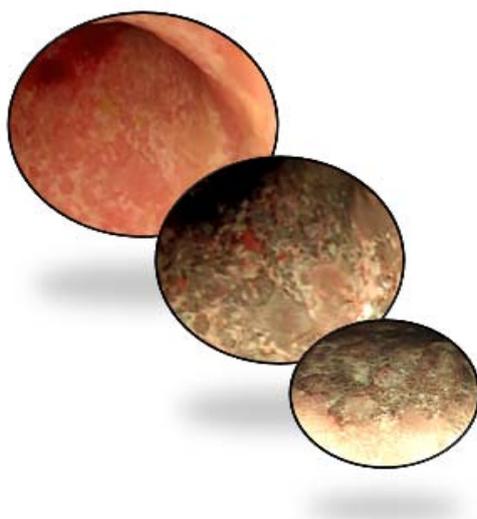


**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA
ICBP “VICTORIA DE GIRÓN”
CENTRO DE INVESTIGACIONES MÉDICO QUIRÚRGICAS**

**IMAGEN CON BANDA ESTRECHA E INMUNOEXPRESIÓN DE LA
PROTEÍNA p53
EN PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA Y DISPLASIA**

Tesis en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas



Autor: Dra. Lissette Chao González
Especialista de 2do. Grado en Gastroenterología

**La Habana
2011**

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA

**ICBP "VICTORIA DE GIRÓN"
CENTRO DE INVESTIGACIONES MÉDICO QUIRÚRGICAS**

**IMAGEN CON BANDA ESTRECHA E INMUNOEXPRESIÓN DE LA
PROTEÍNA p53
EN PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA Y DISPLASIA**

Tesis en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas

**Autor: Dra. Lissette Chao González
Especialista de 2do. Grado en Gastroenterología**

Tutor: Dr. C. Felipe Neri Piñol Jiménez

**Asesores: Dr. C. Manuel Paniagua Estévez
Dra. María Caridad de Armas Fernández
Dra. Irma Fernández Maderos**

**La Habana
2011**

AGRADECIMIENTOS

Una buena parte de esta tesis está llena de solidaridad, dedicación, sacerdocio, amistad y conocimientos aportados. Es imposible terminar una tesis de doctorado si no se cuenta con la colaboración y el apoyo de un grupo de personas que la hacen suya de forma seria y desinteresada.

Mi gratitud para el Dr. Felipe Piñol Jiménez, tutor de esta tesis, por haber trabajado conmigo todo el tiempo necesario con una entrega y dedicación absolutas y por poner en mis manos su experiencia, además de su inestimable amistad.

De forma muy especial, quiero dejar constancia de mi agradecimiento al Profesor Dr. Manuel Paniagua Estévez, a quien nunca podré corresponder como merecería por tantos años de conocimiento y sabiduría empleados en mi formación. Al Profesor Dr. Juan Rafael González Cansino por sus enseñanzas constantes, por la bondad y entrega de sus conocimientos y por inculcarme la necesidad imperiosa de querer tenerlo siempre a mi lado. Gracias, de corazón, por ser unos verdaderos maestros.

A la Dra. Elvira Borbolla Busquets, por su sabiduría infinita, por su apoyo incondicional en la realización de esta investigación, por ser más que una amiga.

A la Dra. María Caridad de Armas por su entusiasmo, dedicación y asesoría en el estudio histológico, así como el apoyo del Dr. Carlos Alfonso Sabatier y las técnicas Fanny Briñis Sánchez y Maryanis Mosqueda Furones.

A la Dra. Irma Fernández por su asesoría en el análisis estadístico.

También agradezco los consejos y enseñanzas recibidas a lo largo de los últimos años por profesores del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas que de una manera u otra han aportado su granito de arena a mi formación desde mis comienzos como estudiante de medicina, muy especialmente a los doctores Héctor Vera Acosta, José Carlos Ugarte y Alfredo Hernández.

Al Dr. Julio César Hernández Pereira y a la Dra. Marcia Samada Suárez por su ayuda y asesoría en la realización de este trabajo.

Al Dr. C. Eduardo Fermín Hernández, pues si he llegado hasta aquí es sin lugar a dudas por su estímulo y persistencia.

A mis compañeros del departamento de Gastroenterología y muy especialmente a los doctores Jordi Alonso Soto y mis amigas incondicionales las doctoras Yunia Tusen Toledo y Lissett Barroso Márquez, por suplir mis funciones para concluir esta investigación y por compartir momentos alegres y de tensión.

A mis residentes, que aprendiendo tanto me enseñaron.

A la Lic. Silvia Gutiérrez González, por las noches de desvelo, quien logró con paciencia, firmeza y perseverancia realizar la edición de este trabajo.

A mis pacientes, por su confianza.

A mis padres, por darme todo sin esperar nada a cambio, por su ejemplo ante todos los avatares de la vida, por llenar mi niñez de amor, y por enseñarme que no vale todo en esta vida, y que la dignidad es un cimiento firme sobre el cual sentirse seguro y al que no todos aspiran.

A mi hermana, cómplice y amiga, tanto en la infancia como en la madurez.

A mi suegro, por su ejemplo como persona y como médico, por haber guiado y respaldado mi formación en estos últimos años, por haberme motivado para que estudiara esta especialidad, así como darme el impulso indispensable para la elaboración de este trabajo.

A mi suegra, por acogerme como una hija, por alentarme en los momentos difíciles y ser el motor impulsor de este trabajo, que sin su ayuda no hubiese sido posible.

A mi esposo, por su paciencia, por su comprensión, por su empeño, por su fuerza, por su amor, por ser tal y como es.

A mis hijas Leily Carla y Liz Sofía, estrellas de mis ideas, quiero ofrecerles este trabajo como un tributo por todas las horas que no

podieron tener una mamá a tiempo completo y soportaron mi desaparición en presencia.

DEDICATORIA

A mis padres,
por llenar mi vida de amor,
sin el que cualquier meta es imposible.

A mis suegros,
que me dieron fortaleza y convicción,
para hacer de la ilusión un resplandor.

A mi esposo,
por la grandeza y tolerancia de todos los días,
por ser sol del amanecer y luna entre las estrellas.

A mis hijas Leily Carla y Liz Sofía,
mis más preciados tesoros,
fuentes de mi inspiración, generadoras de mis sueños.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

IBE: Imagen con banda estrecha

pANCA : anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos

ASCA : anti-*Saccharomyces Cerevisiae*

ELISA: Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas

ADN: ácido desoxirribonucleico

SÍNTESIS

Los pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución y pancolitis corren mayor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal, por eso se aconseja la vigilancia colonoscópica. El objetivo de este estudio fue identificar el sistema de visualización endoscópica de imagen con banda estrecha y la inmunexpresión de la proteína p53 como procedimientos útiles para la pesquisa de la displasia en pacientes con colitis ulcerosa y pancolitis, de ocho o más años de evolución. Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo en 50 pacientes. Para el estudio estadístico se utilizó la prueba de la probabilidad exacta de Fisher y la de Chi cuadrado, con un nivel de significación $\alpha = 0,05$. Se demostró que la imagen con banda estrecha aumenta la probabilidad de hallar zonas sugestivas de displasia, reduce la cantidad de toma de biopsias y obtiene una mayor proporción de diagnósticos de displasia en menor número de muestras (70,4%). La inmunexpresión de la proteína p53 estuvo asociada a la presencia de displasia (80,0%) $p < 0,001$ y se inmunexpresó tanto en las muestras con alto grado de severidad de displasia como en las de bajo grado. Se concluyó que el sistema de imagen con banda estrecha y la inmunexpresión de la proteína p53 son procedimientos útiles para la pesquisa de la displasia en estos pacientes.

ÍNDICE

	Pág.
INTRODUCCIÓN.....	1
Enunciación del problema.....	4
Planteamiento de la hipótesis.....	5
Campo de aplicación de la hipótesis.....	5
Objetivos.....	6
Objetivo general.....	6
Objetivos específicos.....	6
Actualidad y novedad científica de los resultados.....	7
Estructura de la tesis.....	8
Importancia científica y social de los resultados.....	9
Nivel de introducción en la práctica.....	11
Capítulo 1. MARCO TEÓRICO.....	13
1.1 Diagnóstico de la colitis ulcerosa.....	13
1.2 El Cáncer colorrectal y enfermedades inflamatorias colónicas crónicas.....	16
1.3 Carcinogénesis en pacientes con colitis ulcerosa.....	20
1.4 Identificación de la displasia.....	23
1.5 Sistema de visualización de imagen con banda estrecha.....	24
1.6 Valor pronóstico de la displasia en la colitis ulcerosa de larga evolución.....	28
1.7 Inmunoexpresión de la proteína p53, displasia y colitis ulcerosa.....	29
Capítulo 2. DISEÑO METODOLÓGICO.....	37

2.1 Universo de estudio.....	37
2.2 Criterios de inclusión.....	37
Criterios de exclusión.....	37
2.3 Muestra.....	38
2.4 Criterios diagnósticos.....	39
2.4.1 Criterio de actividad clínica de la colitis ulcerosa.....	39
2.4.2 Criterio endoscópico de actividad de la colitis ulcerosa.....	40
2.4.3 Criterio de extensión de la colitis ulcerosa.....	41
2.4.4 Criterio endoscópico de zonas sugestivas de displasia por el sistema de visualización de imagen con banda estrecha.....	42
2.4.5 Criterio histológico de displasia.....	42
2.4.6 Criterio inmunohistoquímico de determinación de la proteína p53.....	42
2.5 Diseño del estudio.....	43
2.6 Procedimiento.....	45
2.6.1 Colonoscopia y toma de muestras.....	45
2.6.2 Examen inmunohistoquímico de p53.....	47
2.7 Variables del estudio.....	48
2.7.1 Número de muestras según sistema de visualización endoscópica.....	48
2.7.2 Displasia.....	48
2.7.3 Grados de actividad de la colitis ulcerosa.....	49
2.7.4 Inmunoexpresión de la proteína p53.....	49
2.8 Consideraciones éticas.....	50
2.9 Recolección de la información.....	51
2.11 Procesamiento de la información.....	51
2.12 Plan de análisis estadístico.....	51
2.12.1 Objetivo 1.....	51

2.12.2 Objetivo 2.....	52
Capítulo 3: RESULTADOS.....	54
3.1 Frecuencia de biopsias tomadas según el sistema de visualización endoscópica empleado.....	54
3.2 Presencia de displasia según el número de biopsias tomadas y el sistema de visualización endoscópica empleado.....	55
3.3 Relación entre el grado de actividad de la colitis ulcerosa y la presencia de displasia.....	55
3.4 Relación entre la presencia o no de displasia y la inmunexpresión de la proteína p53.....	56
3.5 Relación entre el grado de severidad de la displasia y la inmunexpresión de la proteína p53.....	57
Capítulo 4. DISCUSIÓN.....	60
4.1 Frecuencia de biopsias tomadas según el sistema de visualización endoscópica empleado.....	61
4.2 Presencia de displasia según el número de biopsias tomadas y el sistema de visualización endoscópica empleado.....	62
4.3 Relación entre el grado de actividad de la colitis ulcerosa y la presencia de displasia.....	63
4.4 Relación entre la presencia o no de displasia y la inmunexpresión de la proteína p53.....	66
4.5 Relación entre el grado de severidad de la displasia y la inmunexpresión de la proteína p53.....	67
CONCLUSIONES.....	72
RECOMENDACIONES.....	74
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	76
ANEXOS.....	92
Anexo 1 Nivel de presentación y difusión de los resultados.....	93

Anexo 2 Consentimiento informado.....	96
Anexo 3 Informe de colonoscopia.....	97
Anexo 4 Informe de biopsia y de inmunohistoquímica p53.....	98
Anexo 5 Modelo de recolección de datos.....	99

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal constituye una de las principales causas de muerte en Cuba, como se informa en el Anuario Estadístico de Salud 2010 (1). Entre los tumores malignos, el localizado en el intestino (excepto en el rectosigmoide y el ano), ocupó el tercer lugar con 2 039 defunciones, para una tasa anual de mortalidad de 18,1 por cada 100 000 habitantes. El localizado entre la región rectosigmoidea y el ano, se situó en la decimosexta posición, con 229 defunciones para una tasa de 2,0 por cada 100 000 habitantes. Lo referido hasta aquí resalta la importancia que adquiere el diagnóstico precoz de esta neoplasia maligna, para lo cual es necesario profundizar en el estudio de los agentes causales.

Entre los múltiples factores implicados en la génesis del cáncer de colon, se destaca la colitis ulcerosa, definida como un proceso inflamatorio crónico, limitado a la mucosa y la submucosa, que cuando persiste y se intensifica puede evolucionar desde una displasia ligera, hasta una lesión maligna (2).

Hay evidencias científicas e históricas en la literatura médica internacional, que sustentan la asociación entre la colitis ulcerosa de larga evolución y el cáncer de colon (3, 4). No obstante, su incidencia es variable, oscila entre 5 y 10% de la población con colitis ulcerosa, aunque puede llegar a 20% en pacientes con un tiempo de evolución de aproximadamente treinta años

(5). Otros estudios refieren que el riesgo de cáncer colorrectal se incrementa de 0,5 a 1% por año a partir de los ocho o 10 años de evolución (6). También una mayor extensión de la enfermedad confiere un riesgo más elevado de cáncer colorrectal. El riesgo máximo corresponde a los pacientes con pancolitis, mientras que en el extremo opuesto figuran los pacientes con proctitis. Por ello, se recomienda iniciar los programas de vigilancia endoscópica a partir de los ocho años de evolución de la enfermedad en los pacientes con pancolitis (6). Otros factores incrementan el riesgo de aparición de cáncer en estos pacientes, como son: la existencia de colangitis esclerosante primaria, una historia familiar de cáncer colorrectal, el inicio de la colitis en etapas tempranas de la vida y la actividad inflamatoria (7-9).

A diferencia de la génesis del cáncer esporádico de colon, que se desarrolla a partir de la secuencia adenoma-carcinoma, el de colon injertado en una mucosa con colitis ulcerosa de larga duración surge a partir de tejidos displásicos, que son resultado del proceso inflamatorio crónico, por lo cual la displasia se convierte en el marcador que se debe identificar en los programas de cribado. Independientemente de esta diferencia, en ambos tipos de neoplasias malignas se produce un proceso escalonado que implica una serie de mutaciones en genes relacionados con la proliferación celular, así como pérdida de cromosomas, lo cual sugiere que en la transición a cáncer de colon, tanto del adenoma como de

la displasia, hay una acumulación de alteraciones moleculares que conducen a un crecimiento celular anormal y, de esta manera, a la formación de tumor (10-12).

En la actualidad, el desarrollo científico-técnico alcanzado, especialmente en los procedimientos diagnósticos por endoscopia para la pesquisa de la displasia en la mucosa intestinal, ha permitido incorporar nuevas tecnologías en el programa de vigilancia y seguimiento del cáncer de colon asociado con la colitis ulcerosa, como son el videoendoscopio con magnificación, la cromoendoscopia, el FICE (Realce Inteligente del Color Fuji) y el sistema de visualización de imagen con banda estrecha, que facilitan identificar las zonas que tienen mayor probabilidad de presentar displasia y reducir el número de toma de biopsias que se requieren para el diagnóstico definitivo de la displasia (13-17). A esto hay que añadir que el avance en los estudios biomoleculares ha permitido identificar la existencia de alteraciones en los genes involucrados en la regulación del crecimiento celular (que inducen un crecimiento anormal y descontrolado de la célula, y se convierten en oncogenes) como la delección de los llamados genes supresores de tumores, entre los cuales se encuentra el gen p53 (18-20).

Como se evidencia en los párrafos anteriores, existe una tendencia actual a que en los programas de vigilancia y seguimiento del cáncer de colon, en pacientes con colitis ulcerosa de ocho o más años de evolución, se determine la presencia de displasia en el tejido y se estudie la existencia

de marcadores genéticos, como la inmunoexpresión de la proteína p53 en este tipo de lesión, lo cual facilita establecer el pronóstico de la enfermedad y, por consiguiente, la conducta a seguir (21, 22).

En Cuba, los primeros casos de cáncer de colon en pacientes con colitis ulcerosa extensa y de prolongada evolución que se conocen, fueron examinados por el Dr. Manuel Paniagua a partir de 1975, aunque esos hallazgos no se reportaron en publicaciones médicas del país y la información se obtuvo a través de los informes de las colonoscopias realizadas y archivadas durante esos años.

Enunciación del problema

Para el desarrollo de un programa de pesquisa y vigilancia de cáncer en la enfermedad inflamatoria intestinal se hizo necesaria, como parte obligada en la evaluación de los enfermos con colitis ulcerosa de larga evolución y extensión, descartar la presencia de displasia. Para alcanzar este objetivo se cuenta con el empleo de la colonoscopia convencional donde el paciente es sometido a la toma al azar de múltiples biopsias en el segmento colónico explorado. Esto incrementa el riesgo de complicaciones, por la delgada y friable que es la mucosa intestinal en dichos pacientes; además, no se tiene la certeza de que en el fragmento de tejido extraído se encuentre la displasia. A lo anterior se suma una dificultad desde el punto de vista histológico y es que la displasia en la

colitis ulcerosa puede estar enmascarada por el proceso inflamatorio crónico del epitelio colónico y en muchas ocasiones, resulta difícil para el patólogo definir alteraciones celulares propias de esta (23).

Actualmente, gracias al moderno sistema de visualización de imagen con banda estrecha utilizado en el seguimiento de pacientes con diagnóstico de colitis ulcerosa, se han podido observar zonas con alta probabilidad de presentar displasia, lo cual reviste gran importancia para el posterior diagnóstico histológico de esa lesión (24). Además, se debe tener en cuenta la aplicación de nuevos adelantos de la biología molecular que permiten determinar la inmunexpresión de la proteína p53 en el tejido displásico para poder evaluar el posible curso de esta entidad (25).

En la práctica clínica, enfrentamos un problema en cuanto al diagnóstico histológico de la displasia, pues para ello se requiere previamente de un proceder endoscópico eficaz para la toma de biopsias en las zonas donde es posible que la lesión esté presente.

Teniendo en cuenta la revisión bibliográfica realizada sobre una base crítica y las observaciones empíricas, planteamos la siguiente hipótesis de trabajo.

Planteamiento de la hipótesis

El sistema de visualización endoscópica con imagen de banda estrecha y la determinación de la inmunexpresión de la proteína p53 son procedimientos útiles para la pesquisa de la displasia en pacientes con colitis ulcerosa y pancolitis, de ocho o más años de evolución.

Campo de aplicación de la hipótesis

Esta hipótesis es aplicable para la instauración futura de un programa de pesquisa y vigilancia en pacientes con colitis ulcerosa y pancolitis, de ocho o más años de evolución, al ser considerados como una población con alto riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal, el cual permita detectar eficazmente la displasia y con ello poder brindar a estos pacientes una mejor atención médica.

Para validar la hipótesis, se realizó en Cuba la presente investigación en un grupo de pacientes con colitis ulcerosa y pancolitis, de ocho o más años de evolución, de la cual se exponen más adelante los resultados.

Objetivos

Objetivo general

Identificar el sistema de visualización endoscópica con imagen de banda estrecha y la determinación de la inmunexpresión de la proteína p53

como procedimientos útiles para la pesquisa de la displasia en pacientes con colitis ulcerosa y pancolitis, de ocho o más años de evolución.

Objetivos específicos

- Determinar la frecuencia de biopsias tomadas y la presencia de displasia según el sistema de visualización endoscópica empleado.
- Identificar la posible relación entre:
 - El grado de actividad de la colitis ulcerosa y la presencia o no de displasia en los pacientes evaluados.
 - La presencia o no de displasia y la inmunexpresión de la proteína p53 en estos pacientes.
 - El grado de severidad observado en las muestras con diagnóstico de displasia y la inmunexpresión de la proteína p53.

Actualidad y novedad científica de los resultados

El cáncer colorrectal causa 610 000 muertes en el mundo cada año y ocupa la tercera neoplasia maligna en orden de frecuencia en la población mundial (26). En Cuba existe un incremento de las defunciones en los últimos años por esta enfermedad. En el año 2000 fallecieron 1 491 personas, mientras en 2010 murieron 2 039 y actualmente se considera la

segunda causa de muerte por cáncer en mujeres, después del de mama, y la tercera entre los hombres, después de los de próstata y pulmón (1). Si la tendencia actual continúa, en los próximos años esta enfermedad podría ser la primera causa de muerte en el mundo. Por tal motivo, constituye un problema de salud a nivel mundial.

Si se tiene en cuenta la creciente mortalidad asociada al cáncer de colon, es factible pensar que la colitis ulcerosa, como factor de alto riesgo de esta enfermedad, aporta casos a dicha mortalidad a través de la secuencia inflamación-displasia-cáncer. A pesar de ello, en Cuba disponemos de escasos datos fiables para establecer comparaciones en la colitis ulcerosa, ya que se han realizado insuficientes estudios, los cuales se repiten en las mismas poblaciones y con iguales premisas en tiempos consecutivos diferentes. En muchos casos, las tasas se infieren de forma indirecta a través de estudios realizados con registros de ingresos hospitalarios y certificados de defunciones. Por estas razones podemos afirmar que es una enfermedad poco estudiada.

En esta investigación se presenta un método diagnóstico que, hasta donde se conoce, no se ha utilizado en Cuba para la determinación de zonas sospechosas de displasia en la colitis ulcerosa. Hasta estos momentos no se tiene conocimiento de que se hayan presentado publicaciones donde se estudie la utilización de la colonoscopia con imagen de banda estrecha y la inmunexpresión de la proteína p53 en la pesquisa de displasia en

pacientes con colitis ulcerosa. Por otra parte, tampoco se conocen publicaciones internacionales donde con este propósito se utilicen los dos procedimientos al mismo tiempo en una población.

Estructura de la tesis

La tesis consta de cuatro capítulos, 74 páginas, cinco tablas, 125 referencias bibliográficas y 5 anexos. Su contenido se distribuye de la siguiente forma:

Síntesis: se describe brevemente el contenido de la tesis.

En la “Introducción”, además de ofrecer una visión general del contenido de la tesis, se exponen los objetivos, el alcance, lo que representan sus resultados como novedad científica, la importancia científica y social del estudio, así como el grado de difusión de los resultados y el nivel de introducción en la práctica médica.

El primer capítulo, “Marco teórico”, contiene el diagnóstico de la colitis ulcerosa, las características del cáncer colorrectal asociado a la colitis ulcerosa y su carcinogénesis, el valor pronóstico de la displasia y una reseña del sistema de visualización de imagen con banda estrecha donde se explican conceptos básicos de este proceder y sus características.

Además se describe la importancia del estudio de la inmunoexpresión de la proteína p53. Se incluyen tres imágenes.

El segundo capítulo, “Diseño metodológico”, describe el universo de estudio, los criterios de inclusión, exclusión y diagnósticos, la forma en que se diseñó la investigación, las características de los pacientes que intervinieron en ella, los equipos y materiales, las variables estudiadas, las consideraciones éticas para abordarlo y los métodos utilizados para el análisis y procesamiento de la información. Se incluye una figura.

Los “Resultados” conforman el tercer capítulo. Los datos se apoyan en cinco tablas, que facilitan la comparación de los dos procedimientos utilizados en el estudio.

En el cuarto capítulo, “Discusión”, se comparan los resultados con la literatura mundial acerca del tema.

La tesis continúa con las “Conclusiones”, las “Recomendaciones” y las “Referencias bibliográficas” (99 páginas en total).

Importancia científica y social de los resultados

Los resultados que se exponen determinan la importancia científica y social de este trabajo que radica en ampliar el nivel de conocimiento, relacionado, en este caso, con la utilidad que puede ofrecer el sistema de visualización endoscópica de imagen con banda estrecha en la

localización de zonas con mayor probabilidad de displasia, en pacientes con colitis ulcerosa, que junto a la determinación de la inmunoexpresión de la proteína p53 permite establecer programas de pesquisa y vigilancia ante esta enfermedad.

Esta investigación brinda la posibilidad de trazar estrategias de salud encaminadas a la población con colitis ulcerosa que disminuyan la mortalidad por cáncer colorrectal. Por otra parte, es indudable que el hecho de ampliar el conocimiento de los factores que inciden en la evolución de la colitis ulcerosa de larga evolución y extensión hacia el cáncer, tendrá un impacto positivo al realizar el diagnóstico precoz de estas lesiones, lo cual redundará en una mejor calidad de vida en estos pacientes.

Gracias al desarrollo científico alcanzado en Cuba, es factible utilizar el sistema de visualización de imagen con banda estrecha para la observación de zonas con probabilidad de presentar displasia, porque se dispone de estos equipos en centros de tercer nivel. El impacto positivo está dado por:

1. Disminución de la cantidad de muestras de biopsias que habría que procesar por cada paciente.
2. Reducción de la duración del proceder colonoscópico.

3. Facilitación de la toma de decisiones para interrumpir la secuencia displasia-cáncer.
4. Disminución del tiempo de permanencia de los pacientes en un grupo de vigilancia.

Nivel de introducción en la práctica

Desde la conformación de una consulta de Enfermedad inflamatoria intestinal en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, en el año 2003, la evaluación de los pacientes con pancolitis de larga evolución incluyó el estudio colonoscópico en busca de displasia y de la inmunoexpresión de la proteína p53, encaminado a la pesquisa y vigilancia del cáncer colorrectal. La experiencia se ha extendido de forma habitual a lo largo de estos años y se aplica de forma sistemática en el seguimiento y evaluación de los pacientes que son atendidos por colitis ulcerosa.

Resultados parciales de esta investigación se presentaron en el XXX Congreso Panamericano de Gastroenterología 2006, celebrado en Cancún, México. También una parte de ellos se publicó en la *Revista Cubana de Medicina*, vol. 44. no. 5-6, diciembre de 2005, y en la *Revista de Investigaciones Médico Quirúrgicas*, vol. 1, no. 2, mayo de 2009 (anexo 1).

CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO

1.1 Diagnóstico de la colitis ulcerosa

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria intestinal crónica, de etiología desconocida, que evoluciona con períodos de agudización y remisión, caracterizada por la presencia de múltiples úlceras en la mucosa del colon, que por lo general se localizan en el recto, pero que, de acuerdo con su persistencia e intensidad, van ascendiendo progresivamente hasta comprometer el resto de los segmentos colónicos (27, 28).

El diagnóstico de la colitis ulcerosa se suele realizar según la definición de Lennard-Jones, que incluye cuatro grupos de criterios diagnósticos: clínicos, endoscópicos, radiológicos e histológicos. Se requiere al menos la presencia

de dos criterios para el diagnóstico, siendo el anatomopatológico el definitivo (29).

Ante un paciente con sospecha clínica de colitis ulcerosa el proceso diagnóstico inicial debe incluir una anamnesis y exploración física completa, analíticas de sangre y estudio microbiológico de las heces (coprocultivo, determinación de parásitos y determinación de *Clostridium difficile*) y una serie de pruebas complementarias. El objetivo de estas exploraciones es obtener, por una parte, evidencia positiva de la enfermedad (lesiones morfológicas, macro y microscópicas compatibles), y por otra, excluir razonablemente el resto de los diagnósticos diferenciales. Establecer el diagnóstico de forma consistente y firme es esencial para un adecuado tratamiento, sobre todo si nos enfrentamos al primer brote de la enfermedad (30). En el diagnóstico diferencial debemos incluir causas infecciosas de diarrea, tales como Salmonelosis, infección por *Clostridium difficile*, amebiasis, y otros agentes infecciosos y causas no infecciosas de colitis, como la radioterapia previa, isquemia, colitis inducida por fármacos, síndrome de la úlcera rectal solitaria y por supuesto la enfermedad de Crohn en colon (31). Una correcta historia clínica y la utilización juiciosa de exploraciones complementarias permitirán alcanzar el diagnóstico correcto en la mayoría de los casos.

Una vez excluidas las causas infecciosas y parasitarias la exploración complementaria que debemos solicitar, ante la sospecha de una colitis

ulcerosa es una colonoscopia. Esta es, sin dudas, el método diagnóstico más importante en la mayor parte de los casos, ya que permite demostrar la existencia de lesiones macroscópicas típicas, biopsiarlas, y excluir otras enfermedades. Los hallazgos endoscópicos característicos consisten en granularidad, friabilidad, pérdida del patrón vascular, erosiones, úlceras, presencia de pseudopólipos, puentes mucosos y microcolon que afectan la mucosa de forma continua y se extienden desde el ano proximalmente hasta un nivel variable. A partir de estos hallazgos se establecen clasificaciones endoscópicas que tienen en cuenta una u otras características de las antes mencionadas (32, 33). Los criterios histológicos son cruciales en el diagnóstico diferencial, esta enfermedad se caracteriza por que durante los brotes agudos de actividad, la mucosa presenta un importante infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos y células plasmáticas, junto a neutrófilos que aparecen predominantemente en las criptas, formando abscesos crípticos muy característicos, pero no patognomónicos. Así mismo, las criptas presentan distorsión estructural, disminución de sus ramificaciones y de células caliciformes. Durante la fase de remisión, disminuye o desaparece el infiltrado inflamatorio y los abscesos crípticos, y se recupera el número de células caliciformes; sin embargo, las criptas persisten distorsionadas, acortadas y con una menor ramificación (34). El papel actual de las exploraciones radiológicas en el diagnóstico inicial es limitado, sin embargo en el seguimiento de los

pacientes, estos pueden ser fundamentales. La radiología simple de abdomen conserva su valor en la evaluación de la gravedad de los brotes y es la técnica con la que se define la presencia de una de las complicaciones potenciales, el megacolon tóxico. La radiología baritada no es el método de elección para establecer el diagnóstico inicial de la colitis ulcerosa; actualmente la principal indicación del enema opaco es el estudio de las estenosis del colon (35). Las alteraciones más características que podemos encontrar con este método consisten en la visualización de granularidad fina, úlceras espiculares superficiales o profundas que afectan el colon de forma continua desde el recto. En las formas crónicas se observan cambios en el calibre con estrechamiento de la luz, aumento del espacio presacro, acortamiento del colon y pérdida de las haustraciones. La Tomografía axial computarizada abdominal puede ser necesaria para valorar o excluir la presencia de complicaciones, como abscesos intrabdominales o incluso una posible perforación. Hoy en día se pueden determinar anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (pANCA) y anti-*Saccharomyces Cerevisiae* (ASCA) por técnicas de inmunofluorescencia o Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA). Como se sabe el 70% de los pacientes con colitis ulcerosa tienen anticuerpos pANCA y no tienen ASCA. Ello puede ayudar en el diagnóstico diferencial entre colitis extensa por enfermedad de crohn o colitis ulcerosa

(36), a pesar de que la sensibilidad y especificidad de ambas técnicas no son tan altas como para utilizarlas de rutina en el diagnóstico diferencial.

Todas estas exploraciones nos aportan información muy relevante acerca de la localización y actividad de la enfermedad, claves a la hora de planear la estrategia terapéutica

1.2 El cáncer colorrectal y enfermedades inflamatorias colónicas

crónicas

Los pacientes con colitis ulcerosa poseen un mayor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal que el resto de la población, especialmente cuando la enfermedad tiene una distribución extensa y es de larga evolución, tal como reporta J. Eaden (5). Este investigador realizó un metaanálisis acerca del riesgo de cáncer asociado a la colitis ulcerosa que incluyó la valoración de 116 estudios. En un total de 54 478 pacientes se detectaron 1 698 con cáncer colorrectal. En 52 de dichos estudios se incluyen datos de la edad de los pacientes al ser diagnosticado el cáncer, con una media de 43,2 años. Por otra parte, en 61 estudios se aportan datos sobre la duración de la colitis al ser diagnosticado el cáncer colorrectal, con una media de 16,3 años. La prevalencia total de cáncer colorrectal, en los 116 estudios fue de 3,7%. En los 41 estudios que aportan datos sobre la duración de la colitis, el riesgo acumulado de cáncer fue de 3, 5,9 y 8,7% a los 10, 20 y 30 años, respectivamente. En los pacientes con pancolitis incluidos en 26 de los estudios del metaanálisis existe un riesgo

acumulado de cáncer colorrectal de 4,4; 8,6 y 12,7% a los 10, 20 y 30 años, respectivamente. Asimismo, existen estudios que observan que aproximadamente de 5 a 10% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal desarrollan cáncer colorrectal tras 20 años de evolución, y de 12 a 20%, a los 30 años. Este investigador concluyó que la incidencia global del cáncer colorrectal en pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución se estima en 3 pacientes por 1 000, por año. También expresan que el riesgo acumulado de esta complicación en pancolitis es de 2 a 5%, en los primeros 10 años de evolución de la enfermedad; de 5 a 10%, durante la segunda década; y de 12 a 20%, en la tercera (5).

En 1925, Burril Crohn y Herman Rosenberg reportaron el primer caso de adenocarcinoma en un paciente con colitis ulcerosa (37). A partir de ese momento se estableció un seguimiento sistemático a pacientes con colitis ulcerosa, con el fin de detectar tempranamente cualquier alteración en la mucosa intestinal que pudiera evolucionar hacia el cáncer y definir la conducta a seguir (38,39).

En la actualidad, estudios epidemiológicos, bioquímicos, inmunológicos y genéticos sustentan que en la pesquisa de cáncer colorrectal en pacientes con enfermedades inflamatorias colónicas crónicas, como la colitis ulcerosa, además de la extensión y el tiempo de duración, se debe valorar la presencia de displasia y la inmunoeexpresión de la proteína p53, porque

ambas constituyen indicadores de la secuencia inflamación-displasia-cáncer (40).

Los estudios realizados hasta ahora (41-46), permiten establecer las características específicas del cáncer colorrectal en pacientes con colitis ulcerosa estas son:

1. En pacientes con pancolitis la incidencia puede incrementarse en 0,5% anual, tras los primeros ocho años de evolución de la enfermedad.
2. Cuando la colitis ulcerosa se localiza en el segmento izquierdo del colon, el riesgo se incrementa una década más tarde que cuando hay pancolitis.
3. El riesgo se cuadruplica cuando el paciente padece además colangitis esclerosante primaria.
4. Puede presentarse con formas polipoides, nodulares, ulceradas o como placas, y generalmente son adenocarcinomas.
5. Es más frecuente que aparezcan estirpes pobremente diferenciadas, anaplásicas o carcinomas mucinosos.
6. Se localiza con mayor frecuencia en la región rectosigmoidea.

Ademas existen diferencias con respecto al cáncer esporádico (47- 49).

Estas son:

1. La edad de aparición por lo general está entre 40 y 50 años, mientras que en el cáncer esporádico aparece aproximadamente a los 60.

2. Los tumores sincrónicos son más frecuentes (12%), vs (3,5%) en el cáncer esporádico.
3. Es precedido de displasia, a diferencia de la secuencia adenoma-carcinoma que caracteriza el cáncer esporádico.
4. Desde el punto de vista biomolecular, la inmunoexpresión de la proteína p53 es precoz, mientras que en el cáncer esporádico es más tardía (figura 1).

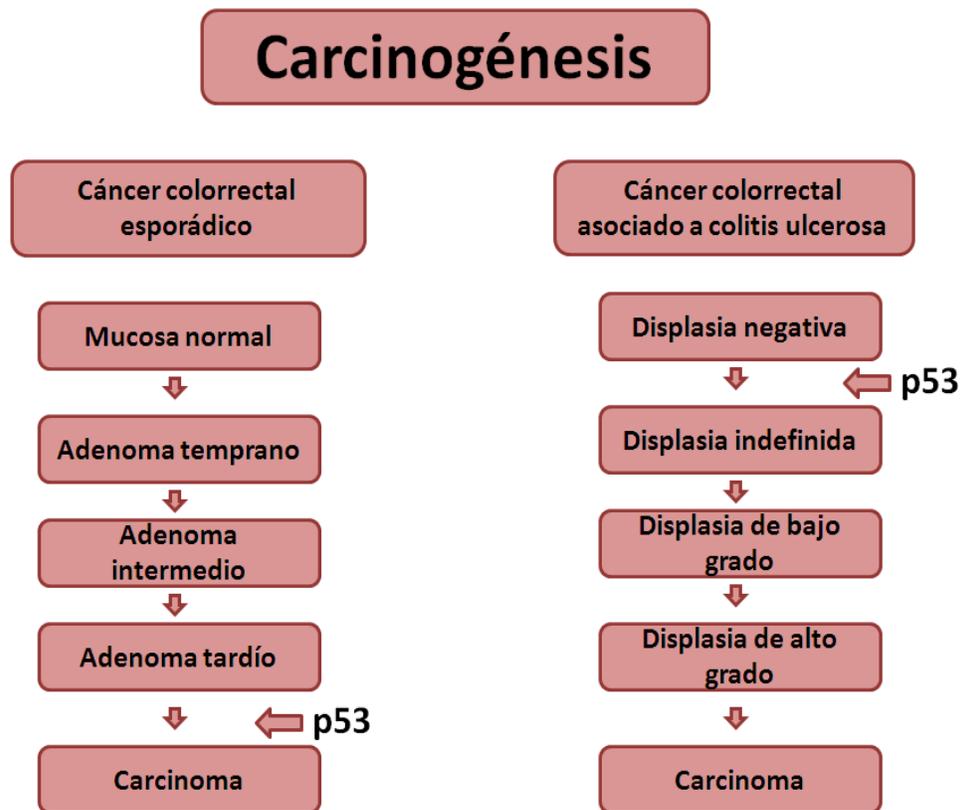


Figura 1. Diferencias entre el cáncer colorrectal en pacientes con colitis ulcerosa de larga duración y el cáncer esporádico.

Las evidencias disponibles sustentan el valor de los programas de pesquisa y vigilancia de pacientes con pancolitis de ocho o más años de evolución, que presenten displasia y alteraciones biomoleculares de la mucosa del colon, con vistas a diagnosticar precozmente el cáncer colorrectal y definir la conducta a seguir para mejorar la calidad de vida y aumentar la supervivencia de estos pacientes (50).

1.3 Carcinogénesis en pacientes con colitis ulcerosa

El cáncer de colon en pacientes con pancolitis de larga evolución es resultado de un proceso inflamatorio mantenido y extenso que altera la reparación tisular porque provoca fallas y mutaciones del ADN celular, que histológicamente se expresan como displasia. En la secuencia displasia-cáncer está implicada una serie de alteraciones moleculares, entre las cuales se encuentra la pérdida de la heterogeneidad de la proteína p53. Este proceso inflamatorio se caracteriza, fundamentalmente, por un infiltrado linfoplasmocitario y la presencia de macrófagos y eosinófilos. A medida que estos persisten y se intensifican, conducen al desarrollo de lesiones, desde mínimas hasta severas (6).

Durante el período de agudización de la inflamación se produce un infiltrado denso con predominio de neutrófilos, los cuales liberan diferentes

mediadores químicos (citocinas, radicales libres, eucosanoides, etc.) que amortiguan el proceso y favorecen la reparación del tejido al estimular la proliferación celular (50, 51). Esto es favorecido por la activación del sistema inmunológico expresada en un aumento de las inmunoglobulinas. Este proceso es controlado por una serie de mecanismos biomoleculares que incluye los llamados genes supresores de tumor, como el p53, cuya función principal es mantener la integridad celular al controlar el crecimiento y la proliferación de la célula a través de la proteína p53. Para realizar esa función, ejerce dos tipos de controles: inhibición del ciclo celular y activación de la apoptosis (52).

Si la inflamación se mantiene en el tiempo, el daño persistente desencadena una respuesta inmunológica exagerada y no controlada. Los mediadores químicos liberados tanto por las células que participan en el proceso inflamatorio como las del sistema inmune, amplifican y perpetúan la respuesta inflamatoria, e incrementan aún más la proliferación celular. Este proceso se acompaña de una alta probabilidad de mutaciones del ADN, desactivación de genes supresores de tumor y activación de oncogenes, que provocan la pérdida del control del crecimiento y la proliferación celular. Desde el punto de vista morfológico, se observa: aumento del núcleo de la célula, difusión de la cromatina, disminución y dislocación de la mucina hacia la base de las criptas celulares y elongación de estas, conocido como displasia. El grado de severidad de

esta no es igual en las diferentes muestras de epitelio porque la intensidad y la persistencia del proceso inflamatorio descrito con anterioridad no es uniforme en todo el tejido (53- 56) (figura 2).

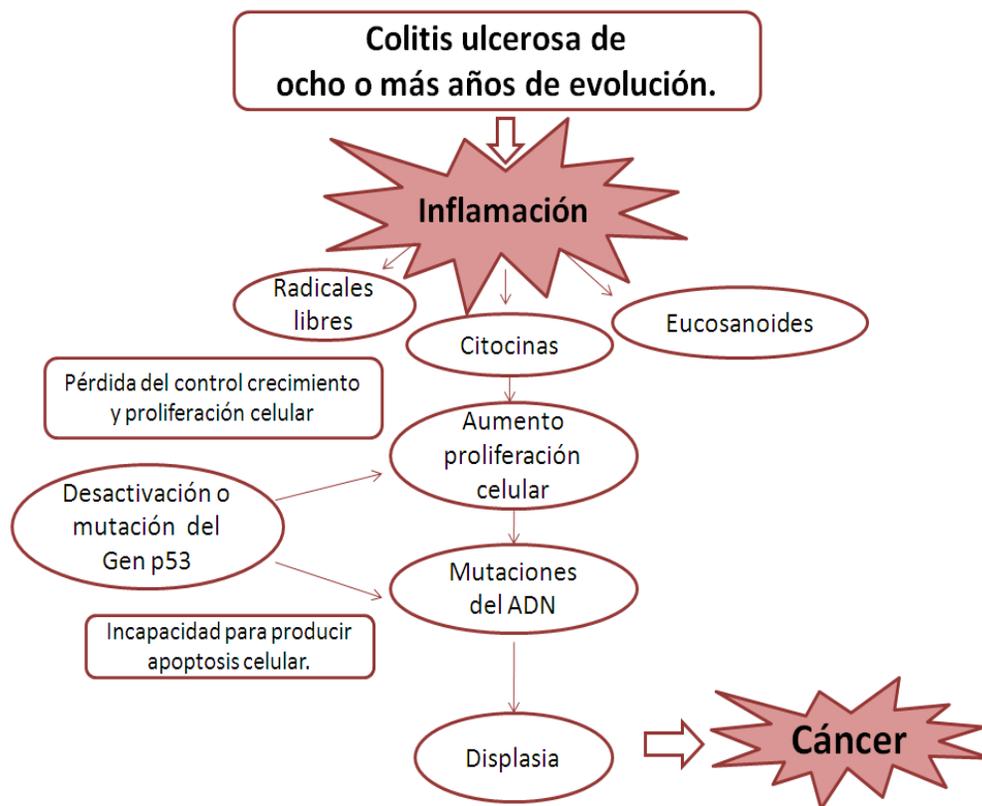


Figura 2. Carcinogénesis en pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución.

Como se mencionó en el párrafo anterior, cuando se produce la inactivación de los genes supresores de tumores, las células no pueden controlar de manera normal su ciclo, y se desarrolla una incapacidad para que se produzca la apoptosis; esto provoca incremento en las mutaciones,

lo cual unido a otros mecanismos, conlleva a que la célula se mantenga creciendo y dividiendo, y se transforme en tumorigénica (57). Como consecuencia, la pérdida de las funciones de la proteína p53, permite la supervivencia de los colonocitos con ADN alterado, lo cual da lugar a una posible propagación de mutaciones oncogénicas, que provocan la secuencia displasia-cáncer (58, 59).

1.4 Identificación de la displasia

La displasia en pacientes con pancolitis ulcerosa de larga evolución constituye un indicador biológico del cáncer colorrectal. Desde el punto de vista macroscópico, en ocasiones se hace difícil sospecharla porque con frecuencia se expresa con gran variabilidad. Puede presentarse como una lesión plana, una placa blanquecina, una superficie elevada o deprimida, un punto rojo, una decoloración ligera de la mucosa, o en forma de vellosidades o gránulos finos. A veces estas lesiones no se visualizan mediante la colonoscopia convencional o, si se observan, se pueden pasar por alto por ser consideradas parte del proceso inflamatorio crónico. En otras ocasiones la mucosa presenta una apariencia normal, como ocurre en las colitis inactivas, sin embargo, ya hay displasia (60).

Lo expresado anteriormente ha motivado la necesidad de emplear nuevas tecnologías que permitan identificar mejor la displasia, como parte del programa de vigilancia del cáncer colorrectal asociado a colitis ulcerosa. Entre estas tecnologías se halla la videoendoscopia con magnificación, la

cromoendoscopia y el sistema de visualización de imagen con banda estrecha, que facilitan la toma de fragmentos de mucosa para biopsia en zonas específicas, con alta probabilidad de presentar displasia, a diferencia del empleo de los métodos convencionales donde tiene que hacerse de manera aleatoria (61-63).

Según lo reportado por investigadores japoneses, la cromoendoscopia y el sistema de visualización de imagen con banda estrecha tienen la misma sensibilidad y especificidad (93%) para diferenciar las lesiones neoplásicas de las no neoplásicas (24). Por eso ambas técnicas también se emplean en la identificación de zonas sospechosas de displasias precursoras de cáncer colorrectal. No obstante, la ventaja del sistema de visualización de imagen con banda estrecha consiste en que no se requiere instilar contrastes como en la cromoendoscopia (64-66), por eso algunos autores la denominan “tinción electrónica”.

1.5 Sistema de visualización de imagen con banda estrecha

En la actualidad en Cuba, aunque se continúan empleando los equipos de videoendoscopia convencionales, en los últimos años se ha adquirido la tecnología necesaria para la visualización endoscópica de imagen con banda estrecha (NBI, por la sigla en inglés de *narrow band imaging*), que se basa en la modificación del ancho de banda de la luz emitida por la fuente del equipo. Esta tecnología fue creada por la firma Olympus y

desarrollada en el *National Cancer Center* de Tokio, Japón, por K. Gono y Y. Sano, en el año 2001 (67,68). Los equipos disponibles para el uso del novedoso sistema cuentan, en algunos casos, con magnificación, lo cual permite aumentar la imagen a 100 X.

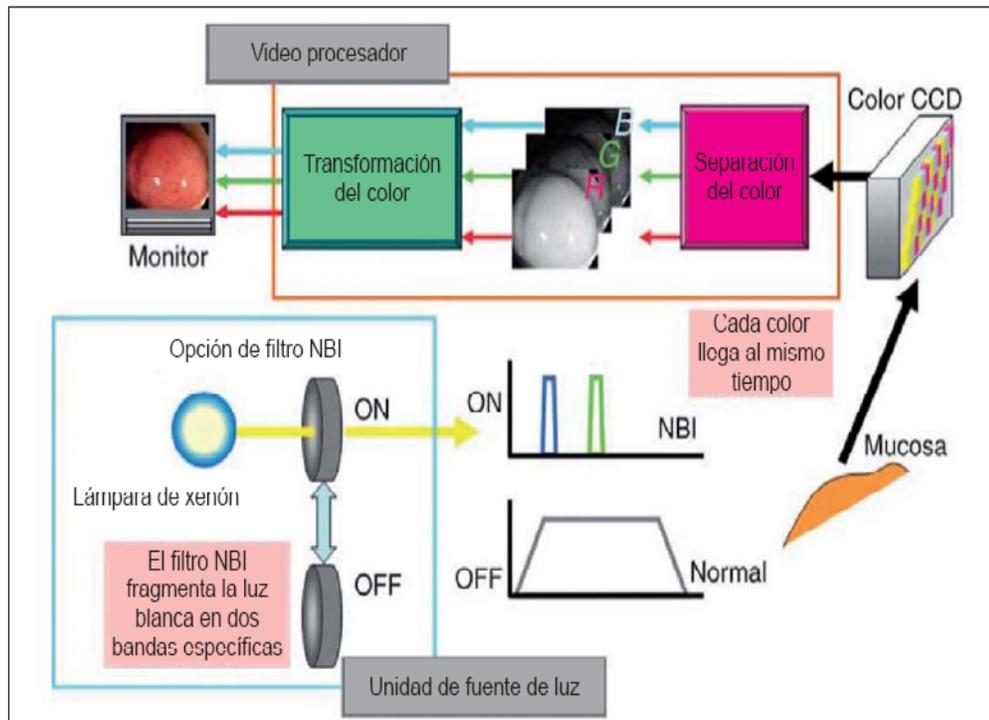


Figura 3. Mecanismo de obtención de imagen con banda estrecha.

Los equipos de videoendoscopia convencionales utilizan luz blanca con una longitud de onda que va de 400 a 700 μm , razón por la cual esta penetra en los tejidos con mayor profundidad y no se pueden diferenciar

las estructuras más superficiales de la mucosa. Teniendo en cuenta las bases de la espectrometría (absorción y reflejo) y que para poder visualizar esas estructuras se requieren longitudes de onda menores, se aplica un sistema de filtros al videoendoscopio que fragmenta la luz blanca en dos bandas: una de 415 μm de longitud de onda, que corresponde al color azul, y otra de 540 μm , correspondiente al verde con las cuales se obtiene una imagen reconocida como de banda estrecha (figura 3) (69).

Como la longitud de onda de la luz azul es corta, penetra muy poco en la pared del órgano y por lo tanto refleja las imágenes más superficiales. Esta luz es absorbida fuertemente por la hemoglobina y de esa manera se resalta la red capilar cercana a la superficie de la mucosa. La luz verde penetra un poco más hacia la submucosa y reproduce las imágenes de los vasos capilares (figura 4) (70,71).

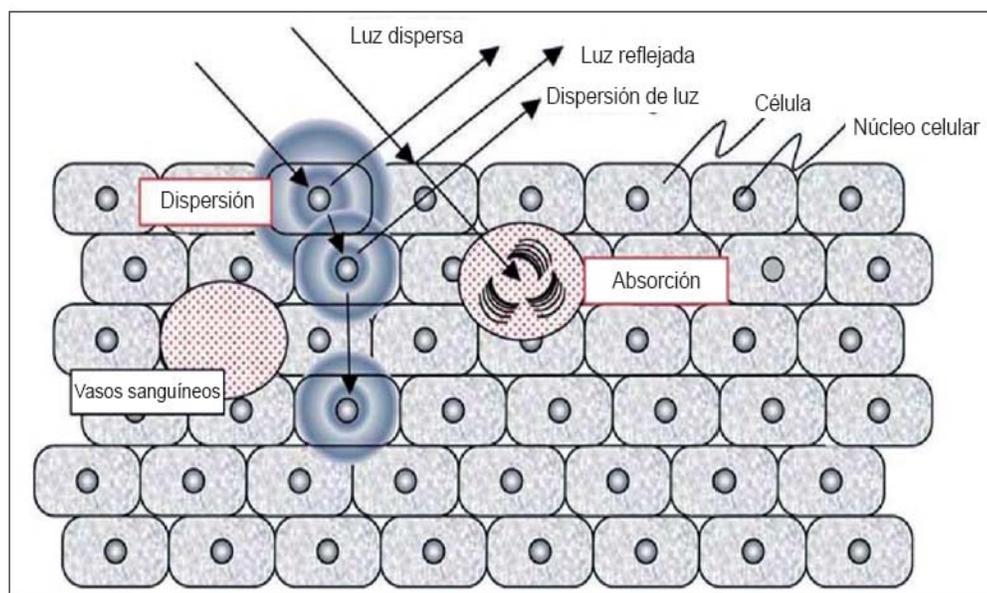


Figura 4. Aplicación de los principios de absorción y reflejo de la luz en la visualización de tejidos.

Después de una minuciosa revisión bibliográfica, se encuentra que no son muchos los estudios realizados hasta la fecha acerca del empleo del sistema de visualización de imagen con banda estrecha para identificar las probables zonas de displasia en pacientes con pancolitis de largo tiempo de evolución. Uno de los primeros es el reporte de caso realizado en el año 2006 por J.East (72).

En el año 2007, se publican varios trabajos en Holanda y Japón, entre los cuales se destacan el estudio de tipo longitudinal realizado por E.Dekker en la *Academic Medical Center*, de Amsterdam, Holanda (73), con el objetivo de comparar el diagnóstico de displasia utilizando tanto el método de visualización endoscópica convencional como el sistema de imagen con banda estrecha, en pacientes con pancolitis de largo tiempo de evolución. Estos investigadores concluyeron que el sistema de visualización de imagen con banda estrecha tiene mayor sensibilidad para detectar lesiones superficiales que la colonoscopia convencional, por lo cual recomiendan que sea utilizado en la toma de biopsias en pacientes con colitis ulcerosa que requieren seguimiento colonoscópico. Esta conclusión se refuerza con los estudios realizados ese mismo año en Japón por T. Matsumoto y colaboradores (74), quienes también compararon ambos sistemas de

visualización endoscópica y arribaron a conclusiones semejantes, aunque aclararon que todavía era muy pronto para dejar de tomar aleatoriamente muestras para biopsia en colonoscopias de seguimiento en este tipo de pacientes.

En Cuba, hasta ahora, se han reportado pocos trabajos acerca del empleo del sistema de visualización de imagen con banda estrecha con fines diagnósticos, entre ellos uno fue realizado por la doctora L.Díaz (75) con el fin de comparar ese sistema con la cromoendoscopia en el diagnóstico de lesiones planas del colon y otro por los doctores M.Paniagua y E. Frei (76) para demostrar la utilidad de ese sistema en el diagnóstico de la colitis microscópica, pero ninguno de ellos ha estado relacionado con el diagnóstico de la displasia en pacientes con colitis ulcerosa.

1.6 Valor pronóstico de la displasia en la colitis ulcerosa

Sabemos que la detección temprana de la displasia es clave en la prevención del cáncer en esta enfermedad, y que constituye la segunda fase en la secuencia colitis ulcerosa-cáncer. Sin embargo, no todos los médicos tienen conciencia de este hecho, tal como se expresa en un artículo de J.Waye (43) acerca del manejo de la displasia en la enfermedad inflamatoria intestinal quien relata que en una encuesta realizada en Inglaterra a un grupo de gastroenterólogos en ejercicio, 4% de los encuestados aconsejaban una colectomía para displasia de bajo grado, 50% la aconsejaba solo para displasia de alto grado y 16% no se daba

cuenta de la importancia que tenía la inflamación asociada a una displasia y pensaban que esta era solo una desorganización de tipo histológico.

En ocasiones, puede ser difícil el diagnóstico histológico de la displasia en el tejido inflamado por colitis ulcerosa, porque el tamaño de la muestra no haya incluido varias criptas o la displasia se encuentre enmascarada dentro del propio proceso inflamatorio, situaciones que pueden conducir a un diagnóstico erróneo. Por eso es importante valorar, además, la presencia de cambios en el núcleo celular para confirmar la presencia o no de displasia, así como su grado de intensidad y extensión, ya que cuando esta es de alto grado se le considera como un carcinoma *in situ* (23).

1.7 Inmunoexpresión de la proteína p53, displasia y colitis ulcerosa

Las últimas investigaciones revelan la necesidad de utilizar indicadores sensibles para identificar el riesgo de displasia, como precursora del cáncer colorrectal en los pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución y extensión. En el momento actual, entre las alteraciones moleculares candidatas a convertirse en nuevos indicadores biomoleculares, se encuentran las identificadas en los tejidos inflamados de pacientes con colitis ulcerosa: alteración molecular del gen p53, aneuploidía de ADN, inestabilidad cromosómica, presencia del antígeno sialyl-Tn y del K-ras, hipermetilación de las proteínas p14 y p16 e inestabilidad de los microsatélites (77). De todos estos marcadores, según lo reportado en las últimas investigaciones, la mutación del gen supresor de tumores p53 es la

que más se asocia con el aumento de la proliferación y el crecimiento celular, la inhibición de la apoptosis y la aparición de la displasia (78). Estudios biomoleculares reportan que de 70 a 80% de los carcinomas de colon se han encontrado deleciones en el cromosoma 17p, especialmente en la región 13.1, donde se ubica el gen p53, que en el cáncer humano es el que con mayor frecuencia presenta alteraciones genéticas (79,80).

Se conoce que la integridad del genoma celular es custodiada por el gen p53, ya que su principal función es controlar la progresión del ciclo celular ante el daño del ADN o de señales de supresión del crecimiento celular provenientes del medio extracelular (factores medioambientales, químicos y radiaciones). La alteración de este gen permite la supervivencia de células genéticamente dañadas, que eventualmente sufren una transformación celular de tipo tumoral, tal como sucede en tumores epiteliales, entre estos: cánceres de colon (70%), mama (30-50%) y pulmón (50%) (81). Estas mutaciones adquiridas se han localizado además en diversas neoplasias, como leucemias, linfomas, sarcomas y tumores neurogénicos. También se han descrito formas heredadas de alteraciones del gen p53, como ocurre en el síndrome de Li-Fraumeni, caracterizado por la aparición de múltiples tumores en diferentes órganos del ser humano (82).

En las células normales, el gen supresor p53 ejerce las funciones descritas a través de la regulación de las funciones de la proteína p53, que se

encuentra en el núcleo celular. A su vez, esta proteína, al actuar sobre el ADN, se fija en determinados lugares de la cadena y activa numerosos genes contiguos (transactivación), de los cuales 14 son extraordinariamente productivos en las células que la contienen. Uno de estos genes codifica la proteína p21 que tiene la propiedad de detener el proceso de división celular; el resto, produce proteínas que incrementan la liberación de radicales libres. En los pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución y gran extensión el incremento de los radicales libres se encuentra potencializado, tanto por el proceso inflamatorio como por la activación del sistema inmunológico. Los radicales libres liberados dañan el ADN y otros componentes estructurales de la célula, cuya falla conduce a la muerte celular (83,84).

El gen p53, fue descubierto en 1979 por Sir David Lane (85). Diez años después, diversos investigadores, incluido el propio D. Lane, observaron que en cerca de la mitad de los cánceres el gen aparecía mutado y la proteína p53 inactivada, lo cual corroboró que se trataba de una proteína clave en el desarrollo del cáncer. Cuando no está mutado el gen, la proteína posee poca estabilidad y una vida corta, de ahí que sea difícil su determinación en tejido normal por métodos inmunohistoquímicos. Sin embargo, cuando ocurre la mutación del gen p53, la proteína pierde sus funciones, se acumula en el núcleo celular, se hace más estable, prolonga su vida y, en consecuencia, se sobreexpresa en el tejido y

entonces puede ser detectada por exámenes inmunohistoquímicos, de ahí que se informe como “inmunoexpresión de la proteína p53” (86).

Teóricamente, la proteína p53 actúa como un factor regulador transcripcional, especialmente en respuesta al daño de ADN por radiación gamma, ultravioleta o elementos cancerígenos (dietas, sustancias químicas, etc.) (52, 87). Las alteraciones de esa proteína son resultado de modificaciones en la secuencia nucleotídica del ADN, ya sea por cambios de bases del mismo tipo (purina por purina o pirimidina por pirimidina), conocidas como transición, o de bases diferentes (purina por pirimidina o viceversa) conocidas como transversiones. Mayormente, estos cambios producen modificación de la secuencia aminoacídica (mutación sin sentido); sin embargo, en ocasiones, más de un codón (unidad mínima de codificación del ADN, compuesta por tres bases nucleotídicas) pueden codificar la transcripción de un mismo aminoácido y no se produce esta modificación de la secuencia (mutación silenciosa), aunque si bien estrictamente se considera que es una mutación, esta no se traduce en un cambio de aminoácido. La aparición de una base (inserción) o la desaparición (delección) produce un cambio en el marco de lectura, y durante la transcripción genera una proteína totalmente diferente a la original (mutaciones de sentido erróneo) (88).

En resumen, la proteína p53 suprime el crecimiento de tumores al evitar la proliferación de células con daños genéticos. Por eso el gen p53,

"guardián del genoma" es uno de los principales blancos de los carcinógenos durante la transformación neoplásica. Según evidencias epidemiológicas, en los seres humanos la alteración genética que más se asocia al cáncer, independiente del sitio o tejido de origen, es la mutación del gen p53, que se identifica por inmunoexpresión de la proteína p53, de ahí la importancia que tiene su identificación en pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución y extensión (89). En tal sentido, la inmunoexpresión de la proteína p53 es considerada como un marcador de malignidad en pacientes con displasia.

En diferentes partes del mundo se han realizado diversos estudios de tipo epidemiológico, analíticos, con el objetivo de conocer hasta dónde la inmunoexpresión de la proteína p53 puede ser un indicador biológico de la displasia presente en la secuencia displasia-cáncer en estos pacientes.

Los resultados de los trabajos de tipo descriptivo acerca de la inmunoexpresión de la proteína p53 en pacientes con colitis ulcerosa, realizados en los años noventa por Y. Ajioka (25), permitieron inferir que esta se halla implicada en la carcinogénesis asociada a la colitis ulcerosa, porque incluso fue identificada en estadios muy tempranos de la enfermedad lo cual se refuerza con los resultados obtenidos en los estudios realizados por H. Kim en Corea, publicados en 1998 (90). No obstante, al revisar un estudio descriptivo de corte longitudinal de M. Ilyas (91), se encuentran diferencias en cuanto al momento de la

inmunoexpresión de esa proteína, pues estos investigadores refieren que aparece en estadios muy avanzados en la carcinogénesis de pacientes con colitis ulcerosa.

En los primeros años del presente siglo, la mayoría de los trabajos publicados fueron descriptivos, y tenían como objetivo conocer la incidencia y prevalencia de la inmunoexpresión de la proteína p53 en pacientes con colitis ulcerosa, displasia y/o cáncer asociado. Dentro de estos, se encuentran los realizados por los investigadores alemanes M. Brüwer y M. Heinzlmann (92, 93) quienes resaltan la alta prevalencia de la inmunoexpresión de la proteína p53 en pacientes con colitis ulcerosa y displasia, pero además consideran que esa inmunoexpresión se pudiera tener en cuenta no solo para la detección precoz de la lesión maligna, sino también para el seguimiento de los pacientes con colitis ulcerosa sin displasia. En esta misma década, estudios realizados en Japón por S. Fujii (94), reafirmaron lo expuesto anteriormente, al concluir que el uso de la inmunohistoquímica para determinar la inmunoexpresión de la proteína p53 en pacientes con pancolitis de larga evolución, expresaría la diferencia entre colitis ulcerosa con displasia hacia la transformación maligna, y aquella que solo presenta una inflamación regenerativa del epitelio.

En la segunda mitad de la primera década del presente siglo, entre las investigaciones publicadas, se encuentran las realizadas con el fin de comparar la determinación de los anticuerpos de la proteína p53 en sangre

mediante ELISA, y la inmunexpresión de esa proteína en muestras de tejido mediante exámenes inmunohistoquímicos. Se destaca entre estos trabajos el estudio multicéntrico realizado en Japón por S.Yoshizawa (95), quien considera que como en algunos pacientes con neoplasias malignas no siempre es posible determinar los anticuerpos de la proteína p53 por el método ELISA, esta prueba no debería considerarse como de primera línea para definir el riesgo de aparición de lesiones malignas en pacientes con pancolitis de larga evolución, y que solo se justifica la determinación serológica en pacientes no incluidos en el programa de vigilancia y seguimiento de la enfermedad, lo cual refuerza la importancia de los estudios inmunohistoquímicos en la determinación de la inmunexpresión de la proteína p53.

En el año 2008, se publicó un estudio de tipo descriptivo realizado por O.Fratila (96), que justifica la determinación de la inmunexpresión de la proteína p53 por inmunohistoquímica y la evaluación histológica de la displasia para diagnosticar con mayor exactitud la transformación maligna de la mucosa.

Una vez revisadas las publicaciones especializadas que abordan los diferentes mecanismos implicados en la carcinogénesis en pacientes con colitis ulcerosa y los medios más modernos que facilitan su diagnóstico, así como teniendo en cuenta los conocimientos adquiridos en intercambios científicos con instituciones internacionales con las cuales existen

convenios de colaboración, así como en congresos de gastroenterología, dentro y fuera del país, se propone, identificar la presencia de displasia y la inmunoexpresión de la proteína p53 en la mucosa colónica por dos sistemas de visualización endoscópica en un grupo de pacientes con colitis ulcerosa y pancolitis, de ocho o más años de evolución que fueron atendidos en la consulta de enfermedad inflamatoria intestinal del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, de La Habana, con el fin de corroborar la hipótesis planteada en esta investigación.

Capítulo 2: DISEÑO METODOLÓGICO

2.1 Universo de estudio

El universo estuvo constituido por 72 pacientes adultos, de 18 o más años de edad, de uno u otro sexo, procedentes de cualquier lugar del país, con diagnóstico de colitis ulcerosa, a los cuales se les indicó colonoscopia de seguimiento, atendidos en la consulta de enfermedad inflamatoria intestinal, en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas de La Habana, en el período de enero de 2006 a diciembre de 2010.

2.2 Criterios de inclusión

1. Pacientes con antecedentes de pancolitis, de ocho o más años de evolución.
2. Pacientes en fase de inactividad clínica de su enfermedad.
3. Pacientes que ofrecieron su conformidad por escrito para participar en la investigación (anexo 2).

2.3 Criterios de exclusión

1. Pacientes con pancolitis de ocho o más años de evolución de la enfermedad en fase de actividad clínica.

2. Pacientes en los que estuvieran contraindicadas la realización de la colonoscopia y la toma de biopsias de colon, según las Normas Cubanas de Gastroenterología (97).
3. Pacientes en los que durante la colonoscopia se observó macroscópicamente una lesión sugestiva de neoplasia maligna, confirmada posteriormente en el examen histológico.
4. Pacientes cuyas muestras para biopsias no fueron útiles para el diagnóstico histológico de la displasia ni para la detección de la inmunexpresión de la proteína p53, o en las cuales se diagnosticaron partículas del papiloma virus u otros microorganismos.
5. Embarazadas o puérperas.

2.4 Muestra

Una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión, la muestra objeto de estudio quedó conformada por 50 pacientes: 21 del sexo masculino (42%), con edades comprendidas entre 22 y 63 años, y edad promedio de 47,1; y 29 del sexo femenino (58%), con edades comprendidas entre 20 y 65 años, y edad promedio de 49,4. El promedio del tiempo de evolución de la colitis ulcerosa en el grupo fue 13,26 con tiempos comprendidos entre 8 y 30 años. Se excluyeron 22 pacientes por no cumplir con los criterios de inclusión. De ellos 20 presentaban una

colitis distal y menos de ocho años de evolución de la enfermedad. Dos de ellos presentaron cáncer colorrectal asociado a colitis ulcerosa.

2.5 Criterios diagnósticos

Los criterios de diagnóstico de esta investigación incluyeron: actividad clínica, criterio endoscópico de actividad de la colitis ulcerosa y extensión de esta, así como el endoscópico de zonas sugestivas de displasia por el sistema de visualización de imagen con banda estrecha, el histológico de displasia y el inmunohistoquímico de determinación de la proteína p53.

2.5.1 Criterio de actividad clínica de la colitis ulcerosa

El grado de actividad clínica de la colitis ulcerosa tiene implicaciones tanto terapéuticas como para el pronóstico, de ahí su importancia en la práctica médica. La mayoría de los índices elaborados para cuantificar el grado de actividad tienen en cuenta variables clínicas y analíticas, y ninguno de ellos ha sido validado, aunque el más utilizado es el índice de Truelove-Witts modificado (figura 5) (98). Este índice clasifica el brote de actividad como leve, moderado o grave mediante ocho variables sencillas y de cálculo fácil.

Tras la suma de los nueve parámetros se obtendrá una puntuación que corresponderá a:

Leve: 11 a 15

Moderado: 16 a 21

Grave: 22 a 27.

El criterio de inactividad clínica en nuestra investigación se tuvo en cuenta cuando la suma de los nueve parámetros estuvo por debajo de 11.

Puntuación	3 puntos	2 puntos	1 punto
Número de deposiciones	> 6	4-6	< 4
Sangre en las deposiciones	++/+++	+	-
Hemoglobina g/l			
Hombre	<10	10-14	>14
Mujer	<10	10-12	>12
Albúmina (g/l)	<30	30-32	>32
Temperatura (°C)	>38	37-38	<37
Frecuencia cardíaca	>100	80-100	<80
Eritrosedimentación	>30	15-30	<15
Leucocitos (x 1000)	>13	10-13	<10
Potasio	<3	3-3,8	>3,8

Figura 5. Índice de Truelove-Witts modificado.

2.5.2 Criterio endoscópico de actividad de la colitis ulcerosa

Pérdida del patrón vascular, eritema y edema de la mucosa, pérdida de las haustraciones, granularidad y friabilidad de la mucosa, erosiones y ulceraciones. Las lesiones de la colitis ulcerosa son uniformes, sin mucosa interlesional sana y se extienden en sentido proximal desde el recto (99). A

partir de estos hallazgos se establece una clasificación endoscópica desde grado 0 a grado 4 de actividad (32).

- *Grado 0. Mucosa normal: superficie lisa, con presencia de algunos pliegues semilunares, de color rosado, con discreta trama vascular visible en toda su extensión.*
- *Grado 1. Pérdida del patrón vascular: superficie lisa, con presencia de algunos pliegues semilunares, de color rosado, con ausencia de la trama vascular en toda su extensión.*
- *Grado 2. Mucosa granular no friable: superficie granular, con presencia de algunos pliegues semilunares, de color rosado, con ausencia de la trama vascular en toda su extensión y no friable.*
- *Grado 3. Friabilidad al frotar: tanto en la mucosa lisa como en la granular, con presencia de algunos pliegues semilunares, de color rosado y ausencia de la trama vascular en toda su extensión.*
- *Grado 4. Ulceraciones y sangrado: en la mucosa se observan úlceras de variados tamaños y formas, que pueden sangrar durante el proceder endoscópico.*

2.5.3 Criterio de extensión de la colitis ulcerosa

La colitis ulcerosa puede clasificarse en dos grandes grupos según su extensión (100).

Colitis extensa

Es la colitis ulcerosa que se extiende más allá del ángulo esplénico. Incluye la llamada colitis universal o pancolitis (afectación que rebasa el ángulo hepático) y la colitis extensa propiamente dicha (afectación entre ángulo esplénico y ángulo hepático).

Colitis distal

Es la colitis ulcerosa cuya extensión no sobrepasa el ángulo esplénico, también denominada colitis izquierda. Incluye formas de extensión menor, como la proctosigmoiditis (20-30 primeros centímetros desde el ano) y la proctitis (10-20 primeros centímetros desde el ano).

Se consideró pancolitis en la investigación cuando la afectación de la enfermedad se extendía más allá del ángulo hepático.

2.5.4 Criterio endoscópico de zonas sugestivas de displasia por el sistema de visualización de imagen con banda estrecha

La determinación de las zonas en que se sospechó displasia por este sistema, se obtuvo cuando se visualizaron alteraciones macroscópicas del patrón vascular de los pequeños vasos superficiales, tales como aumento de la intensidad de su coloración y deformaciones del patrón normal (73).

2.5.5 Criterio histológico de displasia

Aumento del núcleo celular, difusión de la cromatina, disminución y dislocación de la mucina hacia la base de las criptas celulares y elongación de estas, y presencia de mitosis anormales (55).

2.5.6 Criterio inmunohistoquímico de determinación de la proteína p53

Para la determinación de la proteína p53 se empleó una técnica inmunohistoquímica. Se consideró positivo cuando el porcentaje de células displásicas con reacción intranuclear color marrón, indicador de la inmunexpresión de la proteína p53, fue superior a 5%, valor determinado y utilizado en el laboratorio de Anatomía Patológica del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, por un personal altamente calificado, desde el año 2006.

Tanto la displasia como la inmunexpresión de la proteína p53, en cada caso fueron claramente identificadas con el uso del microscopio de luz óptica, marca Axioskop 40, de la Karl Zeiss, Alemania.

2.6 Diseño del estudio

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, prospectivo en el grupo de pacientes seleccionados, que justificó la realización de una colonoscopia, a los que se les solicitó su consentimiento por escrito (ver anexo 2) para participar en el estudio. Durante el proceder se utilizaron dos sistemas de

visualización endoscópica para la toma de biopsias de la mucosa colónica: el convencional y el de imagen con banda estrecha, con el fin de determinar con posterioridad histológicamente la presencia de displasia y, por análisis inmunohistoquímico, la inmunoexpresión de la proteína p53.

En el caso de los pacientes que no presentaron displasia en ninguna de las muestras de los diferentes segmentos tomadas por el sistema convencional, se les determinó esta inmunoexpresión en las muestras del segmento rectosigmoideo, ya que esa es la zona por donde se inicia y mantiene el proceso inflamatorio (23).

Los resultados de estos procedimientos (anexos 3 y 4) permitieron clasificar tanto a los pacientes como a las biopsias en dos grupos: uno con presencia de displasia y el otro con ausencia de esta. Independientemente de que hubiera o no displasia, el grupo del sistema convencional se dividió en dos subgrupos, según la inmunoexpresión o no de la proteína p53 (anexo 4), y en este sentido, las muestras se clasificaron como positivas o negativas. En el caso del sistema de imagen con banda estrecha la subdivisión según la inmunoexpresión de la proteína p53 dependió de la presencia de displasia. Todo esto facilitó dar respuesta a los objetivos específicos (figura 6).

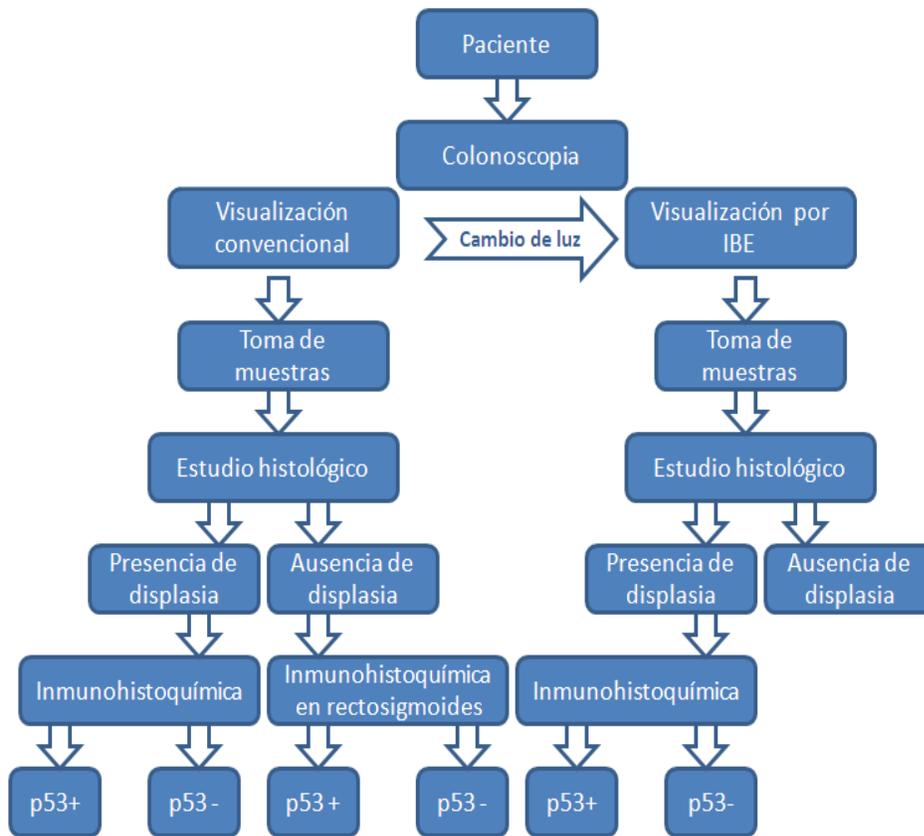


Figura 6. Diseño del estudio

2.7 Procedimiento

Previa preparación del colon, una vez que el paciente entró en el servicio de videoendoscopía se procedió de la siguiente manera: se le retiraron la prótesis dental y/o los espejuelos, si los usaba, y se le colocó en decúbito lateral izquierdo en una camilla donde se le canalizó una vena periférica para administrar el anestésico (propofol), en una dosis inicial de 1 mg / kg

de peso. Para mantenimiento, la dosis fue de 4 mg / kg de peso / hora.

Antes de iniciar la colonoscopia, se le realizó un tacto rectal.

2.7.1 Colonoscopia y toma de muestras

Se introdujo un videoendoscopio CF marca Olympus, Lucera spectrum CLS-260, a través del canal anal, hasta visualizar la mucosa del fondo del ciego y la válvula ileocecal. Una vez en el ciego, se introdujo la pinza de toma de muestras para biopsia a través del canal del videoendoscopio. En exploración retrógrada, a partir de esta localización, se fueron tomando al azar dos muestras por segmento de colon: colon derecho (ciego, colon ascendente y flexura hepática), colon transverso (desde la flexura hepática hasta la flexura esplénica) y colon izquierdo (descendente y rectosigmoide), con el sistema de visualización endoscópica convencional (luz blanca) y, simultáneamente, se fue cambiando para el sistema de visualización de imagen con banda estrecha, utilizando el botón situado en el teclado de la torre del equipo, con el propósito de buscar zonas sugestivas de presencia de displasia y tomar muestras en ellas, pero siempre que no coincidieran con el sitio donde se tomó una muestra con luz blanca. Cuando al tomar una muestra con luz blanca se observó algún sangrado, antes de cambiar para el sistema de imagen con banda estrecha se lavó la zona con agua estéril. Si durante el proceder se observó

macroscópicamente alguna lesión susceptible de ser eliminada por endoscopia, se procedió a su exéresis (polipectomía o mucosectomía).

Todas las muestras fueron depositadas en frascos con formol neutro, rotulados de este modo: nombre del paciente, orden de obtención por segmento de colon y sistema de visualización endoscópica utilizado. Se taparon los frascos para evitar su contaminación y, acompañados de los modelos para biopsia y estudio inmunohistoquímico, con el diagnóstico presuntivo, se enviaron al departamento de Anatomía Patológica del centro, donde fueron procesadas y analizadas para su diagnóstico (anexos 3 y 4).

En ese departamento, primero se realizó el diagnóstico de la displasia. Para ello las muestras fueron colocadas en parafina y se les realizaron cortes histológicos de 4 μm , se colocaron en láminas portaobjetos y se realizó la tinción, con hematoxilina de Harris-eosina, para poner en evidencia la estructura celular.

A las muestras de los pacientes que presentaron displasia, se les determinó la inmunoexpresión de la proteína p53 mediante el método inmunohistoquímico, así como a las muestras localizadas en el segmento rectosigmoideo tomadas por el sistema convencional.

2.7.2 Examen inmunohistoquímico de p53

Para el examen inmunohistoquímico de las muestras que estaban colocadas en parafina, se realizaron cortes de 3 a 4 micras y se colocaron en láminas portaobjetos con el adherente poli-lisina, el cual evita que el tejido se desprenda durante el proceso de tinción, y se colocaron en la estufa por 12 horas. Posteriormente fue necesario desparafinar y rehidratar los cortes histológicos mediante inmersiones secuenciales en xilol (dos pases en 10 minutos), se enjuagaron en etanol 100%, etanol 95% y agua destilada. Después, se procedió a la recuperación antigénica del tejido en un horno microonda y un tapón de citrato con pH 6, por espacio de 30 minutos, con intervalos de dos minutos, a una temperatura de 95 a 98 °C, lo cual permitió liberar los antígenos tisulares del tejido displásico con formol, para poder visualizarlo mediante inmunotinción. Luego se enjuagaron las láminas en la solución de lavado tris o buffer de lavado (por 5 minutos, dos lavados), se colocaron en la solución de peróxido al 3% por 10 minutos, y se enjuagaron nuevamente con la misma secuencia. Se colocó el anticuerpo monoclonal (clon D07), de la firma comercial Gennova, que es el anticuerpo primario que permite reconocer la inmunoexpresión de la proteína p53. Se incubó por media hora, se enjuagó nuevamente, se colocó un polímero por 30 minutos, se enjuagó otra vez con buffer de lavado y, finalmente, para el revelado, se utilizó una solución con diaminobencidina, por 5 minutos, y contraste con hematoxilina de Mayer.

2.8 Variables del estudio

Las variables que se midieron en el estudio fueron las siguientes:

- Número de biopsias según sistema de visualización endoscópica.
- Displasia.
- Grados de actividad de la colitis ulcerosa.
- Inmunoexpresión de la proteína p53.

2.8.1 Número de biopsias según sistema de visualización endoscópica

Es una variable nominal. Se determinó el número de biopsias tomadas por cada sistema de visualización endoscópica y las frecuencias absoluta y relativa en cada uno de ellos.

2.8.2 Displasia

La variable se midió cualitativamente de forma dicotómica y se categorizó como presente y ausente. La displasia estuvo presente cuando se cumplieron los criterios histológicos descritos para su diagnóstico (47), y ausente, cuando no se cumplieron.

Se determinaron las frecuencias absolutas y relativas para cada una de las respuestas de esta variable por cada sistema de visualización empleado.

En las muestras donde se encontró displasia, se determinó su grado de severidad y se clasificó según la propuesta de Riddell y colaboradores (47) para la displasia en la colitis ulcerosa. Se excluyeron las llamadas “falsas displasias”, presentes cuando hay una agudización de la enfermedad. La clasificación del grado de severidad es la siguiente:

- Bajo grado de displasia. Presencia de numerosos núcleos aumentados de volumen e hipercromáticos, situados en la mitad inferior de la célula de forma desordenada, con pérdida de la uniformidad y de la orientación arquitectónica celular en el epitelio superficial o glandular.*
- Alto grado de displasia. Presencia de abundantes núcleos aumentados de volumen e hipercromáticos, situados irregularmente en cualquier lugar de la célula, con pérdidas de la uniformidad y de la orientación arquitectónica celular en el epitelio superficial o glandular, y presencia de escasas mitosis.*

Se determinaron las frecuencias absoluta y relativa para cada una de las categorías en que se clasificó esta variable.

2.8.3 Grados de actividad de la colitis ulcerosa

Variable cualitativa. El grado de actividad de la colitis ulcerosa por endoscopía se clasificó según los criterios diagnósticos descritos por P. Derek (32), en: 0, 1, 2, 3 y 4.

Se determinó la frecuencia de pacientes en cada una de estas categorías.

2.8.4 Inmunoexpresión de la proteína p53

Es una variable cualitativa y se midió de forma dicotómica. Los resultados se categorizaron como positivos o negativos. Se determinaron las frecuencias absolutas y relativas de los resultados positivos y negativos de la inmunoexpresión de la proteína p53 en las muestras analizadas. Se consideró positivo cuando el porcentaje de células con reacción intranuclear color marrón, que indica inmunoexpresión de la proteína p53 fue superior a 5%; y negativa, si estaba igual o inferior a este porcentaje.

2.9 Consideraciones éticas

La investigación estuvo justificada desde el punto de vista ético ya que se realizó conforme a los principios establecidos en la declaración de Helsinki (101).

Los pacientes incluidos pudieron obtener un beneficio terapéutico durante o posterior a su participación (polipectomía endoscópica, cirugía o seguimiento endoscópico).

El cuidado que recibieron los sujetos y las decisiones tomadas que los afectaron fueron responsabilidad del equipo médico, debidamente calificado, que participó activamente en la investigación.

A los pacientes incluidos se les solicitó su consentimiento por escrito, luego de haber sido instruidos debidamente acerca de las características del estudio, sus objetivos, beneficios y riesgos posibles, e informados sobre su derecho a participar o no, y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerlos a limitaciones para su atención u otro tipo de represalia (anexo 2).

Se respetó la integridad de los pacientes dentro de la investigación y se aseguró la confidencialidad de toda la información personal recogida durante esta.

Ningún investigador participante en el estudio utilizó formas coercitivas ni influyó sobre el paciente para obtener su participación en la investigación.

El lenguaje utilizado durante las entrevistas no fue técnico, sino práctico y comprensible.

2.10 Recolección de la información

Los resultados de las variables medidas en la investigación se recogieron en una planilla de recolección de datos (anexo 5).

2.11 Procesamiento de la información

La información fue digitalizada en una base de datos mediante el programa SPSS versión 13,0 y procesada con una computadora Pentium 4.

2.12 Plan de análisis estadístico

Para cumplir cada uno de los objetivos de esta investigación, se tuvieron en cuenta los siguientes análisis estadísticos:

2.12.1 Objetivo 1

Se determinó la proporción de muestras de biopsias tomadas según el sistema de visualización endoscópica y se realizó una prueba Chi cuadrado (X^2) con un nivel de significación $\alpha = 0,05$ para comparar las frecuencias de displasia observadas en las biopsias de pacientes con colitis ulcerosa según el sistema de visualización endoscópica empleado.

2.12.2 Objetivo 2

- La asociación entre el grado de actividad de la colitis ulcerosa y la presencia o no de displasia, se identificó mediante una prueba de Chi cuadrado (X^2), con un nivel de significación $\alpha = 0,05$.*
- Para identificar la asociación entre la presencia o no de displasia y la inmunoexpresión de la proteína p53 en estos pacientes, se utilizó una prueba de probabilidad exacta de Fisher, con un nivel de significación $\alpha = 0,05$.*

- *La asociación entre el grado de severidad de la displasia y la inmunoexpresión de la proteína p53, según el número de biopsias tomadas por cada sistema de visualización endoscópica, fue identificada mediante una prueba de probabilidad exacta de Fisher, con un nivel de significación $\alpha = 0,05$.*

4.63.3

Capítulo 3: RESULTADOS

A continuación serán expuestos los resultados obtenidos en la investigación.

3.1 Frecuencia de biopsias tomadas según el sistema de visualización endoscópica empleado.

En la tabla 1 se presenta la frecuencia de biopsias tomadas según el sistema de visualización endoscópica empleado. En los 50 pacientes con colitis ulcerosa de ocho o más años de evolución de la enfermedad, se tomaron en total 393 muestras; de ellas, 339 (86,3%) mediante la visualización colonoscópica convencional, y 54 (13,7%) con el empleo del sistema de visualización de imagen con banda estrecha (IBE).

Tabla 1. Distribución de frecuencia de biopsias según sistema de visualización endoscópica (CIMEQ)

Sistema de visualización endoscópica	Biopsias	
	No.	%
Colonoscopia con IBE	54	13,7
Colonoscopia convencional	339	86,3
Total	393	100,0

IBE: Imagen de banda estrecha.

3.2 Presencia de displasia según el número de biopsias tomadas y el sistema de visualización endoscópica empleado

Al evaluar la presencia de displasia en las 393 muestras tomadas según el sistema de visualización endoscópica empleado (tabla 2), se observa que con el sistema de visualización de imagen con banda estrecha se obtuvo una mayor proporción de diagnósticos histológicos de displasia: 38 (70,4%) en menor número de muestras tomadas (n = 54), con respecto al empleo del sistema convencional (n = 339) donde solo se diagnosticó en 15 muestras (4,4%), por lo cual existe una diferencia significativa ($p < 0,001$).

Tabla 2. Presencia de displasia según número de muestras tomadas y sistema de visualización endoscópica empleado (CIMEQ)

Número de biopsias según sistema de visualización endoscópica	Displasia			
	Presente		Ausente	
	No.	%	No.	%
IBE (n=54)	38	70,4	16	29,6
Convencional (n=339)	15	4,4	324	95,6

$P < 0,001$

3.3 Relación entre el grado de actividad de la colitis ulcerosa y la presencia de displasia

Cuando se analiza la relación entre el grado de actividad de la colitis ulcerosa y la presencia de displasia en los 50 pacientes evaluados (tabla 3), se puede observar que a pesar de que existe una tendencia a que la displasia se presente más hacia los grados de actividad 3 (62,5%) y 4 (60,0%), y haya una alta frecuencia de ausencia de displasia hacia los grados menos severos 0 (88,9%), 1 (70,0%) y 2 (75,0%), ésta se presentó en cualquier grado de actividad de la colitis. No hubo asociación significativa entre el grado de actividad de la colitis ulcerosa y la presencia de displasia ($p = 0,075$).

Tabla 3. Relación entre grado de actividad de la colitis ulcerosa y presencia de displasia en los 50 pacientes evaluados (CIMEQ)

Grado de actividad de la colitis ulcerosa (pacientes)	Displasia			
	Presente		Ausente	
	No.	%	No.	%
0 (n = 9)	1	11,1	8	88,9
1 (n = 10)	3	30,0	7	70,0
2 (n = 8)	2	25,0	6	75,0
3 (n = 8)	5	62,5	3	37,0
4 (n = 15)	9	60,0	6	40,0

$P = 0,075$

3.4 Relación entre la presencia o no de displasia y la inmunexpresión de la proteína p53.

En la tabla 4 se presenta la relación entre la presencia o no de displasia y la inmunexpresión de la proteína p53 en los pacientes evaluados. Se observa que cuando la displasia está presente, la proporción de pacientes con inmunexpresión de la proteína p53 es mayor: 16 (80,0%), mientras que en los casos con ausencia de displasia: 30 (100%), no se inmunexpresa la proteína p53, y existe una relación significativa ($p < 0,001$) entre la presencia o no de displasia y la inmunexpresión de la proteína p53.

Tabla 4. Relación entre la presencia o no de displasia y la inmunexpresión de la proteína p53 en los 50 pacientes evaluados. (CIMEQ)

Displasia	Inmunexpresión de la proteína p53			
	Positiva		Negativa	
	No.	%	No.	%
Presente (n = 20)	16	80	4	20
Ausente (n = 30)	-	-	30	100

$P < 0,001$

3.5 Relación entre el grado de severidad de la displasia y la inmunexpresión de la proteína p53

Cuando se evalúa la relación entre el grado de severidad de la displasia y la inmunexpresión de la proteína p53 (tabla 5), se observa que esta última es siempre positiva cuando el grado de displasia es alto: n = 26 (100%). Cuando el grado de severidad de la displasia es bajo, 23 (85,1%), también se observa un alta proporción de muestras con inmunexpresión de la proteína p53 positiva, aunque esta puede estar ausente: 4 (14,9%). No hubo asociación significativa ($p = 0,1109$) entre el grado de severidad en las muestras con diagnóstico de displasia y la inmunexpresión de la proteína p53.

Tabla 5. Relación entre el grado de severidad en las muestras con diagnóstico de displasia y la inmunexpresión de la proteína p53. (CIMEQ)

Grado de severidad de la displasia	Inmunexpresión de la proteína p53			
	Positiva		Negativa	
	No.	%	No.	%
Alto (n=26)	26	100,0	-	-
Bajo (n=27)	23	85,1	4	14,9

P = 0,1109

Capítulo 4. DISCUSIÓN

Una de las consecuencias más temibles de la evolución natural de la colitis ulcerosa y pancolitis, de ocho o más años de evolución es el cáncer colorrectal, que se desarrolla a partir de diversos cambios morfológicos, los cuales tienen lugar en el epitelio inflamado y que en estadios iniciales se identifican como displasia (102).

En la actualidad, aún resulta difícil mediante el método endoscópico convencional visualizar zonas sugestivas de presencia de displasia donde obtener muestras para el diagnóstico histológico de estos pacientes. Ello ha motivado la búsqueda de técnicas endoscópicas sensibles que hagan eficiente el procedimiento de la toma de biopsias. Entre las más avanzadas de los últimos años, se encuentra el sistema de visualización endoscópica de imagen con banda estrecha –conocido también por su sigla en inglés como NBI–, que permite identificar dichas zonas con mayor precisión (103), mientras que con el método convencional, las muestras se toman al azar y se corre el riesgo de que haya tejido displásico en sitios donde no se tomaron muestras (104).

Por otra parte, gracias al desarrollo de la biología molecular las mismas muestras analizadas histológicamente pueden ser sometidas a estudios inmunohistoquímicos que permiten determinar la expresión de indicadores genéticos durante la secuencia inflamación-displasia-cáncer.

Los resultados de la aplicación de las nuevas técnicas, contribuyen a definir mejor la conducta terapéutica en la vigilancia y seguimiento del cáncer colorrectal (105, 106).

Todo lo anterior, nos ha conducido a formular y someter al análisis, mediante diferentes métodos investigativos, la hipótesis de que el sistema de visualización endoscópica de imagen con banda estrecha y la determinación de la inmunoeexpresión de la proteína p53 por métodos inmunohistoquímicos, son procedimientos útiles para la pesquisa de la displasia en pacientes con colitis ulcerosa y pancolitis, de ocho años y más.

4.1 Frecuencia de biopsias tomadas según el sistema de visualización endoscópica empleado

Al evaluar la frecuencia de las biopsias tomadas según el sistema de visualización endoscópica empleado en el estudio (tabla 1), se observó que con el de visualización de imagen con banda estrecha se reduce la cantidad de toma de biopsias que se deben realizar. E. Dekker tuvo semejantes resultados en un estudio aleatorizado realizado en Holanda donde por colonoscopia convencional obtuvo 1 522 biopsias vs 148 por el sistema de imagen con banda estrecha. T. Matsumoto, realizó un estudio piloto en la Universidad de Kyushu, Fukuoka, Japón, y reporta que el

empleo del sistema de imagen con banda estrecha en pacientes con colitis ulcerosa facilitó obtener un menor número de biopsias (73,74).

Lo explicado con anterioridad es posible porque el tejido displásico se acompaña de cambios en la arquitectura vascular que pueden ser identificados con el empleo del sistema de visualización de imagen con banda estrecha, el cual se basa en la emisión de longitudes de onda más cortas que las de la luz blanca del sistema convencional que, a diferencia de esta, penetran poco en la pared intestinal y permiten reflejar la estructuras más superficiales, son absorbidas por la hemoglobina y resaltan la red capilar. Esta propiedad es la que facilita que se puedan apreciar macroscópicamente alteraciones de los pequeños vasos superficiales presentes en el tejido displásico, tales como aumento de la intensidad de su coloración y deformaciones del patrón normal, de gran valor diagnóstico, y por tanto, muy útil para el empleo del sistema como método de pesquisa en estos pacientes (107,108).

4.2 Presencia de displasia según el número de biopsias tomadas y el sistema de visualización endoscópica empleado

Hay evidencias de que en los pacientes con colitis ulcerosa existe un proceso inflamatorio no controlado y mantenido que implica un daño del ADN, el cual se acompaña de alteración de los genes supresores de tumores por una inactivación o mutación de estos, que provoca la pérdida

del control del crecimiento y la proliferación celular, hecho que, desde el punto de vista morfológico, se traduce en aumento del núcleo de la célula, difusión de la cromatina, disminución y dislocación de la mucina hacia la base de las criptas celulares y elongación de estas, modificaciones que constituyen características de la displasia (55).

Al analizar la presencia de displasia, según el número de biopsias tomadas y el sistema de visualización endoscópica empleado (tabla 2), se observó una asociación significativa entre estas variables, pues se obtiene una mayor frecuencia de diagnósticos histológicos de displasia en un menor número de biopsias con el empleo del sistema de visualización de imagen con banda estrecha ($p < 0,001$). Dekker, en el año 2007, realizó el primer estudio comparativo entre la colonoscopia convencional y la de imagen con banda estrecha de primera generación, con el propósito de encontrar una alternativa endoscópica factible y de buenos resultados para la detección de las posibles zonas de displasia, donde se obtuvo 28 diagnósticos histológicos de displasia en 52 biopsias realizadas por la colonoscopia de imagen con banda estrecha, mientras que por la colonoscopia convencional tomó 1 522 biopsias al azar, y detectó 27 displasias, lo cual hace inferir que el sistema de imagen con banda estrecha podría ser un proceder útil respecto al sistema convencional en cuanto a la identificación de áreas sospechosas de displasia en pacientes con colitis ulcerosa (73). Matsumoto en su investigación en busca de displasia en este tipo de

pacientes, reportó 296 áreas sospechosas planas por el sistema de visualización de imagen con banda estrecha en relación con alteraciones del patrón vascular, y concluye que los patrones determinados con el sistema de imagen con banda estrecha pueden constituir una pista para la identificación de zonas de probable displasia en la vigilancia de la colitis ulcerosa (74).

4.3 Relación entre el grado de actividad de la colitis ulcerosa y la presencia de displasia

Los estudios del grado de actividad de la colitis ulcerosa por colonoscopia reportan resultados muy variados, en especial, en los pacientes con ocho o más años de evolución, donde las lesiones son más marcadas como resultado del proceso inflamatorio crónico de la mucosa y que en los grados más severos se expresa como presencia de úlceras grandes, irregulares, confluyentes, friabilidad de la mucosa y, en algunos casos, por un proceso neoproliferativo injertado, que corresponde con el grado 4 de actividad de la colitis ulcerosa (109).

Cuando se analiza la relación entre el grado de actividad de la colitis ulcerosa y la presencia de displasia (tabla 3) no se observó una asociación significativa ($p = 0,075$) entre estas variables, aunque existe una tendencia a que la displasia se presente hacia los grados de mayor actividad según la colonoscopia y, por el contrario, esté ausente hacia los grados de menor

actividad. El grado que tuvo mayor frecuencia fue el 4, lo cual coincide con lo reportado por L. Chao en un estudio realizado en el Instituto de Gastroenterología en 35 pacientes con colitis ulcerosa de larga fecha de evolución, donde 12, tenían un grado 4 de actividad según las colonoscopias y de ellos a siete se les diagnosticó displasia (110). Es de señalar que este grado se puede hallar en la mayoría de los pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución (46).

En un principio, la actividad de la colitis ulcerosa no se consideraba un factor de riesgo predominante en la aparición del cáncer colorrectal; pero recientemente se publicaron varios artículos que ponen de relieve la importancia de la gravedad de la inflamación en el desarrollo hacia esta entidad (32, 111-113). La guía de práctica clínica española de cáncer colorrectal en su actualización del año 2009 (114), considera la actividad inflamatoria dentro de los factores que posiblemente intervengan en el riesgo. Esto está dado porque el proceso inflamatorio crónico y mantenido desencadena una respuesta inmunológica exagerada y no controlada, con liberación de mediadores químicos que amplifican y perpetúan la respuesta inflamatoria e incrementan la proliferación celular, y se acompaña de una alta probabilidad de mutaciones del ADN, desactivación de genes supresores de tumores y activación de oncogenes que provocan la pérdida del control del crecimiento celular y, por otro lado, por la incapacidad para que se produzca la apoptosis con un incremento de las mutaciones lo cual,

unido a otros mecanismos, conlleva a que la célula se mantenga creciendo y dividiéndose, y favorezca la presencia de displasia y cáncer, situación que se conoce como secuencia inflamación-displasia y cáncer (115).

No obstante lo referido, en esta investigación, la displasia estuvo presente en todos los grados de actividad de la colitis ulcerosa determinados por colonoscopia, incluido el grado 0, donde el diagnóstico histológico reveló la existencia de displasia. Es conocido que en la práctica médica en algunos pacientes con colitis ulcerosa existe una disociación clínico-endoscópica e histológica y que se puede observar en este estudio donde se incluyeron 50 pacientes en fase de inactividad clínica, de ellos 15 tenían un grado 4 de actividad por colonoscopia y por el contrario de los nueve con grado 0, ya uno presenta displasia. De ahí la importancia de que la vigilancia en estos pacientes se realice de forma integral y se agoten todos los recursos para tener un mejor conocimiento de su enfermedad, lo que permite establecer conductas más certeras y brindarles una mejor calidad de vida (116).

4.4 Relación entre la presencia o no de displasia y la inmunoexpresión de la proteína p53

Existen evidencias de que en los pacientes con pancolitis de larga evolución, se presentan unas series de mutaciones en genes relacionados

con la proliferación y el crecimiento celular, así como pérdida de cromosomas, lo cual sugiere que en la transición de displasia a cáncer hay una acumulación de alteraciones moleculares, entre las cuales una de las más estudiadas es la inmunoeexpresión de la proteína p53 (117).

Al analizar la relación entre la presencia o no de displasia y la inmunoeexpresión de la proteína p53 (tabla 4), se observó una asociación significativa entre la inmunoeexpresión de la proteína p53 y la presencia de displasia ($p < 0,001$). Esto obedece a que en la carcinogénesis de pacientes con pancolitis de larga duración, la inmunoeexpresión de la proteína p53 provoca alteraciones celulares que se expresan histológicamente como displasia. Los resultados obtenidos son similares a lo reportado por M. Heinzlmann y S. Yoshizawa, en cuanto a la importancia que tiene la determinación de la inmunoeexpresión de la proteína p53 como posible indicador de la displasia (93, 95). Este hecho se fundamenta en que la colitis ulcerosa, al ser un proceso inflamatorio crónico, mantenido y descontrolado, con el tiempo conduce a un trastorno irreparable del ADN, y como la proteína p53 desempeña un papel importante dentro de los mecanismos normales de reparación del ADN, cuando esta sufre alteraciones en su composición, se hace más estable y se inmunoeexpresa a nivel del núcleo de la célula que, por el propio proceso inflamatorio crónico de la enfermedad de base, ya ha sufrido cambios estructurales que histológicamente se identifican como displasia. Por tal razón, cuando hay

inmunoexpresión de la proteína p53, el hecho sugiere la presencia de displasia, lo cual coincide con la hipótesis propuesta por S. Hussain en cuanto a la secuencia inflamación-cáncer (50) y con el estudio de Mendoza-Rodríguez acerca del mecanismo de acción del gen supresor de tumores p53 en la proliferación y la muerte celular (83).

4.5 Relación entre el grado de severidad de la displasia y la inmunoexpresión de la proteína p53

Cuando se evaluó la relación entre el grado de severidad de la displasia y la inmunoexpresión de la proteína p53 (tabla 5) no hubo asociación significativa entre estas variables ($p=0,1109$). Se observó que la inmunoexpresión de la proteína p53 estuvo presente en ambos grados de severidad de la displasia, lo que refuerza lo referido por S. Viennot (118) y Y. Ajioka (25) quienes plantean que la proteína p53 se inmuoexpresa en estadios tempranos en la secuencia inflamación-displasia-cáncer y en todas las muestras con displasia de alto grado.

Es de señalar, que en el caso de la displasia de bajo grado hubo cuatro muestras donde la inmunoexpresión de la proteína p53 mostró un resultado negativo, lo cual pudiera guardar relación con que el valor de la inmunoexpresión de la proteína p53 haya estado por debajo del porcentaje de células displásicas con reacción intranuclear color marrón, fijado en esta investigación para considerarla positiva, y que el proceso de

transformación celular estuviera en estadios iniciales. Hay autores que establecen diferentes rangos de positividad para la proteína p53 como lo reportado por Y. Ajioka (25), que utilizó rangos de positividad de inmunoexpresión de la proteína p53, de acuerdo con el porcentaje de inmunotinción de las células displásicas fijado en 5%, 10%, 20%, lo cual explica que muchas veces, en presencia de displasia de bajo grado, una mínima inmunoexpresión de la proteína p53 se reporte como ausente. Por otra parte, está descrito que el proceso de progresión de displasia hacia el cáncer no ocurre necesariamente de forma secuencial, pues se conoce que esta puede permanecer estable durante largos períodos de tiempo, regresar a la normalidad o progresar hacia al cáncer sin transitar por displasia de alto grado (119, 120).

Por todo lo expresado, se podría pensar que en las cuatro muestras con displasia de bajo grado e inmunoexpresión de la p53 negativa existe un proceso de transformación celular inicial o una posible regresión de la displasia a la normalidad. De ahí la importancia de utilizar indicadores moleculares de progresión neoplásica que ayuden a definir el curso de la secuencia inflamación-displasia-cáncer.

En la pesquisa del cáncer colorrectal asociado a colitis ulcerosa y pancolitis de larga evolución, hasta hace unos años la displasia constituía prácticamente el único indicador biológico predictivo de esa lesión maligna, que justificaba la colectomía como conducta terapéutica en estos

pacientes, sin otra alternativa de seguimiento. No obstante, los estudios biomoleculares actuales, aplicados a la práctica clínica podrían modificar esa conducta terapéutica (121, 122).

En la literatura consultada hasta la actualidad aún existen controversias acerca de la conducta a seguir en el caso de la displasia de bajo grado. La mayoría de los médicos realizan la colectomía en la displasia de alto grado, pero en los casos de bajo grado, algunos abogan por una conducta expectante, con estrecho seguimiento, sobre la base de que hay una continuidad en la evolución de las lesiones (de una displasia de bajo grado a una de alto grado y cáncer). Sin embargo, cuando se diagnostica una displasia de bajo grado en la vigilancia endoscópica, aproximadamente uno de cada cinco pacientes puede tener cáncer, esto depende de la evolución natural que siga la displasia, es decir, que avance hacia la malignidad o regrese a la normalidad. Se reporta que 25% de los cánceres resecaados no se encuentra displasia en sus márgenes, pero cuando esta aparece como de bajo grado en un período de cinco años, de 35 a 50% de los casos progresa a displasia de alto grado o carcinoma (123, 124).

El enfoque actual de las lesiones displásicas en colitis ulcerosa ha cambiado mucho; ya que no se propone la cirugía a los pacientes con displasia de bajo grado, a menos que sea recurrente o multifocal. Por lo tanto, cuando aparece displasia en una biopsia no se debe tomar como un dato aislado que exige hacer algo especial, ni debe ocasionar un

movimiento reflejo que incite a operar, sino que se debe tratar el problema con el patólogo y el gastroenterólogo y decidir lo mejor para el paciente, aunque de todos modos, este debe dar su opinión informada sobre la decisión final (49, 125).

Por último, podemos decir que en la práctica clínica la determinación histológica de displasia y de la inmunexpresión de la proteína p53, permiten establecer conductas más certeras para el seguimiento endoscópico e histológico de los pacientes, así como para determinar el momento oportuno de interrumpir la secuencia displasia-cáncer.

CONCLUSIONES

- El sistema de visualización endoscópica de imagen con banda estrecha y la determinación de la inmunoexpresión de la proteína p53 son procedimientos útiles para la pesquisa de la displasia en pacientes con colitis ulcerosa y pancolitis, de ocho o más años de evolución.
- Con el sistema de visualización de imagen con banda estrecha, se aumenta la probabilidad de hallar zonas sugestivas de displasia y de diagnósticos histológicos de esta en menor número de biopsias que los obtenidos mediante un mayor número de biopsias tomadas por el sistema convencional.
- La displasia estuvo presente en todos los grados de actividad de la colitis ulcerosa en los pacientes estudiados.
- La presencia de displasia está asociada a la inmunoexpresión de la proteína p53 en los pacientes estudiados.
- La inmunoexpresión de la proteína p53 se presentó en todas las muestras con alto grado de displasia, también estuvo presente en la mayoría de las muestras con bajo grado.

RECOMENDACIONES

1. Extender a los servicios de gastroenterología y anatomía patológica la utilización del sistema de imagen con banda estrecha y la determinación de la inmunexpresión de la proteína p53 como método de pesquisa y vigilancia de la displasia en pacientes con colitis ulcerosa con alto riesgo de cáncer colorrectal.
2. Sugerimos proponer la realización de estudios multicéntricos donde se aborden los aspectos tratados en esta investigación, con el fin de identificar el comportamiento del cáncer asociado a la colitis ulcerosa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mortalidad. En: Zaca Peña E, editor. Anuario estadístico de salud 2010. La Habana: Dirección nacional de registros médicos y estadísticas de salud del Ministerio de Salud Pública; 2011. p. 26-91.
2. Kulaylat M, Dayton M. Ulcerative colitis and cancer. *J Surg Oncol.* 2010;101:706-712.
3. Eaden JA, Mayberry JF. Guidelines for screening and surveillance of asymptomatic colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 2002;51(Supl. 5):10-2.
4. Klementa I, Skalický P, Vyslouzil K, Starý L, Zboril P, Vomáckova K, et al. Risk of colorectal carcinoma in a patient with ulcerative colitis. *Rozhl Chir.* 2010;89:754-9.
5. Eaden JA, Abrams K, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut.* 2001;48:526-35.
6. Llor Faré X. Cáncer y enfermedad inflamatoria intestinal. En: Gassul MA, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A, editores. *Enfermedad inflamatoria intestinal*. 3ra edición. Madrid: Aran; 2007. p.475-80.
7. Lukas M. Inflammatory bowel disease as a risk factor for colorectal cancer. *Dig Dis.* 2010;28:619-24.
8. Rutter M. Surveillance programmes for neoplasia in colitis. *J Gastroenterology.* 2011;46(Suppl 1):1-5.

9. Bergeron V, Vienne A, Sokol H, Seksik P, Nion-Larmurier I, Ruskone-Fourmestraux A, et al. Risk factors for neoplasia in inflammatory bowel disease patients with pancolitis. *Am J Gastroenterology*. 2010;105:2405-11.
10. Triantafyllidis JK, Nasioulas G, Kosmidis PA. Colorectal cancer and inflammatory bowel disease: epidemiology, risk factors, mechanisms of carcinogenesis and prevention strategies. *Anticancer Res*. 2009;29:2727-37.
11. Graziano A, Coraglio M, Masciangioli M, Gualdrini U, Gutiérrez A, Lumi C. Colitis ulcerosa y cáncer. Una asociación problemática. *Rev Argent Cirug*. 2008;95:111-9.
12. Krok Karen L, Lichtenstein Gary R. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2004;20:43-8.
13. Cortés P. Rol de la endoscopia en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2007;18:214-7.
14. Kiesslich R, Hoffman A, Neurath MF. Colonoscopy, tumors, and inflammatory bowel disease-new diagnosis methods. *Endoscopy*. 2006;38:5-10.
15. Davila R. Chromoendoscopy. *Gastrointest Endosc Clin North Am*. 2009;19:193-208.
16. Tchekmedyian A, Pellisé M, Sáenz R. Imágenes de banda estrecha o Narrow band imaging (NBI): una nueva era en endoscopia digestiva. *Rev Med Uruguay*. 2008;24:42-9.

17. Matsumoto T, Kudo T, Lida M. The significance of NBI observation for inflammatory bowel disease. In: Cohen J, editor. *Advanced Digestive Endoscopy: Comprehensive Atlas of High resolution endoscopy and narrow band imaging*. New York: Blackwell publishing; 2007. p. 149-63.
18. Noffsinger A, Belli J, Miller M, Fenoglio-Preiser C. A unique basal pattern of p53 expression in ulcerative colitis is associated with mutation in the p53 gene. *Histopathology*. 2001;39:482-92.
19. Breynaert C, Vermeire S, Rutgeerts P, Van Assche G. Dysplasia and colorectal cancer in inflammatory bowel disease: a result of inflammation or an intrinsic risk? *Acta Gastroenterol Belg*. 2008;71:367-72.
20. Roa J, Roa E, Araya J, Villaseca M, Melo A, Burgos L. Gen supresor de tumores p53 en neoplasias digestivas. *Rev Med Chile*. 2000;128:1269-78.
21. Risques RA, Rabinovitch PS, Brentnall TA. Cancer surveillance in inflammatory bowel disease: new molecular approaches. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006;22:382-90.
22. Bronner M, O'Sullivan J, Rabinovitch P, Crispin D, Chen L, Emond M, et al. Genomic biomarkers to improve ulcerative colitis neoplasia surveillance. *Am J Pathol*. 2008;173:1853-60.
23. Hirata I. The present status and problems with diagnosis and management of dysplasia/colitic cancer in ulcerative colitis. *Clin J Gastroenterol*. 2008;1:139-44.

24. Machida H, Sano Y, Hamamoto Y, Muto M, Kozu T, Tajiri H, et al. Narrow-band imaging in the diagnosis of colorectal mucosal lesions: a pilot study. *Endoscopy*. 2004;36:1094-8.
25. Ajioka Y, Watanabe H, Matsuda K. Over-expression of p53 protein in neoplastic changes in ulcerative colitis: immunohistochemical study. *J Gastroenterol*. 1995;30(Suppl 8): 33-5.
26. Cancer. World Health Organization (February 2011). Consultado el 2011-05-24 en <http://www.who.int/cancer/en/>.
27. Vergara FO, Takahashi TM, Gonzalez CQ. Conceptos actuales en colitis ulcerativa crónica inespecífica. *Cir Gen*. 2006;28:42-9.
28. Salomon R. Enfermedad inflamatoria del intestino: colitis ulcerativa. *Gac Med Caracas*. 2007;115:183-202.
29. Lennard-Jones J. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1989;170:2-6.
30. Cabre E. Colitis ulcerosa: diagnóstico y diagnóstico diferencial. *Gastroenterología y hepatología continuada*. 2003; 2:241-5.
31. Leiper K, London I, Rhodes J. Management of the first presentation of severe acute colitis. *Ballière Clin Gastroenterol*. 1997;11:129-51.
32. Derek P. Ulcerative colitis. In: Felman M, Friedman L, Sleisenger M., editor. *Gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management*. Philadelphia: WB Saunders; 2002. p. 2039-65.

33. Modigliani R. Endoscopic management of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 1994;89:553-65.
34. Contreras L. Rol de la histología en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2007; 18: 218-20.
35. Domenech E, Casellas F. Colitis ulcerosa. En Ponce J, editor. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. España: Asociación española de gastroenterología; 2011.p.279-91.
36. Vergara T, Cofré P, Cifuentes S, Pulgar U, Puebla C, Velasco S. Prevalencia de marcadores serológicos ANCA y ASCA en una población con colitis ulcerosa. *Rev Méd Chile* 2006;134: 960-964
37. Crohn B, Rosenberg H. The sigmoidoscopic picture of chronic ulcerative colitis (non specific). *Am J Med Sci.* 1925;170:220-8.
38. Eaden JA, Mayberry JF. Colorectal cancer complicating ulcerative colitis: a review. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:2710-9.
39. Itzkowitz SH, Present D. Consensus conference: colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;3:314-21.
40. Zisman T, Rubin D. Colorectal cancer and dysplasia in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2008;14:2662–9.
41. Xie J, Itzkowitz S. Cancer in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2008;14: 378–389.

42. Devroede G, Taylor W, Sauer W, Jackman R, Stickler G. Cancer risk and life expectancy of children with ulcerative colitis. *New Engl J Med.* 1971;285:17.
43. Waye J. Manejo de la displasia en enfermedad inflamatoria intestinal. Medwave, [Internet]. 2005 Sept [citado 15 May 2010]; [aprox.3 p.] Disponible en: <http://www.mednet.cl/link.cgi/Medwave/Congresos/gastro2004/3/1296>.
44. Ekobom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *New Engl J Med.* 1990;323:1228-33
45. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:48-54.
46. Connell WR, Sheffield JP, Kamm MA, Ritchie JK, Hawley PR, Lennard-Jones JE. Lower gastrointestinal malignancy in Crohn's disease. *Gut.* 1994;35:347.
47. Itzkowitz, SH, Greenwald, B, Meltzer, SJ. Colon carcinogenesis in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 1995;1:142.

48. Choi, PM, Zelig, MP. Similarity of colorectal cancer in Crohn's disease and ulcerative colitis: Implications for carcinogenesis and prevention. *Gut*. 1994;35:950.
49. Collins PD, Mpofu C, Watson AJ, Rhodes JM Estrategias para la detección de cáncer y displasia de colon en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
50. Hussain SP. Inflammation and cancer: is AID aiding? *Gastroenterology*. 2008;135:736-7.
51. Hussain SP, Harris C. Inflammation and cancer: an ancient link with novel potentials. *Int J Cancer*. 2007;121:2373-80.
52. Vogelstein B, Kinzler KW. p53 function and dysfunction. *Cell* 1992; 70: 523-6.
53. O'Connor PM, Lapointe TK, Beck PL, Buret AG. Mechanisms by which inflammation may increase intestinal cancer risk in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:1411-20.
54. Talero E, Sánchez-Fidalgo S, Villegas I, De la Lastra CA, Illanes M, Motilva V. Role of different inflammatory and tumor biomarkers in the

- development of ulcerative colitis-associated carcinogenesis. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:696-710.
55. Riddell RM. Premalignant and early malignant lesions in the gastrointestinal tract: definitions, terminology, and problems. *Am J Gastroenterol.* 1996;91:864-72.
56. García A, Porro N, Brito E. Colitis ulcerativa idiopática. En García A, Pardo G, editores. *Cirugía.* La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2007. p.1320-49.
57. Baretton G, Aust D. Intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis: on the way to more diagnostic confidence. *Verh Dtsch Ges Pathol.* 2007;91:126-34.
58. Chen R, Rabinovitch PS, Crispin DA, Emond MJ, Bronner MP, Brentnall TA. The initiation of colon cancer in a chronic inflammatory setting. *Carcinogenesis.* 2005;26:1513-9.
59. Itzkowitz SH. Colon carcinogenesis in inflammatory bowel disease: applying molecular genetics to clinical practice. *J Clin Gastroenterol.* 2003;36(Suppl 5):S70-4-S94-6.
60. Fujii S, Fujimori T, Kashida H. Ulcerative colitis-associated neoplasia. *Pathol Int.* 2002;52:195-203.
61. Hurlstone DP, Brown S. Techniques for targeting screening in ulcerative colitis. *Postgrad Med J.* 2007;83:451-60.

62. Van Den Broek FJ, Fockens P, Van Eeden S, Reitsma JB, Hardwick JC, Stokkers PC, et al. Endoscopic tri-modal imaging for surveillance in ulcerative colitis: randomised comparison of high-resolution endoscopy and autofluorescence imaging for neoplasia detection; and evaluation of narrow-band imaging for classification of lesions. *Gut*. 2008;57:1083-9.
63. Sada M, Igarashi M, Yoshizawa S, Kobayashi K, Katsumata T, Saigenji K, et al. Dye spraying and magnifying endoscopy for dysplasia and cancer surveillance in ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:1816-23.
64. Beck D. Advances in gastrointestinal endoscopic techniques. *Surg Clin North Am*. 2006;86:849-65.
65. Goetz M, Schilling D, Neurath M, Kiesslich R. Nuevas tecnologías endoscópicas. Presente y futuro. En: Vazquez Iglesias J, editores. *Endoscopia digestiva diagnóstica y terapéutica*. 1ed. Madrid: Médica panamericana; 2009. p. 225-35.
66. Sano Y, Horimatsu T, Fu KI, Katagiri A, Muto M, Ishikawa H. Magnifying observation of microvascular architecture of colorectal lesions using a narrow band imaging system. *Dig Endosc*. 2006;18:S44-51.
67. Gono K, Yamaguchi M, Ohyama N. Improvement of imagequality of the lectroendoscopy by narrowing spectral shapes of observation light. In: *Imaging Society of Japan. Proceedings of International Congress*

- Imaging Science, May 13-17, Tokyo: Imaging Society of Japan; 2002. p. 399-400.
68. Sano Y, Kobayashi M, Hamamoto Y, Kato S, Fu KI, Yoshino T, et al. New diagnostic method based on color imaging using narrow band imaging (NBI) system for gastrointestinal tract. DDW Atlanta. 2001 (abstract): A696.
69. Dekker E, Fockens P. New imaging techniques at colonoscopy: tissue spectroscopy and narrow band imaging. *Gastrointest Endosc Clin North Am.* 2005;15:703-14.
70. Sánchez N, Mazz V, Ayala S, Sáenz R. Imágenes de banda angosta (IBA): Nuevo aporte al diagnóstico endoscópico. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2007;18:25-33.
71. Barreto R. Nuevas técnicas de estudio de la mucosa. En: Cordova J, De la Torre A, editor. *Procedimientos endoscópicos en gastroenterología.* 2ed. Madrid: Médica panamericana; 2009. p. 191-200.
72. East JE, Suzuki N, Von Herbay A, Saunders BP. Narrow band imaging with magnification for dysplasia detection and pit pattern assessment in ulcerative colitis surveillance: a case with multiple dysplasia associated lesions or masses. *Gut.* 2006; 55:1432-5
73. Dekker E, Van Den Broek F, Reitsma J, Hardwick J, Offerhaus G, Van Deventer S, et al. Narrow-band imaging compared with conventional

colonoscopy for the detection of dysplasia in patients with longstanding ulcerative colitis. *Endoscopy*. 2007;39:216-21.

74. Matsumoto T, Kudo T, Jo Y, Esaki M, Yao T, Lida M. Magnifying colonoscopy with narrow band imaging system for the diagnosis of dysplasia in ulcerative colitis: a pilot study. *Gastrointest Endosc*. 2007;66:957-65.

75. Díaz L, Quesada H, Gigato A. Cromoendoscopia y NBI en el diagnóstico de lesiones planas del colon. *Revista electrónica portalesmédicos [Internet]*. 2010 Ene [citado 20 may 2011]; [aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/2856/1/Revision-bibliografica-Cromoendoscopia-y-NBI-en-el-diagnostico-de-lesiones-planas-del-colon.htm>.

76. Paniagua M, Frei E. Utilidad de la videoendoscopia con Narrow Band Imaging en el diagnóstico de la colitis microscópica. *Revista Digital de la AIGE [Internet]*. 2010 May [citado 18 may 2011]; [aprox. 3 p.]. Disponible en: http://www.aige.org/trabajos_libres/endoscopia23.html.

77. Fujii S, Fujimori T, Chiba T, Terano A. Efficacy of surveillance and molecular markers for detection of ulcerative colitis-associated colorectal neoplasia. *J Gastroenterol*. 2003;38:1117-25.

78. Holzmann K, Weis-Klemm M, Klump B, Hsieh CJ, Borchard F, Gregor M, et al. Comparison of flow cytometry and histology with mutational screening for p53 and Ki-ras mutations in surveillance of patients with long-standing ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol.* 2001;36:1320-6.
79. Herrera J, Vásquez G, Ramírez J, Muñetón C. Papel del gen Tp53 en la oncogénesis. *Salud UIS.* 2004;26:88-99.
80. Ramírez G, Herrera J, Muñetón C, Márquez J, Isaza L. Análisis de las aneuploidías del cromosoma 17 y delección del gen Tp53 en tumores gastrointestinales por FISH-bicolor. *Rev Col Gastroenterol.* 2008; 23:333-42.
81. Strano S, Dell'Orso S, Di Agostino S, Fontemaggi G, Sacchi A, Blandino G. Mutant p53: an oncogenic transcription factor. *Oncogene.* 2007;26:2212-9.
82. Landolsi S, Gharbi O, Zrig M, Gribaa M, Njim L, Zakhama A, et al. Li Fraumeni syndrome: a case with multiple primary cancers and presenting a germline p53 mutation. *Ann Biol Clin (Paris).* 2010;68:346-50.
83. Mendoza-Rodríguez CA, Cerbón MA. Tumor suppressor gene p53: mechanisms of action in cell proliferation and death. *Rev Invest Clin.* 2001;53:266-73.

84. Saito S, Kato J, Hiraoka S, Horii J, Suzuki H, Higashi R, et al. DNA methylation of colon mucosa in ulcerative colitis patients: Correlation with inflammatory status. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17: n/a. doi: 10.1002/ibd.215736.
85. Lane, D.P. and Crawford, L.V. SV40 T antigen is bound to a host protein in V40 transformed cells. *Nature*. 1979; 278: 261-263.
86. Wynford-Thomas D. p53 in tumour pathology: can we trust immunocytochemistry? *J Pathol*. 1992;166:329-30.
87. Levine AJ. p53 the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell* 1997;88:323-31.
88. Noffsinger A, Belli J, Miller M, Fenoglio-Preiser C. A unique basal pattern of p53 expression in ulcerative colitis is associated with mutation in the p53 gene. *Histopathology*. 2001;39:482-92.
89. Chang F, Syrjanen S, Tervahauta A, Syrjanen K: Tumourigenesis associated with the p53 tumour suppressor gene. *Br J Cancer*. 1993;68:653-61.
90. Kim HJ, Chang SK p53 mutation in patients with ulcerative colitis in rectal biopsy. *Korean J Intern Med*. 1998;13(2):110-6.
91. Ilyas M, Talbot IC. p53 expression in ulcerative colitis: a longitudinal study. *Gut*. 1995;37:802-4.

- 92.Brüwer M, Schmid KW, Senninger N, Schürmann G. Immunohistochemical expression of P53 and oncogenes in ulcerative colitis-associated colorectal carcinoma. *World J Surg.* 2002;26:390-6.
- 93.Heinzlmann M, Lang SM, Neynaber S, Reinshagen M, Emmrich J, Stratakis DF, et al. Screening for p53 and K-ras mutations in whole-gut lavage in chronic inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14:1061-6.
- 94.Fujii S, Fujimori T, Chiba T. Usefulness of analysis of p53 alteration and observation of surface microstructure for diagnosis of ulcerative colitis-associated colorectal neoplasia. *J Exp Clin Cancer Res.* 2003;22:107-15.
- 95.Yoshizawa S, Matsuoka K, Inoue N, Takaishi H, Ogata H, Iwao Y, et al. Clinical significance of serum p53 antibodies in patients with ulcerative colitis and its carcinogenesis. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:865-73.
96. Ovidiu C. Fratila, Ilias T, Puscasiu D. The value of histological changes and immunohistochemical markers Ki67 and p53 in the assessment of ulcerative colitis related dysplasia. *Cent Eur J Med.* 2008;5:417-25.
- 97.Llanio N. Gastroenterología. Principios básicos y pruebas diagnósticas. La Habana: Pueblo y Educación; 1991. p.349.

98. Truelove S, Witts L. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2:1041-8.
99. Waye, J. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Indications and differential diagnosis. *Med Clin North Am.* 1990;74:51-65.
100. Silverberg M, Satsangi J, Ahmad T, Arnott I, Bernstein Ch, Brandt SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular, and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 (Suppl A): 5A-36A.
101. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects Adopted by the 59th WMA General Assembly, Seoul, October 2008.
102. Allen PB, Kamm MA, De Cruz P, Desmond PV. Dysplastic lesions in ulcerative colitis: changing paradigms. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:1978-83.
103. Dekker E, Fockens P. Advances in colonic imaging: new endoscopic imaging methods. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17:803-8.
104. Lashner B, Watson A. Cáncer colorrectal en la colitis ulcerosa: vigilancia. In *Evidence Based Gastroenterology and Hepatology.* 2006;2: 49-57.

105. Sobrino-Cossio S. Abordaje endoscópico en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Gastroenterol Mex.* 2007;2:86-91.
106. Schmidt C, Bielecki C, Felber J, Stallmach A Surveillance strategies in inflammatory bowel disease. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2010;56:189-201.
107. Emura F, Saito Y, Ikematsu H. Narrow-band imaging optical chromocolonoscopy: advantages and limitations. *World J Gastroenterol.* 2008;14:4867-72.
108. Van Den Broek FJ, Fockens P, Van Eeden S, Stokkers PC, Ponsioen CY, Reitsma JB, et al. Narrow-band imaging versus high-definition endoscopy for the diagnosis of neoplasia in ulcerative colitis. *Endoscopy.* 2011;43:108-15.
109. Ogata H. Diagnostic principles of colonoscopy in ulcerative colitis. *Nippon Rinsho.* 2005;63:787-93.
110. Chao L. Presencia de displasia en pacientes con colitis ulcerosa de más de 10 años de evolución [tesis]. La Habana: Instituto Nacional de Gastroenterología; 2002.
111. Velayos F, Loftus E, Jess T, Harmsen W, Bida J, Zinsmeister A, et al. Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: A case-control study. *Gastroenterology.* 2006;130:1941-9.

112. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, Rumbles S, Schofield G, Kamm M, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis *Gastroenterology*. 2004;126:451-9.
113. Lukas M. Inflammatory bowel disease as a risk factor for colorectal cancer. *Dig Dis*. 2010;28: 619-24.
114. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica de prevención del cáncer colorrectal. Guía de práctica clínica. Prevención del cáncer colorrectal. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2009.
115. Ullman T, Itzkowitz S. Intestinal inflammation and cancer. *Gastroenterology*. 2011;140:1807-16.
116. Lakatos P, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, Balogh M, et al. IBD in the elderly population: results from a population-based study in Western Hungary, 1977-2008. *J Crohns Colitis*. 2011;5: 5-13.
117. Rosman-Urbach M, Niv Y, Birk Y, Smirnoff P, Zusman I, Morgenstern S, et al. A high degree of aneuploidy, loss of p53 gene, and low soluble p53 protein serum levels are detected in ulcerative colitis patients. *Dis Colon Rectum*. 2004;47: 304-13.
118. Viennot S, Deleporte A, Moussata D, Nancey S, Flourié B, Reimund JM. Colon cancer in inflammatory bowel disease: recent trends,

- questions and answers. *Gastroenterol Clin Biol*. 2009;33 (Suppl 3):S190-201.
119. Itzkowitz SH. Molecular biology of dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2006;35:553-71.
120. Bernstein C. Ulcerative Colitis with low-grade dysplasia. *Gastroenterology*. 2004;127:950-956.
121. Chambers WM, Warren BF, Jewell DP, Mortensen NJ. Cancer surveillance in ulcerative colitis. *Br J Surg*. 2005;92:928-36.
122. Van Schaik F, Oldenburg B, Offerhaus G, Schipper M, Vleggaar F, Siersema P, et al. Role of immunohistochemical markers in predicting progression of dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;20
123. Frego M, Scarpa M, Bridda A, Lorenzo N, Iacobone M, Bianchera G. Dysplasia in ulcerative colitis: still a challenge. *Ann Ital Chir*. 2011; 82:5-10.
124. Van Schaik F, Ten Kate F, Offerhaus G, Schipper M, Vleggaar F, Van der Woude C, et al. Misclassification of dysplasia in patients with inflammatory bowel disease: consequences for progression rates to advanced neoplasia. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17:1108-16.
125. Affendi R, Ali R, Egan L. How to Manage the Risk of Colorectal Cancer in Ulcerative Colitis. *Curr Drug Targets*. 2011;5.

ANEXOS

Anexo 1

NIVEL DE PRESENTACIÓN Y DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Trabajos previos sobre el tema y resultados parciales de esta tesis han sido presentados en eventos y publicaciones nacionales e internacionales.

Año	Actividad científica
2003	-Curso Taller: "Actualización en gastroenterología".CIMEQ Conferencia: Colitis ulcerativa, displasia y cáncer. -XX Conferencia científica del CIMEQ Conferencia: Presencia de displasia en pacientes con colitis ulcerosa de más de 10 años de evolución.
2004	- XXI Conferencia Científica del CIMEQ Póster: Polipectomía por colonoscopia. Póster: Colitis ulcerativa idiopática 3 años de evolución en el CIMEQ. Póster: Polipósis hamartomatosa colónica familiar. Presentación de un caso.
2005	- XXII Conferencia Científica del CIMEQ Póster: Neoplasias colorectales, aspectos endoscópicos e histológicos.

	<p>-CIRENDOSC. 2005</p> <p>Conferencia: Cromoendoscopia en el diagnóstico precoz del cáncer gastrointestinal</p> <p>Conferencia: Resección mucosal endoscópica</p>
2006	<p>- Diplomado: Actualización en afecciones de intestino delgado y colon Modulo II.IGE</p> <p>Conferencia: Colitis ulcerativa y Neoplasia de colon.</p> <p>-XXX Congreso Panamericano de Gastroenterología.</p> <p>Póster: Displasia en pacientes con colitis ulcerosa de 10 años o más de evolución.</p>
2007	<p>-XXIV Conferencia Científica del CIMEQ:</p> <p>Video: Utilización de técnica novedosa en colonoscopia en paciente con cáncer de colon.</p> <p>Póster: Comportamiento del cáncer colorrectal en el CIMEQ.</p> <p>-Jornada de investigaciones concluidas e introducción de nuevos conocimientos. CIMEQ.</p> <p>Conferencia: Sangre oculta en heces fecales y colonoscopia en la detección de lesiones malignas y premalignas del colon.</p>
2008	<p>- XXV Conferencia científica del CIMEQ</p> <p>Mesa Redonda: Cáncer gastrointestinal.</p> <p>Poster: Colonoscopia y test inmunológico de sangre oculta en heces</p>

	<p>fecales en la detección de lesiones malignas y premalignas del colon.</p>
2009	<p>-XXVI Conferencia científica del CIMEQ</p> <p>Conferencia: Utilidad del NBI en el diagnóstico de la displasia en pacientes con colitis ulcerosa crónica de más de 8 años de evolución.</p> <p>-Encuentro internacional Cuba-Italia. Nuevas tecnologías en cirugía.</p> <p>Conferencia: Tratamiento endoscópico del cáncer gastrointestinal precoz.</p> <p>Simposio de cáncer de colon y lesiones premalignas.</p> <p>Poster: Comportamiento del cáncer colorrectal en el CIMEQ 2006-2009.</p> <p>Conferencia: Colitis ulcerosa, displasia e Imagen de banda estrecha.</p>
2010	<p>-Logros del CIMEQ. Introducción en Cuba de la técnica de colonoscopia con agua.</p>
2011	<p>-Simposio de gastroenterología. Cáncer gástrico y lesiones premalignas</p> <p>Conferencia: Colitis ulcerosa y cáncer.</p> <p>-III Congreso Internacional Italia-Cuba.</p> <p>Conferencia: Uso de prótesis autoexpandible en oclusión aguda por</p>

	cáncer del colon izquierdo.
--	-----------------------------

PUBLICACIONES

Título	Fecha	Revista o Libro	Participación
Displasia en pacientes con CUI de 10 años o más de evolución.	2005	Rev cubana med 2005, vol.44, n.5-6. ISSN 0034-7523.	Tesis de terminación de residencia
Colitis ulcerativa, displasia y cáncer	2009	Invest Medicoquir. 2009; 1(2): 13-8.	Autor
Poliposis colónica adenomatosa familiar. Presentación de un caso	2009	Invest Medicoquir. 2009; 1(2): 18-20.	Coautor
Test de sangre oculta y colonoscopia en el diagnóstico del cáncer colorrectal.	2009	Invest Medicoquir. 2009; 1(2): 5-12.	Coautor
Utilización de endoprótesis autoexpandible en oclusión aguda por tumor de colon.	2009	Invest Medicoquir. 2009; 1(2): 21-4.	Coautor

Presentación de casos.			
Prótesis endoluminal autoexpandible en una oclusión aguda por tumor del colon izquierdo.	2011	Rev Cubana Cir. 2011, vol.50, n.2, pp. 204-209. ISSN 0034-7493.	Coautor

Anexo 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

El que suscribe_____ está de acuerdo con participar en la investigación “Sistema de visualización de imagen con banda estrecha e inmunexpresión de la proteína p53 en pacientes con colitis ulcerosa. Asimismo, estoy de acuerdo con que se me practiquen las investigaciones endoscópicas y la toma de muestras para biopsias que se requieran. Para obtener este consentimiento he recibido una explicación

amplia de mí médico, el doctor _____ quien me ha informado que: Al presentar una colitis ulcerosa de 8 o más años de evolución tengo la posibilidad de tener una lesión sobreañadida que puede traerme como consecuencia alteraciones de la mucosa del colon, las cuales pueden o no ser asintomáticas.

- Durante el proceder colonoscópico indicado por mi médico de asistencia se me realizará una toma de muestras para biopsias de la mucosa colónica, tenga o no una lesión macroscópica observable, en todos los segmentos del colon mediante la visualización de dos sistemas endoscópicos diferentes.
- El resultado de las biopsias es muy importante para el seguimiento de mi enfermedad así como la conducta a seguir.
- Durante la realización de la colonoscopia y la toma de muestras para el estudio histológico e inmunohistoquímico pueden ocurrir algunas molestias y complicaciones (sangrado, perforación, etc.), que solo se presentan en muy raras ocasiones, pero el personal que trabaja en la investigación está absolutamente capacitado para evitarlas o hacer que estas sean mínimas.
- En todo momento podré preguntar por los detalles de estudio y decidir, sobre la base de toda la información brindada, si participo o no en la investigación.
- De no participar, no se dañarán mis relaciones con el médico que me atiende, ni con la institución, donde tendré los mismos derechos de ser tratado con la terapéutica sistemática convencional.
- Podré abandonar el estudio, si así lo considero, sin tener que dar explicaciones al personal relacionado con la investigación.

Como he tenido suficiente tiempo para considerar la propuesta de participación en el estudio, he decidido cooperar con la investigación. Y para que así conste y por mi libre voluntad, firmo el presente consentimiento, junto con el médico que me ha dado las explicaciones, a los ___ días de _____ de _____.

Firma del médico

Firma del paciente

Anexo 3. INFORME DE COLONOSCOPIA

Servicio de Colonoscopia

Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas
CIMEQ Calle 216 y 11b. Reparto Siboney, Playa
Ciudad de la Habana, Cuba. Telef: 8581000

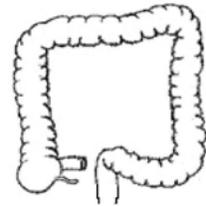


Paciente:
Edad:
Sexo:
HC:

Secuencia:
Fecha:
Solicitado por:
Indicación:

Datos Clínicos

Descripción



Conclusiones

Realizado por

Anexo 4

DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

INFORME DE BIOPSIA

Nombre y apellidos:

Sexo: _____ Edad: _____

Fecha de indicación: _____

Indicado por: _____

Descripción macroscópica:

Descripción microscópica:

Diagnóstico histológico:

EXAMEN INMUNOHISTOQUÍMICO DE PROTEÍNA p53

Resultado de la inmunexpresión de la proteína p53:

Positivo _____

Negativo _____

Firma del patólogo

