es ampliamente utilizada en Japón y, en los últimos años, su uso se ha extendido a todo el mundo con el objetivo principal de identificar lesiones neoplásicas y preneoplásicas. La cromoendoscopia tiene la ventaja de ser un método sencillo, de bajo coste y relativamente seguro^{1,2}.

El esófago de Barrett (EB) es un factor de riesgo bien reconocido para el desarrollo de adenocarcinoma de esófago y de la unión gastroesofágica. Este tipo de neoplasia ha ido en aumento en los últimos años y, en relación con esto, se han utilizado diferentes técnicas de detección temprana de displasia durante la endoscopia del tubo digestivo alto con el fin de evitar la aparición de una neoplasia. A pesar de que la vigilancia endoscópica está ampliamente recomendada en este tipo de pacientes, los métodos actuales no son óptimos. Se recomienda la realización de biopsias repetidas al azar de los 4 cuadrantes esofágicos, desde el esfínter esofágico inferior hasta la unión escamocolumnar. Éstas son superiores cuando se utilizan pinzas de biopsia tipo Jumbo (9 mm) y para ello se requiere de un endoscopio con un canal más amplio³.

El diagnóstico de EB, de displasia y cáncer temprano sigue siendo problemático, sobre todo en ausencia de alguna lesión endoscópicamente evidente. Es muy importante la identificación de la metaplasia intestinal especializada, típica del EB o de zonas de displasia debido a su potencial de malignización.

MÉTODOS DE TINCIÓN

En el EB se han utilizado 4 agentes de tinción: azul de toluidina, índigo carmín, lugol y azul de metileno (AM).

Azul de toluidina

El azul de toluidina tiñe el núcleo y se utiliza para diagnosticar células malignas e inflamatorias, por ende es adecuado en el diagnóstico de carcinoma epidermoide. En el EB tiñe la mucosa columnar de azul, con una sensibilidad y especificidad del 98 y el 87%, respectivamente. No distingue entre los subtipos histológicos de EB.

Puntos clave

- El esófago de Barrett es una lesión preneoplásica para adenocarcinoma de esófago.
- A pesar de los métodos actuales de control de estas lesiones, los casos de adenocarcinoma siguen aumentando.
- La cromoendoscopia es un método sencillo, que facilita las biopsias dirigidas hacia los sitios de probable displasia o neoplasia.
- La cromoendoscopia con azul de metileno usada en combinación con endoscopia de magnificación facilita la identificación de lesiones tempranas.

Índigo carmín

El índigo carmín no se absorbe pero resalta las irregularidades en la mucosa. Se ha utilizado en combinación con la endoscopia de magnificación para el diagnóstico de EB, en donde el epitelio columnar se observa como un patrón más elevado y vellosos.

Lugol

La solución de lugol se utiliza en el diagnóstico de cáncer epidermoide de esófago. El yodo de la solución se adhiere al glucógeno de la mucosa normal no queratinizada y por ende, las células inflamatorias, displásicas o malignas no se tiñen. Si bien la zona de epitelio de Barrett no capta el lugol, no es la tinción ideal para demostrarlo^{2,4}.

Azul de metileno

El AM es el agente más ampliamente utilizado en el EB. Su utilización en endoscopia fue descrita por investigadores japoneses desde 1979. No tiñe los epitelios no absorptivos, como la mucosa gástrica, el epitelio escamoso y la metaplasia ectópica. No se conoce el mecanismo exacto de su absorción hacia las células.

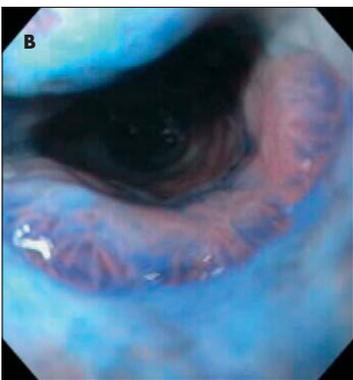


Figura 1. Esófago de Barrett dentro de hernia hiatal (A). Tras la tinción con azul de metileno (B), se aprecian las áreas de tinción intensa en el borde de la transición de epitelios. A esta zona deben dirigirse las biopsias.

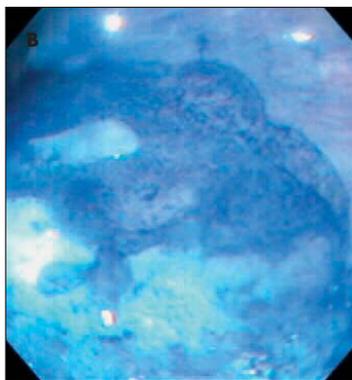
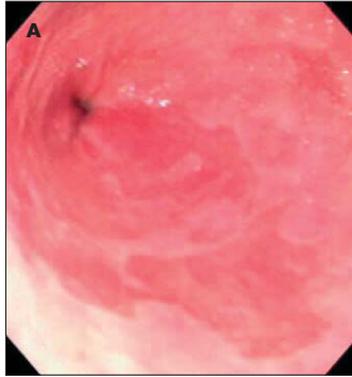


Figura 2. Esófago de Barrett sin teñir (A) y tras la tinción (B) con azul de metileno. Las zonas captantes por debajo de la línea Z denotan epitelio especializado.

TÉCNICA DE APLICACIÓN

La técnica de aplicación requiere la utilización de un agente mucolítico para facilitar la aplicación del AM (fig. 1). El agente más utilizado es la acetilcisteína. Ésta se utiliza a una dilución al 10% y la cantidad empleada varía de 8 a 32 ml. Posteriormente, se aplica AM al 5%, en cantidades de 10 a 20 ml aproximadamente y después se recomienda un lavado vigoroso con agua, se utilizan de 120 a 300 ml. Se considera una tinción positiva la que después del lavado vigoroso queda teñida de azul⁵. Es importante mencionar al paciente que al día siguiente de la aplicación de cromoscopia es factible que note alguna tinción verde-azulada en la orina⁶.

EFICACIA DIAGNÓSTICA EN LA DISPLASIA Y LA NEOPLASIA

Debe tenerse en cuenta que la sensibilidad y especificidad de la tinción se altera por la presencia de úlceras y esofagitis. El AM se adhiere al exudado y no tiñe las áreas de epitelio desnudo. Es por esto que se recomienda una adecuada visualización antes de llevar a cabo la tinción. En casos de esofagitis es recomendable llevar a cabo el procedimiento después

del tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones⁵.

Debido a la cantidad de líquido que se aplica, se recomienda elevar la cabecera de la camilla, con el fin de evitar el vómito. El tiempo de tinción es, aproximadamente, de 5 a 12 min; esto aumenta el tiempo de procedimiento a un promedio de 25 min. Hay que tener en cuenta que también toma alrededor de 15 min preparar las soluciones de acetilcisteína y de AM antes del procedimiento. Además, se requieren catéteres especiales que distribuyan el AM a modo de nebulizador. Estos factores son importantes debido a que a mayor tiempo de procedimiento, mayor incomodidad para el paciente. A pesar de que es una técnica sencilla, requiere de una curva de aprendizaje. Otra ventaja es que es un método económico; con un coste adicional al estudio habitual de alrededor de 15 euros, que incluyen el agente mucolítico, el AM y los catéteres utilizados.

El AM es selectivo porque tiñe el epitelio columnar especializado del EB y así facilita las biopsias dirigidas (fig. 2). Un estudio prospectivo y controlado demostró que la sensibilidad de las biopsias dirigidas es superior a la de las biopsias al azar (el 77-90% comparado con el 45-58%) para el diagnóstico de metaplasia intestinal especializada en EB menores de 3 cm. Esto, además de ser más específico, reduce el número de biopsias requeridas. Otro estudio no halló gran diferencia entre el método

habitual de pinzas Jumbo comparado con la tinción de AM en pacientes con EB de segmento largo, probablemente debido a que el epitelio metaplásico está distribuido de manera más uniforme o difusa en segmentos largos^{7,8}. En el estudio de Wo et al⁹ se comparó también las biopsias convencionales con las dirigidas por AM y concluye que no hubo diferencias significativas entre ambos métodos; además, no se demostró utilidad del AM en pacientes con EB de segmento corto. Breyer et al¹⁰, en un análisis de 292 especímenes de biopsia, confirmaron que el AM es útil para la detección de metaplasia intestinal especializada en el EB de segmento largo, pero esto no se demostró para el EB de segmento corto.

Un estudio prospectivo y controlado de Canto et al demostró que, a pesar de un menor número de biopsias por paciente, se diagnosticó un mayor número de lesiones de displasia y/o cáncer. El uso de AM ha reportado una sensibilidad de entre el 57 y el 95% y especificidad entre el 32 y el 97%; estos resultados pueden reflejar diferencias en cuanto a la técnica, la experiencia y las cantidades utilizadas^{5,6,8}.

La aplicación clínica más importante del AM es la detección de displasia y cáncer temprano. Por lo general, la tinción del EB es azul intensa, con un patrón homogéneo. El tejido displásico o maligno presenta menor absorción del AM, que resulta en una apariencia focal de azul tenue o rosado o bien de heterogeneidad; esto puede deberse a que existe menor canti-

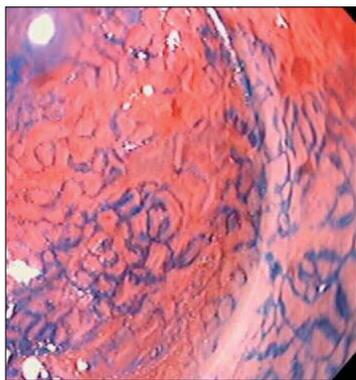


Figura 3.
Cromoscopia y endoscopia de magnificación que permite ver el patrón y las áreas captantes a mayor nitidez.

dad de células caliciformes y alteraciones en el ADN. Cuanto mayores son los cambios celulares displásicos, menor es la intensidad de la tinción y mayor la heterogeneidad. Y es a estas zonas a donde deben dirigirse las biopsias^{7,11,12}.

OTRAS APLICACIONES

Otro uso que se ha considerado para el AM es la combinación de este método con ultrasonido endoscópico para medir la pared esofágica en pacientes con metaplasia intestinal y displasia, en los cuales se ha observado un aumento en el grosor de ésta. El AM se utiliza con el fin de marcar la zona de medición. Pero este método de combinación no ha demostrado resultados favorables y no se recomienda. Las diferencias de grosor de pared en el estudio de Gangarosa et al¹³ no fueron estadísticamente significativas, y la sensibilidad y especificidad del AM para la detección de metaplasia intestinal fue del 68 y el 85%, respectivamente.

ENDOSCOPIA DE MAGNIFICACIÓN Y TINCIONES

El uso de tinción de AM con endoscopia de magnificación parece tener un futuro en el seguimiento de los pacientes con EB. El objetivo primordial de esta combinación sería practicar el mínimo de biopsias necesarias, o bien, eventualmente eliminar la necesidad de la realización de biopsias. La endoscopia de magnificación permite visualizar pequeños segmentos de mucosa a la vez. Esto aumenta el tiempo y la complejidad del procedimiento. Sin embargo, no es una técnica difícil de aprender y en un futuro será más ampliamente utilizada. La combinación de cromoscopia y endoscopia de magnificación es la técnica más adecuada para valorar la presencia de metaplasia intestinal en segmentos cortos (fig. 3). Se requiere la ampliación de los estudios y la estandarización de la técnica para llegar a un consenso⁴. Otro estudio combinó la endoscopia de magnificación con el uso de índigo carmín y las biopsias dirigidas teniendo en cuenta los hallazgos. Encontraron 3 tipos de patrones: veloso, circular e irregular. Concluyen que la endoscopia de magnificación hace posible la visualización de metaplasia intestinal y de displasia de alto grado, pero no lograron identificar un patrón propio para la displasia de bajo grado¹⁴.

RIESGOS DE LA TÉCNICA

A pesar del auge que ha tenido el AM y de su fama como inofensivo, estudios experimentales muestran que el tinte, al unirse al ADN, puede intercalarse con nucleótidos purínicos, lo que lleva a un desdoblamiento de la hélice. Pero, además, al parecer, la fotosensibilización de AM con luz blanca produce radicales libres de oxígeno, lo que produce afectación directa del ADN. Se ha demostrado mayor afectación al ADN en pacientes a los que se ha realizado cromoendoscopia y la proporción de células afectadas es también mayor tras la cromoendoscopia que antes de ella. Esto debe tenerse en cuenta porque podría acelerar el proceso carcinogénico¹⁵.

CONCLUSIÓN

El AM es una tinción adecuada para detectar metaplasia intestinal en pacientes con EB de segmento largo, pero sus resultados en casos de segmento corto no son tan precisos. Si bien la sensibilidad en el diagnóstico de metaplasia es alta (hasta el 92%) la especificidad tiende a ser baja (hasta el 61%) y esto puede deberse a varios factores, como mala técnica, muestreo inadecuado o la presencia de áreas de inflamación^{4,6}.

BIBLIOGRAFÍA



1. Peitz U, Malfer P. Chromoendoscopy: from a research tool to clinical progress. *Dig Dis* 2002;20:111-9.
2. Fennerty MB. Chromoendoscopy and endoscopic tattooing. *Clin Perspect Gastro* 1999;2:129-33.
3. Falk G, Rice T, Goldblum J, Richter J. Jumbo biopsy protocol still misses unsuspected cancer in Barrett's esophagus with high grade dysplasia. *Gastroenterology* 1999;49:170-6.
4. Connor MJ, Sharma P. Chromoendoscopy and magnification endoscopy in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc Clin N Am* Apr 2003;13:269-77.
5. Canto MI. Vital staining and Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 1999;49:S12-6.
6. Canto MI, Yoshida T, Gossner L. Chromoscopy of intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2002;34:30-6.
7. Canto MI, Setrakian S, Willis J. Methylene blue directed biopsy improved detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus: a controlled sequential trial. *Gastrointest Endosc* 2000;51:560-8.
8. Dave U, Shousa S, Westaby D. Methylene blue staining: is it really useful in Barrett's esophagus? *Gastrointest Endosc* 53;2001:333-5.
9. Wo JM, Ray MB, Mayfield-Stokes. Comparison of methylene blue directed niopsies and conventional biopsies in the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus: a preliminary study. *Gastrointest Endosc* 2001;54:403-9.
10. Breyer HP, Silva de Barros SG, Maguilnik I, Edelweiss MI. Does methylene blue detect intestinal metaplasia in Barrett's esophagus? *Gastrointest Endosc* 2003;57: 505-9.
11. Wong R, Horwhat J, Maydonovitch C. Methylene blue chromoendoscopy for Barrett's esophagus: coming soon to your GI unit. *Gastrointest Endosc* 2001;54: 403-8.
12. Wong R, Horwhat J, Maydonovitch C. Sky blue or murky waters: the diagnostic utility of methylene blue. *Gastrointest Endosc* 2001;54:409-13.
13. Gangarosa LM, Halter S, Mertz H. Methylene blue staining and endoscopic ultrasound evaluation of Barrett's esophagus with low grade dysplasia. *Dig Dis Sci* 2000;45:225-9.
14. Sharma P, Weston AP, Topalovski M, Cherian R, Bhattacharyya A, Sampliner RE. Magnification chromoendoscopy for the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus. *Gut* 2003;52:5-7.
15. Olliver JR, Wild CP, Sahay P, Dexter S, Hardie LJ. Chromoendoscopy with methylene blue and associated DNA damage in Barrett's esophagus. *Lancet* 2003;362:373-4.