



ASCOFAME



41

Cuaderno Número 41, Año 5, 1999 - Santafé de Bogotá

CONTENIDO

**Amibiasis
en Colombia
Patogenia
y Síndromes
Clínicos
2**

**Tamizaje
de Cáncer
Digestivo
11**

**Primera
Parte
Cáncer
Gástrico
12**

MENSAJE EDITORIAL

En esta edición aparece la primera parte de dos temas de amplio interés en la práctica médica:

La amibiasis continúa siendo un problema importante de salud pública en el país, no obstante la mejoría de la infraestructura de acueductos y alcantarillados en las áreas urbanas de nuestro país, la cual sigue estando ausente en gran parte de las áreas suburbanas, de invasión y cinturones de miseria de las grandes ciudades, y en el sector rural. En este número se tratan aspectos de orden general, para tratar más adelante de manera específica algunos de los síndromes clínicos ocasionados por este parásito, tanto a nivel intestinal como extraintestinal.

El segundo aspecto que se trata es el relacionado con el tamizaje del cáncer gástrico, cuya prevalencia e incidencia en algunas regiones de nuestro país constituye de las más altas del mundo. En próximas publicaciones trataremos otros aspectos de tamizaje y diagnóstico precoz de otras formas de cáncer igualmente importantes en nuestro país.

RICARDO HUMBERTO ESCOBAR GAVIRIA
Jefe División de Salud y Seguridad Social
ASCOFAME.

AMIBIASIS EN COLOMBIA, PATOGENIA Y SÍNDROMES CLÍNICOS

AUTORES

ANALIDA E. PINILLA ROA. MD.

Especialista en Medicina Interna.

MSc. Educación con Énfasis en Docencia Universitaria.

Profesora Asistente, Departamento de Medicina Interna.

Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia.

Fundadora de la Línea de Profundización Absceso Hepático.

MYRIAM CONSUELO LÓPEZ PAÉZ.

Bacterióloga. MSc. Microbiología. Especialista en Microbiología Médica. Profesora Asociada, Departamento de Salud Pública y Tropical, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

ERNESTO MARÍN GARCÍA.

Estudiante de undécimo semestre Universidad Nacional de Colombia. Línea de Profundización Absceso Hepático. Facultad de Medicina

Resumen

La amibiasis es causada por *E. histolytica* protozoo del género *Entamoeba*, vive como comensal en el 90 % de los infectados, en el 10 % restante invade la mucosa intestinal y puede producir manifestaciones extraintestinales. Es un parásito de distribución mundial, y un serio problema de salud pública incluyendo Colombia, donde también es un problema endémico.

Es importante conocer los factores de riesgo epidemiológicos relevantes para la adquisición de la infección y el desarrollo de la enfermedad y en consecuencia identificar los pacientes con amibiasis. La evidencia indica que *E. histolytica* es un complejo constituido por cepas patógenas y no patógenas. La utilidad del análisis de zimodemas radica en la posibilidad de clasificar los aislados en P y NP. La valoración clínica, el análisis de zimodemas y la serología están estrechamente relacionados y pueden ser usados como indicadores de enfermedad. La amibiasis invasiva induce respuesta celular y humoral. La presencia, de anticuerpos séricos, indica enfermedad actual o previa, ya que éstos pueden

persistir por más de diez años, por lo cual se debe correlacionar las pruebas de inmunodifusión y ELISA con el cuadro clínico de cada paciente.

Actualmente, se recomienda tratar a todos los portadores asintomáticos con amebicidas intraluminales hasta que se disponga de un método adecuado para clasificar los aislados en patógenos y no patógenos.

La amibiasis tiene una amplia variedad de cuadros clínicos que van desde el portador asintomático hasta formas severas como abscesos hepático, colitis amebiana fulminante, ameboma y absceso cerebral. El absceso hepático amibiano es la forma de presentación más común de la amibiasis extraintestinal. En este caso es de gran utilidad la ecografía hepática y el inmunodiagnóstico.

Palabras claves:

Amibiasis, salud pública, patogenicidad, zimodemas, antibodies, serología, hepatic abscess

1. Introducción

La presente revisión está dedicada al agente etiológico de la amibiasis humana, sus mecanismos de patogenicidad y los síndromes clínicos que produce en el humano.

Se denomina amibiasis a la infección por el protozoo intestinal *Entamoeba histolytica*, con o sin síntomas clínicos manifiestos (1). En 1981 se estimaba que 480 millones de personas en todo el mundo estaban infectadas con el parásito y solo del 8 al 10 % de los infectados presentaban síntomas clínicos, desde una colitis severa hasta abscesos amibianos extraintestinales, con una mortalidad mínima anual de 40.000 personas (1,2). La *Entamoeba histolytica* es un parásito de distribución mundial. Se estima que el parásito infecta alrededor de 500 millones de personas anualmente y que de ellos 110.000 mueren por complicaciones causadas por él. Las personas infectadas se pueden dividir en dos poblaciones diferentes de acuerdo a sus manifestaciones clínicas. El primer grupo de un 90%, lo constituyen los asintomáticos y el segundo grupo son los sintomáticos representado por el 10%, que manifiestan la enfermedad principalmente como disentería amebiana y como amebiasis extraintestinal (3).

En algunas áreas endémicas de México, China, Venezuela, Colombia, India, Birmania, y Sur Africa el absceso hepático amibiano es un serio problema de salud pública, con aproximadamente

0,6 % de las admisiones hospitalarias y una tasa de mortalidad del 2 al 10 % (4). En Colombia, la amibiasis es un problema endémico, si se aplican las tasas de prevalencia de amebiasis de la Encuesta Nacional de Morbilidad de 1980, se encuentra que aproximadamente 3.025.000 colombianos son portadores asintomáticos de *E. histolytica* y 1.075.000 han sufrido algún tipo de enfermedad amebiana intestinal o extraintestinal (5).

Es importante conocer los factores de riesgo epidemiológicos relevantes para la adquisición de la infección, el desarrollo de la enfermedad y así poder identificar los pacientes con amibiasis (6). El parásito vive como comensal en el 90% de los infectados, y en el 10% restante produce enfermedad al invadir la mucosa, produce úlceras y puede diseminarse extraintestinalmente, principalmente a hígado. Por lo cual cualquier teoría que intente explicar la patogénesis de la amibiasis debe aproximarse a esta inusual epidemiología.

En conclusión, la disentería amibiana y el absceso hepático son problemas comunes en países en vía de desarrollo de Centro y Sur América, así como de Africa y Asia (7). La prevalencia de la infección es hasta un 50 % en ciertos países subdesarrollados. En México se estima que hasta el 5% de la población padece una forma de amibiasis invasiva cada dos años (8).

2. Patogenia

Una aproximación adecuada al proceso patológico debe incluir el agente etiológico, la respuesta inmune del huésped y el medio ambiente.

2.1 El Agente Etiológico:

Entamoeba histolytica.

2.1.1 Ciclo de Vida.

La *E. histolytica* es un protozoo perteneciente al phylum Sarcomastigophora, subphylum Sarcodina, familia Entamoebidae, orden Amoebida y género *Entamoeba* con dos especies patógenas *E. histolytica* y *E. polecki* mientras que *E. coli*, *E. gingivalis*, *E. moshkovskii*

y *E. hartmanni* no se asocian con lesiones patológicas.

Los humanos son el principal reservorio de la infección por *E. histolytica* aunque se ha descrito infección natural en monos macacos y cerdos. *E. histolytica* presenta en su ciclo de vida dos formas el quiste (forma infectiva) y el trofozoito (forma invasiva). Sin embargo, se describen formas intermedias como el prequiste, metaquiste y trofozoito metaquístico. La enfermedad se adquiere por la ingestión del quiste consumiendo agua o alimentos contaminados con heces (vía oro-fecal), pero además puede resultar por contacto de persona a persona o por contaminación de los alimentos por insectos. En el intestino delgado la pared del quiste se debilita y se rompe por condiciones ambientales como el pH alcalino y los jugos intestinales. Inmediatamente el quiste se divide en 4 y luego en 8 trofozoitos por división nuclear y citoplasmática. Los trofozoitos resultantes son pequeños 8 m pero continúan su desarrollo hasta alcanzar un diámetro de aproximadamente 12 a 60 m poseen un solo núcleo y pseudópodo. Estos trofozoitos alcanzan el intestino grueso donde se alimentan por fagocitosis de bacterias y restos celulares y por picnocitosis de nutrientes líquidos. Allí también se multiplican por división binaria. Los trofozoitos no participan en la transmisión ya que se degeneran rápidamente fuera del cuerpo y por la destrucción de los ácidos gástricos. Aparentemente estimulados por las condiciones lumbinales los trofozoitos fabrican una pared quitinosa formándose el quiste, donde continúan su metabolismo y división nuclear hasta alcanzar el estado de quiste infectivo, maduro, tetranucleado de 9 a 25 m de diámetro. Después de excretados en las heces éstos pueden permanecer viables por meses o semanas dependiendo de las condiciones del medio (9-15).

2.1.2 Patogenicidad Determinada por Zimodemas.

A través del tiempo se han identificado dos tipos de interacción biológica entre los trofozoitos de *E. histolytica* y el huésped, cada una relacionada con un comportamiento clínico

diferente. La primera interacción es un comensalismo donde el huésped es un portador asintomático del parásito, constituye el 90 % de los infectados. La segunda interacción se caracteriza por la invasión de la pared intestinal que puede dar origen a diseminación extraintestinal a hígado, pulmón y cerebro, comprende el 10 % restante (9-11,13). Para explicar estas dos interacciones biológicas se han formulado dos teorías:

La primera teoría propuso que los humanos pueden ser infectados por dos especies diferentes del parásito morfológicamente indistinguibles, una que causa enfermedad invasiva y otra que no causa enfermedad. Inicialmente propuesta por Brumpt en 1925 quien sugirió la existencia de dos especies diferentes de *E. histolytica* una patógena que denominó *E. dysenteriae*, y otra que no causa enfermedad (no patógena) denominada *Entamoeba dispar*. Sargeant y colaboradores dieron soporte a esta teoría 50 años después al demostrar diferencias en los patrones de migración electroforética de ciertas enzimas glicolíticas, fosfoglucomutasa -PGM-, hexoquinasa -HK- entre otras, de los trofozoitos cultivados de pacientes con enfermedad invasiva y los trofozoitos cultivados de portadores asintomáticos. Se definió **zimodema** como una población de amebas cuyo patrón electroforético de enzimas glicolíticas difería del patrón electroforético de poblaciones similares. Se han descrito más de 23 patrones de zimodemas, aislados de diferentes partes del mundo. La patogenicidad, de los trofozoitos provenientes de pacientes con enfermedad invasiva, está asociada a un patrón electroforético en el cual hay una banda beta con ausencia de banda alfa en la enzima PGM y banda de migración rápida con la enzima HK, excepto el zimodema XIII (16), las cepas que presentan este patrón electroforético son denominadas **patógenas**. Así la importancia del análisis de zimodemas radica en la posibilidad de clasificar los aislados en patógenos (P) y no patógenos (NP).

En 1987 Sargeant publica resultados de más de 10 años de investigación con aproximadamente 6000 muestras, logrando correlacionar la *presentación clínica*, el análisis de *zimodemas* y

la *serología*. Determinó que pacientes con amibiasis sintomática poseen zimodema patógeno y generalmente tienen títulos altos de anticuerpos, mientras que los individuos con amibiasis asintomática poseen zimodema no patógeno y son seronegativos o tienen títulos bajos de anticuerpos. Concluyó que la valoración clínica, el análisis de los zimodemas y la serología están estrechamente relacionados y pueden ser usados como indicadores de enfermedad (16,17).

Trabajos posteriores indican claras diferencias entre cepas P y NP. Se han demostrado fragmentos de DNA genómico por reacción en cadena de la polimerasa que diferencian cepas P de NP (4,18,19). Ensayos a nivel de RNA ribosomal también soportan esta teoría (20). Se estableció que la diferencia que existe a nivel del RNA ribosomal entre cepas P y NP, es comparable a la diferencia que existe a este nivel entre humanos y ratones. Existen claras distancias genéticas entre cepas P y NP (21). Se han descrito anticuerpos monoclonales que reaccionan sólo con aislados invasivos (20). Se ha determinado que la proteína lectina de adherencia inhibible por galactosa (galactose inhibitable adherence lectin, GIAP), importante proteína de adhesión amibiana presente en cepas de zimodema NP contiene sólo 2 de 6 epítopes identificados en la GIAP de cepas P (22, 23).

Teniendo en cuenta la evidencia actual, esta teoría se considera correcta, con implicaciones epidemiológicas y de tratamiento importantes. El acuerdo sería erradicar de la luz intestinal las cepas P, el problema radica en la imposibilidad de establecer por métodos habituales de laboratorio, si un evacuador de quistes está infectado por una cepa P. Otra controversia para el tratamiento de portadores asintomáticos de quistes en áreas endémicas como Colombia, se basa en que es más frecuente la infección por cepas NP y, además se ha visto en portadores de cepas NP, que la infección es autolimitada, por eso algunos autores no recomiendan el tratamiento argumentando el riesgo de reacciones adversas a los medicamentos y la relación costo – beneficio.

La recomendación actual es tratar a los portadores asintomáticos con fármacos

intraluminales como los derivados de la dicloroacetamida (furoato de diloxanida, teclozán, etofamida y quinfamida), derivados de las 8-hidroxiquinolinas y antibióticos amebicidas como la paromomicina, hasta que se disponga de un método adecuado para la detección de cepas P. La decisión de no tratar un portador asintomático en áreas endémicas se debe basar en factores epidemiológicos y clínicos. Además se debe garantizar el seguimiento del portador, situación que es difícil en muchas regiones (10, 15). Aunque la tasa de portador en hombres homosexuales es aproximadamente 20 %, se ha visto que la mayoría posee zimodema NP por eso sólo se recomienda tratamiento para los portadores de quistes con síntomas intestinales (17).

Los trabajos de Mirelman y colaboradores sugirieron una segunda teoría que plantea que *E. histolytica* es una especie comensal que reside en el colon cuya virulencia no es una propiedad estable y que por razones poco entendidas se convierte en un patógeno invasivo, es decir, este grupo de investigadores propuso la conversión de patrón isoenzimático de NP a P y viceversa (24). Los intentos para reproducir estos experimentos han fracasado y se ha concluido que la conversión isoenzimática es un artificio (22).

2.1.3 Factores de Virulencia.

Para desarrollar amibiasis invasiva se requiere la adherencia de los trofozoitos a la superficie luminal del intestino, efectos citolíticos y proteolíticos sobre los tejidos y resistencia del parásito a los mecanismos de defensa del huésped. La unión de los trofozoitos a las mucinas colónicas, bacterias, células epiteliales y células de la respuesta inflamatoria esta mediada por la proteína lectina de adherencia inhibible por galactosa (GIAP). Los trofozoitos destruyen células blanco mediante contacto directo, cuya adherencia es mediada por la GIAP. Esta adherencia es seguida por un aumento en la concentración de calcio intracelular en la célula blanco, lo cual contribuye a la muerte de ésta.

Adicionalmente han sido descritas proteínas formadoras de poro que ayudan a desestabilizar la célula huésped, enzimas proteolíticas como la

proteínasa cisteína cuyo papel es degradar los componentes de la matrix extracelular incluyendo colágeno, elastina y fibronectina. Hay correlación directa entre la actividad proteínasa y la patogenicidad de *E. histolytica*. Otros factores de virulencia incluyen fosfolipasas, hemolisinas, hialuronidasas y N-acetilglucosaminidasas.

Los trofozoitos tienen actividad fagocítica de restos celulares, bacterias, y eritrocitos. La presencia de eritrocitos en los trofozoitos indica enfermedad invasiva (11). Los cambios patológicos han sido caracterizados en modelos animales, donde los trofozoitos penetran el epitelio interglandular, eventualmente socavando la submucosa produciendo las clásicas úlceras en "botón de camisa" de la colitis amibiana. Otro factor que puede contribuir a la destrucción tisular es la liberación de productos tóxicos de los neutrófilos cuando son destruidos por los trofozoitos (5,8,20,21). Hay evidencia que las proteínas cisteínasa activan la vía alterna del complemento a través del clivaje específico de C3, logrando la lisis de cepas NP de *E. histolytica*, mientras que cepas P son resistentes a la lisis mediada por el complemento, constituyendo un importante factor de virulencia. Adicionalmente las proteínas cisteínasa degradan la anafilotoxina C3a limitando la respuesta inflamatoria del huésped (24 -26). Sin embargo la cronología exacta de eventos citolíticos no se conoce.

2.2 El Huésped.

Se ha visto un incremento en la severidad de la infección en niños, especialmente neonatos, mujeres embarazadas y en período postparto, con el uso de corticosteroides, pacientes con neoplasias, desnutrición, diabetes y alcoholismo. Además los hombres homosexuales promiscuos y las personas con retardo mental albergadas en instituciones tienen una predisposición mayor para la infección (13).

2.2.1 Respuesta Inmune.

La amibiasis invasiva induce respuesta celular y humoral. Los estudios sugieren que después de una infección amibiana invasiva se desarrolla algún grado de inmunidad protectora. En un

estudio realizado en ciudad de México de 1021 pacientes que tuvieron absceso hepático amibiano (AHA) se demostró una recurrencia del 0,29 % (cinco pacientes) en un período de cinco años de observación (27). Sin embargo parece que la infección intestinal asintomática puede ser recurrente (13).

En estudios seroepidemiológicos 81 a 100 % de los pacientes con amibiasis invasiva colónica o AHA desarrollan anticuerpos Ig G específicos para *E. histolytica* (27). Títulos de anticuerpos altos se desarrollan en pacientes con AHA hacia el séptimo día de inicio de la enfermedad y pueden persistir por más de 10 años (13). Pero la respuesta de anticuerpos no parece ser efectiva en controlar o proteger de la enfermedad invasiva. La presencia de anticuerpos séricos específicos sirve más como un indicador de enfermedad invasiva actual o previa (27). El suero de controles saludables y el de pacientes infectados (con títulos altos de anticuerpos contra *E. histolytica*) lisan los trofozoitos a través de la activación de la vía clásica y alterna del complemento. A diferencia de los trofozoitos aislados de un AHA o lesiones colónicas que son resistentes a la lisis mediada por el complemento (13). Hay respuesta de Ig A secretora durante la amibiasis invasiva, sin embargo aún no es claro su papel en la eliminación del parásito del intestino (11,13).

La inmunidad mediada por células probablemente tiene papel en limitar la enfermedad invasiva y en la resistencia a las recurrencias. En la respuesta celular hay producción de linfocinas como el interferón gama, capaces de activar macrófagos que destruyen los trofozoitos in vitro. Adicionalmente la incubación de células T inmunes con antígenos de *E. histolytica* conduce a una actividad de linfocitos T citotóxica en contra de los trofozoitos. Se ha visto que en la enfermedad aguda la respuesta de linfocitos T amebicidas parece estar específicamente deprimida por un factor sérico inducido por el parásito. La falta de incidencia aumentada de amibiasis invasiva severa en pacientes con SIDA sugiere que la resistencia inicial de la mucosa colónica no compromete mecanismos mediados por células. Intervenciones no específicas diseñadas a inhibir la inmunidad

celular (corticoides, timentomía, globulina antilinfocitos) pueden resultar en el aumento del AHA y diseminación de la enfermedad en modelos animales y humanos. Además hay evidencia de amibiasis fulminante en infantes y mujeres embarazadas (11,13,27). La capa mucosa intestinal es otro mecanismo de defensa importante para la amibiasis invasiva.

2.3 Medio Ambiente.

Entre los factores socioeconómicos y medioambientales que predisponen a la infección amibiana, facilitan la propagación del parásito y la reinfección se encuentran: las bajas condiciones socioeconómicas, el hacinamiento y la falta de alcantarillado (13).

3. Síndromes Clínicos

La amibiasis tiene una amplia variedad de cuadros clínicos que van desde el portador asintomático hasta formas severas como absceso hepático, ameboma, colitis amebiana fulminante y absceso cerebral.

3.1 Infección Asintomática.

Los infectados representan el 90 %, estos pacientes asintomáticos generalmente tienen títulos negativos de anticuerpos, no presentan sangre oculta en heces, la biopsia de colon es normal, usualmente poseen amibas con zimodema NP, aunque también P, y la presencia de quistes en las heces es un hallazgo incidental.

3.2 Infección Sintomática.

La población sintomática corresponde sólo al 10% de los infectados. Un grupo de pacientes con infección no invasiva presentan síntomas gastrointestinales inespecíficos, incluyendo dolor abdominal y frecuencia aumentada en el número de deposiciones, con una presentación intermitente o crónica. La invasión de la mucosa colónica comienza en el epitelio interglandular donde la constante renovación de las células le brinda al parásito la oportunidad de colonizar e invadir la mucosa (28). Además algunos estudios han demostrado que los trofozoitos no pueden penetrar fácilmente los geles de mucina nativos *in vitro*, estos penetran la mucosa del ciego y no la colónica (29). Luego la lesión continúa hacia la submucosa dando origen a las típicas lesiones ulcerativas pequeñas que se unen formando úlceras de mayor tamaño y necrosis más extensa

de la que ocurre en la mucosa, debido a la lisis de linfocitos y neutrófilos. A veces las úlceras llegan a infectarse con bacterias (30).

En la colitis amibiana aguda la presentación de síntomas es gradual, con dolor abdominal, diarrea, disentería, pérdida de peso, algunos pacientes presentan fiebre y deshidratación. Casi todos los pacientes tienen sangre oculta en heces, no hay evidencia de leucocitos en heces por el efecto lítico del parásito. La endoscopia es útil para el diagnóstico evidenciando las clásicas úlceras en "botón de camisa". La colitis fulminante es una complicación rara de la disentería amibiana con alta tasa de mortalidad. Los pacientes presentan un inicio rápido de los síntomas, fiebre, leucocitosis, disentería profusa, dolor abdominal diseminado, es frecuente la hipotensión y signos de irritación peritoneal. Ocurren perforaciones únicas o múltiples en el 75 % de los casos. Los niños menores de 2 años, desnutridos, mujeres embarazadas y pacientes en tratamiento con corticoterapia tienen mayor predisposición. La peritonitis es principalmente causada por ruptura del absceso hepático más que de perforación del colon, pero esta última tiene mayor mortalidad (30). El megacolon tóxico es el resultado de la confluencia de las ulceraciones y necrosis del colon. Esta forma de amibiasis también se asocia con alta tasa de mortalidad. La colitis amibiana crónica es indistinguible de la enfermedad intestinal inflamatoria, presentando síntomas de diarrea intermitente, dolor abdominal, flatulencia y pérdida de peso, debe realizarse el diagnóstico correcto ya que el tratamiento con corticoterapia puede tener consecuencias graves.

El 90% de estos pacientes tienen anticuerpos séricos y la biopsia de la mucosa colónica revela trofozoitos. El **ameboma** es una infección amibiana crónica con engrosamiento segmentario de la pared del colon que puede ser de pocos milímetros hasta varios centímetros, ocurre usualmente en el ciego y colon ascendente, los pacientes presentan generalmente dolor abdominal, con frecuencia es erróneamente diagnosticado como carcinoma colon, sin embargo, la biopsia establece el diagnóstico; histológicamente no es fibrótico y contiene tejido granular con linfocitos y células gigantes (30).

La **ulceración perianal** es dolorosa y fácilmente confundida con carcinoma escamo celular, es el resultado de la diseminación de una infección intestinal, la biopsia revela los trofozoitos.

El **absceso hepático amibiano** es la forma más común de amibiasis extraintestinal, generalmente tiene un comienzo subagudo, los pacientes presentan dolor abdominal usualmente en hipocondrio derecho, fiebre, pérdida de peso y síntomas inespecíficos. Otros síntomas pueden presentarse de acuerdo a las complicaciones, así cuando hay compromiso pulmonar puede existir disnea, tos, dolor pleurítico y sintomatología de empiema o fistula hepatobronquial; cuando hay ruptura a peritoneo pueden presentarse síntomas de irritación peritoneal y cuando hay compromiso pericárdico puede presentarse desde pericarditis hasta taponamiento. Al examen físico puede encontrarse fiebre, taquicardia, taquipnea, palidez mucocutánea y en menor proporción ictericia. Es frecuente la hepatomegalia dolorosa y pueden existir signos de derrame pleural o pericarditis. Los hallazgos de laboratorio incluyen anemia, leucocitosis, VSG aumentada, prolongación del tiempo de protrombina, y puede encontrarse elevación de la fosfatasa alcalina y transaminasas, así como disminución de la albúmina sérica. El diagnóstico se establece por sospecha clínica, hallazgos de laboratorio y ecografía hepática que evidencia la presencia de absceso único o múltiple. Se hace diagnóstico diferencial con el absceso hepático piógeno mediante la serología. Como anteriormente se mencionó las complicaciones del AHA incluyen:

síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, ruptura a cavidad pleural, pulmón, cavidad peritoneal y pericardio(31).

Otras formas raras de presentación son: la **amibiasis cerebral** cuyo inicio es abrupto con una progresión rápida, el diagnóstico es difícil pues el cuadro puede ser similar al producido por diversas causas como absceso piógeno, neoplasia, tuberculosis, o enfermedad cerebrovascular; se debe sospechar origen amibiano en pacientes con absceso hepático amibiano o hepatopulmonar, que presenten alteraciones del estado mental o signos de focalización. La **amibiasis genitourinaria** manifestada con lesiones en el cérvix como consecuencia de fistulas rectovaginales, cervico - uterina, vulvovaginitis e incluso uretritis; la enfermedad presenta tejido de granulación doloroso, úlceras y el diagnóstico se hace mediante biopsia. La **amebiasis cutánea** que compromete la piel y el tejido celular subcutáneo, se presentan lesiones con pérdida extensa de tejido, como ocurre en el absceso hepático, no resultan por cicatrización, ya que los trofozoitos inhiben la migración de monocitos (pero no de neutrófilos) al sitio de la infección (32). Puede ser primaria o secundaria por inoculación a distancia o por extensión de un proceso amebiano intestinal o hepático (33).

Tabla 1. Síndromes clínicos asociados a la infección amibiana (8).

ENFERMEDAD INTESTINAL
Infección asintomática
Infección sintomática no invasiva
Rectocolitis aguda (disentería)
Colitis fulminante con perforación
Megacolon tóxico.
Colitis crónica no disintérica
Ameboma
Ulceración perianal
ENFERMEDAD EXTRAINTestinal
Absceso hepático
Absceso hepático complicado por:
Peritonitis
Derrame pleural o empiema
Pericarditis
Absceso pulmonar
Absceso cerebral
Enfermedad genitourinaria o cutánea

Summary

The amebiasis is caused by the protozoan *Entamoeba histolytica*, this lives as retainer in 90 % of the infected, in the remaining 10% it invades the intestinal mucous and produces manifestations that can be intestinal disease or extraintestinal diseases. It is a parasite that can be found around the world, thus it turns out to be a very serious health problem. In Colombia it is an endemic problem.

It is important to know the factors of epidemiological risks for the acquisition of the infection and the development of the disease. Therefore, it is important to be able to identify the patients with amebiasis.

The evidence shows that *E. histolytica* is a complex constituted by pathogenic and non pathogenic strains, for which it is useful to analyze the zymodemes.

The clinical evaluation, the analysis of zymodemes and the serologic test are closely related and can be used as indicative of disease. The invasive amebiasis induces cellular and

humoral response. The presence of antibodies is an indicator of current or previous disease, due to the fact that they can subsist for ten years or more. It is important to correlate, the clinical aspects and the immunologic tests to make sure if is a patient with extraintestinal form of amebiasis.

At present, It is recommended to give treatment to all the patients who are asymptomatic carriers with intraluminal amebicides until there is a specific method to classify the pathogenic and non pathogenic strains.

The amebiasis has a wide variety of clinical forms that go from the asymptomatic carrier until severe forms such as hepatic abscess, ameboma, fulminating amebic colitis and cerebral abscess. The hepatic abscess is the most common manifestation of extraintestinal amebiasis. In this case, it is advisable to use the hepatic ultrasound and serologic tests.

Key words:

Amebiasis, public health, pathogenesis, zymodemes, antibodies, serologic tests, hepatic abscess.

Preguntas

1. La presencia de anticuerpos anti IgG para *Entamoeba histolytica* en muestra de suero indica :

- Enfermedad pasada y/o reciente
- Enfermedad reciente
- Enfermedad pasada
- Ninguna de las anteriores

2. En una disentería amibiana en examen directo de materia fecal podemos encontrar las siguientes formas parasitarias :

- Trofozoitos hematofagos.
- Quistes tetranucleares
- Quistes y prequistes
- Todos los anteriores

3. Las formas severas de la amibiasis son :

- Absceso hepático
- Colitis amibiana fulminante

- Ameboma absceso cerebral
- Todos los anteriores

4. La amibiasis se adquiere por :

- Ingestión de quistes de *E. Histolytica*
- Ingestión de trofozoitos de *E. Histolytica*
- Todos los anteriores
- Ninguno de los anteriores

5. En una corrida electroforética el patrón de patogenicidad en *E. Histolytica* esta dado por:

- Presencia de banda beta en ausencia de banda alfa en la enzima PGM.
- Presencia de banda alfa en ausencia de banda beta en la enzima GPI
- Presencia de banda beta
- Todas las anteriores

(Respuestas en el cuadernos No. 43)

BIBLIOGRAFÍA

1. Guerrant R. Amebiasis: Introduction, Current Status, and Research Questions. *Rev Infect Dis* 1986; 8: 218-27.
2. Walsh JA. Problems in recognition and diagnosis of amebiasis: Estimation of the global magnitude of morbidity and mortality. *Rev Infect Dis* 1986; 8: 228-38.
3. WHO Meeting. Amoebiasis and its control. *Bull WHO* 1985; 63: 417-26.
4. Acuna-Soto R, Samuelson J, De Girolami P, Zarate L, Millan - Velasco F, Schoolnick, Wirth D. Application of the polymerase chain reaction to the epidemiology of pathogenic and nonpathogenic *Entamoeba histolytica* *Am J Trop Med Hyg* 1993; 48: 58-70.
5. Corredor A. Parasitismo intestinal. Encuesta Nacional de Morbilidad. Santafé de Bogotá, D.C. 1980.
6. Ravdin JI, Petri WP. *Entamoeba histolytica* (amebiasis). In: Mandell GI, Bennett JE, Douglas RG, eds. Principles and practice of infectious diseases. Editorial. New York: Churchill Livingstone; 1991. p. 2159- 73.
7. Martínez - Palomo A. Biology of *Entamoeba histolytica*. In: Martínez Palomo A editor. *Amibiasis. El Sevier* 1986.. p. 11- 432.
8. García NT, Escobedo de la Peña J, Olvero JA. Patterns of the morbidity and mortality of amebiasis and amebic abscess in Mexico. An ecological analysis. *Arch Med Res* 1991; 28: 5290-92.
9. Proctor E. Laboratory Diagnosis of Amebiasis. *Clin Lab Med* 1991; 11: 829-57.
10. Bruckner D. Amebiasis. *Clin Microbiol Rev* 1992; 5: 356-69.
11. Li E, Stanley SI. Protozoa. Amebiasis. *Gastroenterology Clin Nort Am* 1996; 25: 471-92.
12. Nicholls S. Amibiasis. En: Chalem F, Escandón J, Garrido J, Esguerra R, eds. *Medicina Interna II. 3ª ed. Santafé de Bogotá DC. Fundación Instituto de Reumatología e Inmunología; 1997: 768-74.*
13. Radvin JI. State of the art clinical article. Amebiasis *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1453 - 66.
14. Rustgi AK, Richter JM. Pyogenic and amebic liver abscess. *Med Clin Nort Am* 1989; 73: 847 - 58.
15. Matijasevic E. Amibiasis. Espectro clínico y tratamiento. *Trib Med* 1995; 91: 1-15.
16. Sargeant PG. The reliability of *Entamoeba histolytica* zymodemes in clinical diagnosis. *Parasitol Today* 1987; 3: 40-43.
17. Sargeant PG, Jackson T, Wiffen S, Bhojani R, Williams JE, Felmingham D, Goldmeir D, Allason-Jones E, Mindel A, Phillips E. The reliability of *Entamoeba histolytica* zymodemes in clinical laboratory diagnosis. *Arch Invest Med Mex.* 1987; 18: 69-75.
18. Bracha R, Diamond LS, Ackers JP, Buchard GD, Mirelman D. Differentiation of clinical isolates of *Entamoeba histolytica* by using specific DNA probes. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 680-84.
19. Tachibana H, Kobayashi S, Takekoshi M, Ihara S. Distinguishing pathogenic isolates of *Entamoeba histolytica* by polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 1991; 164: 825-26.
20. Clark G, Diamond LS. Ribosomal RNA genes of pathogenic and nonpathogenic *Entamoeba histolytica* are distinct. *Mol Biochem Parasitol* 1991; 49: 297 - 302.
21. Blanc D. Determination of taxonomic status of pathogenic and nonpathogenic *Entamoeba histolytica* zymodemes using isoenzyme analysis. *J Protozool* 1992; 39: 471 - 79.
22. Starchan W, Spice W, Chiodini P, Moody A. Immunological differentiation of pathogenic and non-pathogenic isolates of *Entamoeba histolytica*. *The Lancet* 1988; 1: 561-62.
23. Diamond L, Clark G. A redescription of *Entamoeba histolytica* Schaudinn 1903 (Emended Walker, 1911) separating it from *Entamoeba dispar* Brumpt 1925 *J Euk Microbiol* 1993; 40: 340-44.
24. Mirelman D. Effect of culture conditions and bacterial associates on the zymodemes of *Entamoeba histolytica*. *Parasitol today.* 1987; 3: 37 - 40.
25. Reed SL. New concepts regarding the pathogenesis of amebiasis. *Clin Infect Dis* 1995; 21 Suppl 2: 182-85.
26. Ravdin J. Pathogenesis of disease caused by *Entamoeba histolytica*: Studies of adherence, secreted toxins and contact dependent cytolysis. *Reviews Infect Dis* 1986; 8: 247 - 60.
27. Salata RA, Ravdin JI. Review of the human immune mechanisms directed against *Entamoeba histolytica*. *Rev Infect Dis* 1986; 8: 261- 72.
28. Martínez - Paloma A. The pathogenesis of amebiasis. *Parasitol Today* 1987; 3: 111-18.
29. Spice WM, Ackers JP. The effects of *Entamoeba histolytica* lysates on human colonic mucin. *J Euk Microbiol* 1998; 45: 245-75.
30. Bruckner DA. Amebiasis. *Clin Microbiol Rev* 1992; 5: 356-69.
31. Pinilla AE. Absceso hepático. *Trib Med* 1998 Supl 98: 151-60.
32. Tsutsumi V, Martínez - Palomo A, Espinosa - Cantellano M, Flores - Romo L, Ramírez - Rosales A, Campos - Rodríguez R, et al. *Entamoeba histolytica*: liver invasión and abscess production by intraperitoneal inoculation of trophozoites in hamsters *Mesocricetus auratus*. *Exp Parasitol* 1998; 88: 20-27.
33. Arguello M, Gómez RD. De la *Entamoeba histolytica* a la enfermedad amibiana. Bogotá: Laboratorios Syntesis; . p: 131-46.

TAMIZAJE DE CÁNCER DIGESTIVO

AUTORES DE LA GUÍA

Guía de Cáncer de Estómago
Dr. Jaime Rubiano Vinuesa
Médico Cirujano Oncólogo
Departamento de Cirugía
Facultad de Salud, Universidad del Valle

Dr. Gustavo Mariño Rugeles
Médico especialista en Gastroenterología
Profesor Ad Honorem, Departamento de
Medicina Interna
Servicio de Cirugía y Gastroenterología
Universidad del Valle

Dr. Jaime Rubiano Vinuesa
Médico Cirujano Oncólogo
Departamento de Cirugía
Facultad de Salud, Universidad del Valle
Coordinador Guías de Práctica Clínica

Dr. Anthony B. Miller
Profesor, Departamento de Medicina Preventiva
y Bioestadística
University of Toronto, Toronto, Canadá.
Asesor Internacional

COORDINACIÓN Y ASESORIA

Dr. Héctor Raúl Echavarría
Decano Facultad de Salud
Universidad del Valle
Decano Coordinador

Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación

La siguiente es la categorización de niveles de evidencia adoptada, sobre la efectividad de las intervenciones recomendadas:

Nivel I : Evidencia obtenida de por lo menos un experimento clínico controlado, adecuadamente aleatorizado, o de un metanálisis de alta calidad.

Nivel II : Evidencia obtenida de por lo menos un experimento clínico controlado, adecuadamente aleatorizado, o de un metanálisis de alta calidad, pero con probabilidad alta de resultados falsos positivos o falsos negativos.

Nivel III.1: Evidencia obtenida de experimentos controlados, y no aleatorizados, pero bien diseñados en todos los otros aspectos.

Nivel III.2 : Evidencia obtenida de estudios analíticos y observaciones bien diseñados tipo cohorte concurrente o casos y controles, preferiblemente multicéntricos y/o de más de un grupo de investigación.

Nivel III.3 : Evidencia obtenida de cohortes históricas (retrospectivas), múltiples series de tiempo, o sedes de casos tratados.

Nivel IV : Opiniones de autoridades respetadas, basadas en la experiencia clínica no cuantificada, o en informes de comités de expertos.

Estos niveles de evidencia dan origen a los siguientes grados de recomendación :

Recomendación grado A : Existe evidencia satisfactoria (por lo general nivel I) que sustenta la recomendación para la condición/enfermedad/situación bajo consideración. En situaciones muy especiales, este grado se puede aceptar con evidencia derivada de niveles II o III cuando el evento es mortalidad, especialmente ante una enfermedad previamente fatal (hipertensión maligna).

Recomendación grado B : Existe evidencia razonable (por lo general nivel II, III.1 ó III.2) que sustenta la recomendación para la condición/enfermedad/situación bajo consideración.

Recomendación grado C : Existe pobre o poca evidencia (por lo general nivel III.3 ó IV) que sustenta la recomendación para la condición/enfermedad/situación bajo consideración.

Recomendación grado D : Existe evidencia razonable (por lo menos general nivel II, III.1 III.2) que sustenta excluir o no llevar a cabo la intervención para la condición/enfermedad/situación bajo consideración.

Recomendación « grado E: Existe evidencia satisfactoria (por lo general nivel I) que sustenta excluir o no llevar a cabo la intervención por la condición/enfermedad/situación bajo consideración.

PRIMERA PARTE - CÁNCER GÁSTRICO

Introducción

1.1. Definición de términos

Carcinoma gástrico temprano: Carcinoma gástrico primario limitado a la mucosa o submucosa del estómago, independientemente de la presencia de invasión a ganglios (Estadios I y II de la clasificación estandarizada TNM, que estratifica la invasión tumoral, de nódulos linfáticos y metástasis).

Carcinoma gástrico avanzado: Adenocarcinoma que invade la muscular propia del estómago o capas más profundas.

1.2. Importancia del problema

De acuerdo con el registro de cáncer de Cali, Colombia, el CG es el tipo de cáncer con mayor incidencia en hombres y el tercero en mujeres, representando el 17.2% del total de cánceres en hombres y el 9.1% en mujeres, registrados en el período 1987-1991. En Colombia la IARC informa para el periodo de 1982 a 1986 una incidencia de CG ajustada por edad de 36.3 / 10.000 habitantes para hombres, 19.9/ 10.000 en mujeres. Además, es la primera causa de mortalidad, tanto en hombres como en mujeres, por cáncer en Colombia, habiéndose detectado

focos de mayor incidencia en los departamentos de Nariño, Cauca, Antioquia y Boyacá.

Según distribución por grupos de edad, las tasas de mortalidad por cáncer de estómago en Cali, muestran un marcado aumento en los grupos mayores de 50 años, como lo muestra la tabla 1.

En el mundo las cifras más altas informadas por la IARC para el mismo intervalo (1982-1986) están en países como Japón 73/93 (Hombres/ Mujeres por 10.000 habitantes respectivamente); Rusia 52.8/25.3; Costa Rica 46.9/21; Portugal 47.8/23.9; China 33.4-49.8/12.4-21.9. Otros países, como USA, reportan incidencias (por 10.000 habitantes) menores (8 en blancos y 12 en hombres negros y 3.5 en mujeres blancas y 5.6 en negras).

En conclusión, en Colombia las cifras de incidencia de CG se acercan a las reportadas en países considerados de alto riesgo como China y Costa Rica y es la primera causa de mortalidad por cáncer, por lo cual es prioritario buscar mecanismos que puedan disminuir su incidencia o su mortalidad por medio de la detección de la enfermedad en estadios tempranos, como se muestra a continuación.

Tabla 1

Tasa de mortalidad por cáncer de estómago
Período 1987 - 1999

Grupo de edad	Mujeres	Hombres
20-29	0.9	0.3
30-39	2.0	4.5
40-49	7.2	14.3
50-59	25.3	40
60 o más	120.3	195.7
Total	18.6	29.2

1.3. Fases tempranas de la enfermedad y efectividad del tratamiento en dicha fase.

El carcinoma gástrico se clasifica, de acuerdo al grado de invasión a la pared, en temprano (ver definiciones) o avanzado. El concepto de carcinoma gástrico temprano (CGT) fue definido por la Sociedad Japonesa para el estudio del Cáncer Gástrico en 1963, considerando en estos pacientes la posibilidad de resección quirúrgica completa con fines curativos.

Se han reportado altos niveles de supervivencia postoperatoria si el diagnóstico se hace en esta fase: 81-91% a 5 años, 4 a diferencia del carcinoma avanzado, en el cual la supervivencia es de 4-36%.

Las estrategias existentes actualmente como tamizaje para cáncer gástrico tienen como objetivo disminuir la mortalidad al curar con la cirugía a la mayoría de los pacientes que se detectan en fase temprana.

2. Historia Natural del Cáncer Gástrico Natural

2.1. Evidencia de evolución a avanzado

En un estudio de 56 pacientes con CGT en Japón, que por diversas razones no fueron llevados a cirugía inicialmente (diagnóstico endoscópico), se encontró que en 29 meses, 27 progresaron a avanzado y 16 estaban igual (13 no operados ni reexaminados). De 34 que no fueron a cirugía 12 murieron por su cáncer. Según el método estimado de Kaplan y Meier, 50% de los tempranos progresan a avanzados en 37 meses, llevándolos a la muerte en 77 meses desde el momento del diagnóstico endoscópico.

Los posibles sesgos de dicho trabajo son: alta predominancia de hombres, grupo más común de edad fue de 70-79 años, no evaluaron aquellos operados antes de seis meses para evolución a avanzado, no se hizo un plan o protocolo de seguimiento en los no operados y el diagnóstico de CGT fue endoscópico.

No es considerado ético actualmente el no recomendar la resección a un paciente con CGT, por lo cual no es factible obtener mayor evidencia de la historia natural de la enfermedad que la descrita en el estudio anterior.

2.2. Pruebas utilizadas en programas propuestos para tamizaje

2.2.1. Radiografías gástricas

Método utilizado en Japón desde 1962 dentro de la estrategia de tamizaje para CG en dicho país. Para facilitar su difusión se diseñaron vehículos motorizados que transportan aparatos de fotofluorografía. Se toman 6-7 fotos en varias posiciones para cubrir todas las superficies del estómago.

Dichas fotos incluyen llenado con bario, estudio de mucosa y método de doble contraste. Esto toma 3-4 minutos por persona examinada.

Con éste método 87% de examinados se consideran normales y 13% van a estudios subsiguientes (exámen directo con rayos X, o endoscopia y biopsias). La sensibilidad de dicha estrategia en el trabajo realizado en la prefectura de Miyagi (por método convencional de estimación de sensibilidad) es de 85%; sin embargo, la especificidad es de 90%, es decir, un 10% falsos positivos van a exámenes diagnósticos.

2.2.2. Marcadores tumorales

2.2.2.1. Antígeno de sulfoglicoproteína fetal en jugo gástrico

Método evaluado en Finlandia, donde se encontró una sensibilidad a un año de 75%,

cayendo a 45% a tres años; la especificidad fue del 91% 7.

2.2.2.2. Marcador tumoral CA 19-9

Utilizando un banco de sueros se realizó un estudio de casos-controles anidado para evaluar la validez de una serie de marcadores tumorales séricos para la identificación de cáncer subsecuentemente; el mejor marcador para CG fue CA 19-9 con una sensibilidad 74% CG, pero la especificidad fue de solo 74%, lo que lo hace inaplicable a programas de detección temprana.

Siendo los marcadores tumorales un campo con amplias potencialidades como herramientas de diagnóstico y/o pronóstico, se esperan desarrollos y evidencias prácticas futuras que permitan su aplicación.

2.2.3. Medición de pepsinógeno sérico

La gastritis crónica atrófica ha sido considerada como precursora de CG y se ha estimado que 10% de pacientes con gastritis crónica atrófica desarrollarán CG en 10-15 años. Además, estudios previos han indicado que los niveles de pepsinógeno reflejan el estado morfológico y funcional de la mucosa gástrica, de manera que sirven como marcadores de gastritis crónica atrófica.

Basado en lo anterior se ha propuesto la medición de pepsinógeno I y la relación de PG I/PG II para identificar sujetos en riesgo, en los cuales se indicaría realizar una endoscopia o estudio radiológico de alta calidad para descartar CG.

Miki realizó estudio en 4.647 trabajadores (4.113 hombres, 534 mujeres) (edad promedio 49 años), seleccionando aquellos con PG < 50 ug/l o relación PG I/II < 3, lo cual se encontró en 875 (18.8%); se hizo endoscopia en 676 (14.5%), encontrando cuatro pacientes con CG, tres de ellos CGT y cuatro con adenoma gástrico.

La tasa de detección de CG fue similar a lo visto con la estrategia de tamizaje con estudios radiológicos.

Hattori estudió 4.876 trabajadores de 40-61 años y seleccionó aquellos con PG < 50 ng/ml o PG I/II < 3; 911 (18.7%) tuvieron dichos criterios y 650 de estos fueron a estudio endoscópico; se encontró CG en 11 pacientes. ocho de ellos tuvieron CGT.

En el seguimiento por un año del resto de la muestra, se hizo diagnóstico de CG en siete (6/7), negativos previamente por estudios de pepsinógeno.

Con dichos datos se estimó una sensibilidad 66.7% (12/18) y una especificidad de 81.5% (3.959/4.858).

2.2.4. Endoscopia digestiva alta

Se utiliza en Japón como estudio definitivo para hacer el diagnóstico de cáncer gástrico, complementándolo con la toma de biopsias. Se ha descrito una adecuada capacidad de estratificación del cáncer gástrico cuando es utilizado por endoscopistas ampliamente entrenados, con experiencia en su identificación. Se ha reportado que 80% de los diagnósticos endoscópicos de carcinoma gástrico clasificado como temprano se confirman en patología de pieza quirúrgica.

2.2.5. Efectividad de programas de tamizaje

Los datos más relevantes provienen de estudios practicados en Japón, país donde se introdujo un programa de tamizaje en 1962, sin disponer de estudios aleatorios controlados previos. En este país la proporción de población general que participó en el programa fue de 8% en 1984, 13% en 1990, nivel que impide cuantificar el efecto sobre mortalidad general por CG.

Los cambios epidemiológicos de comportamiento del CG en Japón desde dicha época incluyen:

- La mortalidad en hombres en 1960 por CG fue 51.6% de la mortalidad total por cáncer mientras que en 1988 fue de 24,6- 21.6%. La ocurrencia de CGT como proporción de CG aumentó de 17% a 41.6% en el Registro Nacional

de Cáncer informado en 1985, de acuerdo a Kampschoer.

- El análisis de tendencia en el tiempo según el registro poblacional de cáncer de Miyagi, muestra que hasta 1970 la curva de mortalidad bajó paralela con la incidencia, pero desde 1975 se observa una separación en las curvas, con una mayor disminución en la mortalidad que en la incidencia, más notoria en el grupo de 50-79 años que es la población blanco para tamizaje. El mismo fenómeno se observa en mujeres.

Es necesario recordar que se ha dado un importante cambio en dieta y nivel de vida desde entonces en el Japón, lo cual puede haber contribuido a disminuir incidencia. Esta diferencia de frecuencias también podría ser atribuible a avances en los métodos diagnósticos y tratamientos y a mejoría en registro de cáncer.

Pronóstico de CG detectados en programas de tamizaje vs. detectados en consulta externa:

Los casos de CG detectados por tamizaje en Japón tienen sobrevida a cinco años de más del 60%, mucho mayor que la de aquellos diagnosticados en el modo general, que es de cerca del 20%.; datos que deben ser vistos con precaución por poder presentar sesgos claramente reconocidos en programas de tamizaje.

En trabajo de Kampschoer se evalúan 290.914 exámenes de tamizaje en Tokio (se invitó a pacientes mayores de 40 años). Se detectaron 474 CG, 52% CGT. En el grupo de tamizaje la sobrevida a cinco años fue de 80% y a 10 años de 78,5%. Se compara con los casos de CG diagnosticados en consulta externa, en los que la sobrevida a cinco años fue de 56.2% y a los 10 años de 55.1%.

A 10 años la sobrevida es claramente superior, refutando este trabajo el posible sesgo de adelanto en el diagnóstico (lead-time bias).

2.2.5.1. Estudios de casos y controles

En Japón, Oshima evaluó todos los casos de muerte por CG (91 casos) en la ciudad de Nose

(en Osaka), con tres controles por caso (apareados por edad, area de residencia, no por estatus socioeconómico) y se comparó la historia de estudios de tamizaje (ignorando estudios en últimos 12 meses).

El OR de una persona de morir por CG en estudiados vs no estudiado fue de 0.519 para hombres (IC 90% 0.297-0.905; valor de p "one-tail" = 0.026) y de 0.486 (IC90% 0.239-0.986; valor de p "one-tail" = 0.047) para mujeres.

Sin excluir estudiados en 12 meses anteriores al diagnóstico, los resultados para OR fueron: hombres 0.595 (IC90=0.338-1.045), mujeres 0.382 (IC90= 0.185-0.785).

En 1995 Fukao publicó resultados de un nuevo estudio de casos-controles, con 198 casos de muertes por CG en >50 años y 577 controles del registro de seguro nacional de salud, apareados por edad, sexo y sitio de residencia. Se identificaron aquellos con historia de tamizaje en los últimos cinco años. La razón de proporciones (OR) para historia de tamizaje fue de 0.41 (0.28-0.61) para ambos sexos. [(hombres 0.32 (0.19-0.53), mujeres 0.63 (0.34-1.16)]. Estos datos sugieren un efecto protector con el tamizaje, pero con las limitaciones propias de los estudios de casos y controles.

En el estado de Táchira, Venezuela, desde 1981 se adelanta un proyecto de tamizaje masivo, con método de rayos X con bario, similar al japonés.

Se evaluaron 126.623 personas de las cuales 44.562 fueron a endoscopia y 14.589 requirieron biopsias. Se detectaron 133 CGT y 371 avanzados .

Durante dicho programa se realizó un estudio de casos-controles, que no encontró evidencia conclusiva de beneficio, atribuible a la tendencia de sujetos sintomáticos a autorreferirse para screening 23.

Infortunadamente no hay datos de estudios de pruebas aleatorias controladas con esta estrategia.

2.2.5.2. Estudios de costo-beneficio

En un estudio llevado a cabo en el Japón mediante un modelo teórico para determinar el costo-efectividad, determinó un costo de 55.000 US dólares por vida salvada 24.

2.3. Selección de grupos de alto riesgo

Algunos grupos que pueden considerarse como de alto riesgo incluyen condiciones precancerosas, como son gastritis atrófica, metaplasia intestinal, anemia perniciosa, gastrectomía parcial y pólipos gástricos, en las cuales la lesión precancerosa común es la displasia epitelial .

2.3.1. Metaplasia intestinal (MI)

Los análisis estadísticos de datos de encuestas han mostrado que en pacientes con gastritis crónica atrófica antral el riesgo relativo de CG está aumentado 18 veces y el riesgo acumulativo dentro de los siguientes 10 años del diagnóstico es de 8.7% para el grupo de edad de 50-54 años .

Sin embargo, si se tiene en cuenta que la metaplasia intestinal es un hallazgo muy frecuente en biopsias gástricas en países de alta prevalencia como Colombia, Japón o Finlandia, se considera de poco valor como marcador selectivo, especialmente en ancianos.

La metaplasia intestinal ha sido clasificada en tres tipos de acuerdo a la clasificación descrita por Filipe (I, II y III) en la cual el tipo III se presenta como una metaplasia con criptas tortuosas y células mucosas columnares que secretan predominantemente sulfomucinas.

Cranen realizó un estudio en biopsias de 533 pacientes, 135 (25.3%) con metaplasia intestinal,

encontrando una asociación fuerte con carcinoma de tipo intestinal, comparado con carcinoma difuso ($p<0.001$), gastritis ($p<0.001$) y úlcera gástrica ($p<0.05$). No encontró diferencia en la prevalencia de MI I y II pero si una mayor asociación entre MI tipo III y carcinoma tipo intestinal comparado con lesiones benignas ($p<0.001$) o carcinoma difuso. Esto sugiere que la identificación de pacientes con MI tipo III puede ser útil para identificar individuos con alto riesgo de desarrollar carcinoma.

De acuerdo con trabajos de Filipe y Tosi la MI tipo III tiene el mayor riesgo de progresión a carcinoma. El seguimiento endoscópico de pacientes con MI tipo III resultó en un aumento en la detección de CGT.

Se necesita más información para lograr definir la estrategia ideal y el costo beneficio del seguimiento de estos pacientes.

2.3.2. Anemia perniciosa (AP)

Hay pruebas histológicas y estadísticas de que estos pacientes tienen mayor riesgo de CG. Se encuentran pólipos adenomatosos y CG 3-4 veces más frecuentemente que en la población general. El CG se presenta entonces con más frecuencia en el cuerpo o fondo .

Armbrecht realizó estudio de seguimiento de 80 pacientes con AP sin encontrar progresión en el grado de displasia mucosa de 26 pacientes después de un periodo de seis meses a siete años. Según esta evidencia, propone que todos los pacientes con AP tengan una endoscopia de vías digestivas altas detallada, con biopsias una vez se haga el diagnóstico de AP, que se deben extraer los pólipos encontrados si es posible, que en pacientes con displasia severa o pólipos

Tabla 2			
Displasia Gástrica, seguimiento a 12 meses, (Rugge)			
Grupo de edad	Regresión	Progresión	Regresión a CG
Leve, n=53	36 %	21 %	3.8 %
Moderada, n=33	27 %	33 %	24 %
Severa, n=7	0 %	57 %	57 %

adenomatosos en quienes no sea posible la resección, se haga seguimiento en pocos meses para descartar malignidad.

2.3.3. Gastrectomía parcial previa

Tersmette publica en 1990 un metanálisis de 22 estudios demostrando un riesgo relativo para cáncer en el muñón de 1.66 (IC95 = 1.54-1.79). Se excluyeron dos estudios por heterogeneidad. No se detectó sesgo de publicación. Aquellos operados más de 15 años antes tuvieron riesgo relativo de 1.48 (IC95=1.31-1.67). Operados por úlcera gástrica 2.12 (1.73-2.59) y por úlcera duodenal 0.84 (0.66-1.05). Mujeres 1.79 (1.39-2.29) y hombres 1.43 (1.27-1.62). Para gastrectomía tipo Bilroth II 1.6 (1.15-2.18) y para Bilroth I 1.2 (1.01-1.42) ($p=0.22$).

Este autor concluye que aunque hay diferencias en riesgo entre subgrupos de postgastrectomizados, las recomendaciones con relación a seguimiento endoscópico requieren estudios de análisis de costo-beneficio.

En 1992 el grupo de Tersmette publica datos de cohorte 2.633 pacientes gastrectomizados parcialmente, evaluando el efecto del seguimiento endoscópico sobre la mortalidad. Participaron 504 pacientes asintomáticos en seguimiento por endoscopia. Encuentra una ligera reducción en riesgo de CG comparada con población holandesa en general; sin embargo, las diferencias fueron pequeñas y se presentó reducción similar en cáncer de pulmón y colorrectal, sugiriendo presencia de sesgo de selección. Comparados con los no invitados a tamizaje, sólo hubo diferencia de riesgo de CG después de 45 años. Concluyen que el seguimiento no estratificado de pacientes después de dicha cirugía no parece justificado, y sugiere que la evaluación de seguimiento selectivo sea el siguiente paso.

Hay varios factores identificados como asociados con mayor riesgo en pacientes con cirugía gástrica que incluyen: tipo de cirugía (gastrectomía parcial Bilroth II, intervalo desde cirugía mayor de 20 años, sitio original de la úlcera (gástrica) y sexo del paciente.

En conclusión, el uso indiscriminado de tamizaje parece injustificado, pero podría ser importante y de adecuada relación costo-beneficio en los subgrupos de mayor riesgo. Se sugiere dirigir las biopsias alrededor del estoma, ya que la frecuencia y severidad de lesiones premalignas es mayor en dicha área.

2.3.4. Pólipos gástricos

Se encuentra potencial maligno en aquellos pólipos que desarrollan displasia, como son los llamados adenomatosos. Se ha informado que la incidencia de carcinomas en dichos adenomas varía entre el 3.4% y el 75%. Esta amplia variabilidad es debida probablemente a la existencia de subtipos de adenomas (vellosos, mixtos, tubulares).

En casos con pólipos hiperplásicos múltiples se ha descrito una tasa de incidencia de adenocarcinoma del 8%, que se desarrolla en la mucosa normal. Es probable que la condición precancerosa descrita en estos pacientes con pólipos hiperplásicos, sea resultado de gastritis por *H. pylori*.

2.3.5. Displasia epitelial

Las características histológicas principales de ésta son: atipia celular, diferenciación anormal y arquitectura de mucosa desorganizada.

Se encuentran dificultades para la diferenciación histológica entre displasia epitelial, carcinoma in situ y carcinoma intramucoso.

Rugge publica en 1994 los resultados del seguimiento prospectivo de 93 pacientes por más de 12 meses (ver tabla 2). Llama la atención que ningún caso con displasia severa tuvo regresión y predominó la tendencia a progresión. Se observó en este seguimiento una alta prevalencia de CGT (86.9%).

Otra serie de pacientes con números mayores de casos de displasia severa, en seguimientos prospectivos, han mostrado aparición de cáncer gástrico entre el 60 y 82% de ellos.

2.3.6. Dispepsia

Se ha sugerido el uso rutinario de endoscopia en pacientes que consultan por dispepsia, desde su primer consulta, con lo cual se pretende aumentar la proporción de cánceres gástricos diagnosticados tempranamente. En el Reino Unido, Hallissey logró elevar la proporción de detección de CGT de 1% previamente a 26% y la proporción de resecciones potencialmente curativas de 20 a 63%.

La estrategia ideal de manejo y el posible beneficio de mortalidad con dicha estrategia no han sido definidos.

Teniendo en cuenta que los casos detectados por tamizaje en Japón constituyen sólo el 24.6% de todos los casos de CG, Kasumi A afirma que la razón por la cual se detecta CGT en Japón se debe a que los médicos tienen mayor experiencia con éste tipo de lesión y entienden que son necesarias técnicas diagnósticas (endoscópicas o radiológicas) extremadamente cuidadosas para detectarlos y que el médico debe estar extremadamente familiarizado con la técnica y con la apariencia de CGT para que la endoscopia sea efectiva.

2.3.7. Infección por *H. pylori*

La IARC ha categorizado esta infección como carcinógeno tipo I (evidencia suficiente en humanos para demostrar que la infección aumenta el riesgo de cáncer gástrico), teniendo en cuenta los resultados de tres estudios prospectivos publicados en 1991 (diagnóstico serológico) y el resultado de un metanálisis, resultando un OR para dicha asociación en general de 3.8 (IC95=2.3-6.2). Cuando el diagnóstico de *H. pylori* correspondía a 15 o más años atrás, el OR fue de 8.7 (2.7-44.7). Dicha conclusión no llevó a recomendaciones de intervención. No se sabe actualmente que efecto pueda tener la erradicación de la bacteria en aquellos que la presentan y esto requiere un estudio aleatorio controlado.

Igualmente, las guías de tratamiento de *H. pylori* del consenso del NIH concluyen que la

terapia para erradicación de *H. pylori* con el propósito de prevenir CG no es recomendable actualmente.

2.3.8. Otros factores

2.3.8.1. Dietéticos

Sal y nitratos: Se postula que éstos elementos llevan a formación de compuestos N-nitroso, potencialmente carcinogénicos. El consumo de nitratos está relacionado con aumento de riesgo de cáncer en estudios de casos-controles.

Otros estudios de casos y controles, en varios países, han mostrado una elevación de riesgo relativo de CG asociado con el consumo de alimentos salados.

2.3.8.2. Frutas y verduras

Hay acuerdo sobre efecto protector de frutas frescas y vegetales frescos (no cocidos) y dietas ricas en carotenos y vitamina C. De acuerdo con el modelo patogénico de Correa y cols., la mucosa normal secretora se atrofia dependiendo de factores ambientales e inflamatorios crónicos, disminuyendo la acidez gástrica y facilitando la proliferación de bacterias que generan nitritos o compuestos nitrosados que pueden inducir cambios celulares que lleven a metaplasia y posteriormente a carcinoma. Se considera que el ácido ascórbico interfiere con la producción de nitritos. Otros agentes antioxidantes presentes en la dieta, como la vitamina A, también podrían tener efecto protector bloqueando esta secuencia patogénica.

En estudios de casos y controles poblacionales se observa que la ingesta de alimentos ricos en vitamina C está asociada con una menor incidencia de CG.

En una cohorte de 34.691 mujeres seguidas prospectivamente durante siete años, se desarrollaron 26 carcinomas gástricos y se encontró un riesgo relativo significativamente menor para aquellas que consumían mayores cantidades de carotenos en su dieta.

2.4. Objetivos del cuidado clínico

1. Disminuir la morbilidad y mortalidad de la enfermedad por medio de la detección y manejo precoz de lesiones curables precancerosas displásicas o estadios tempranos de cáncer.

2. Mejorar las condiciones dietéticas y ambientales, controlando posibles factores etiológicos, de acuerdo con las recomendaciones de intervención disponibles

2.5. Recomendaciones

2.5.1. Recomendaciones para tamizaje en población general

La evidencia actual no permite la implementación de programas de tamizaje para cáncer gástrico en Colombia, con ninguna de las estrategias analizadas.

Compartimos la opinión del grupo de trabajo de la UICC (Cambridge, 1990), el cual concluye que no se pueden recomendar por ahora nuevos programas de tamizaje como política de salud pública.

Se recomienda esperar los resultados de posibles estudios que demuestren una mejoría en la mortalidad por cáncer gástrico y determinen la relación costo-beneficio, con la cual se definan las prioridades para distribución de presupuestos en salud pública (Máximo nivel de evidencia III.2; Recomendación Grado B).

2.5.2. Selección de grupos de alto riesgo para detección de cáncer gástrico

Teniendo en cuenta la alta incidencia de CG en Colombia, especialmente en zonas como el altiplano cundiboyacense, Nariño, Cauca, Antioquia, creemos que es necesario garantizar un adecuado nivel de preparación y educación continuada para el personal médico y paramédico encargado de hacer detección de personas de alto riesgo o con sintomatología compatible con manifestaciones tempranas de CG. Igualmente, es necesario un óptimo nivel de preparación para los endoscopistas y radiólogos, con el aval y

supervisión de entidades como la Sociedad Colombiana de Endoscopia Digestiva y Universidades con programas de entrenamiento formal en endoscopia, que aseguren que los métodos diagnósticos sean suficientemente sensibles para este tipo de lesiones (Máximo nivel de evidencia IV; aspectos éticamente no evaluables en estudios clínicos).

2.5.3. Evaluación de pacientes sintomáticos

Recomendamos que todos los pacientes mayores de 40 años que consulten por dolor epigástrico, sean evaluados inicialmente por medio de esofagogastroduodenoscopia; esta estrategia requeriría una evaluación periódica para definir en forma objetiva su impacto en detección de cáncer y costo-beneficio.

Igualmente requieren dicho examen, para descartar neoplasia, los menores de 40 años con epigastralgia persistente, a pesar de terapia con antiácidos o bloqueadores H2 durante siete días, o aquellos con datos de pérdida de peso, sangrado, anemia u obstrucción. Igualmente es necesario hacer un seguimiento y ajuste a esta recomendación de acuerdo a estudios practicados en nuestra población.

Se deben cumplir los requerimientos de certificación para endoscopistas definidos por la Sociedad Colombiana de Endoscopia, con el fin de descubrir lesiones premalignas que requieran seguimiento o diagnosticar el cáncer gástrico en estadios tempranos.

Como resultado de las endoscopias practicadas a dichos pacientes se espera descubrir casos de cáncer temprano o en estadios curable con cirugía; igualmente, se podrán descubrir lesiones, como displasia o pólipos, que ameritarán manejo y seguimiento de acuerdo a lo descrito adelante y en el flujograma siguiente.

Además se recomienda que a todo paciente con diagnóstico de úlcera gástrica se le haga toma de biopsias para descartar malignidad y seguimiento endoscópico hasta documentar su cicatrización (Nivel de Evidencia III.3) (Recomendación Grado C).

2.6. Estrategia para la detección de cáncer gástrico temprano o en stadios curables quirúrgicamente.

2.6.1. Pacientes con metaplasia intestinal

Existe una débil evidencia que sugiere que aquellos pacientes con diagnóstico histológico de metaplasia intestinal sean subclasificados de acuerdo al aspecto predominante y con coloraciones especiales para tipos de mucinas, para escoger aquellos con características correspondientes al tipo III de la clasificación de Filipe y que a éstos se les haga un seguimiento endoscópico anual, con biopsias para detección de displasia o CGT. Sin embargo, no hay evaluaciones de costo y eficiencia para ésta estrategia que permitan recomendar su implementación generalizada en Colombia (flujograma 1).

Esto debe ser revisado de acuerdo a la aparición de nuevas evidencias con relación a optimización de la estrategia y costo-beneficio de la misma (Máximo nivel de evidencia III.3. Recomendación Grado C).

2.6.2. Pólipos gástricos

Se recomienda la resección completa de pólipos de tipo adenomatoso, cuando el diagnóstico se ha hecho con pinza de biopsias o si hay evidencia de resección previa incompleta.

En pacientes con dos o más pólipos hiperplásicos se recomienda hacer seguimiento anual endoscópico, anual con toma de biopsias de la mucosa gástrica y de los propios pólipos (MAXIMO NIVEL DE EVIDENCIA III.3) (Recomendación Grado C).

2.6.3. Displasia

El diagnóstico y clasificación de ésta lesión precancerosa debe ser hecho luego de revisión por dos patólogos, al menos, con amplia experiencia en el asunto. Para ello recomendamos la conformación de un comité nacional de patólogos expertos en este campo, a quienes se remitan las

biopsias en caso de sospecha de displasia para confirmar el diagnóstico y establecer su severidad.

En todos los pacientes con displasia recomendamos hacer una endoscopia, tan pronto sea posible, con toma dirigida de biopsias en sitios sospechosos endoscópicamente y con ayuda de coloración de mucosa con azul de metileno para muestreo histológico detallado.

En pacientes llevados a endoscopia, cuando se encuentre anomalía que sugiera CGT o displasia, se deben tomar 7-10 biopsias, para asegurar material adecuado en muestreo histológico, ya que se ha visto que números menores se asocian con falsos negativos para diagnóstico de CG. Si se identifican lesiones visibles con displasia (úlceras o pólipos) ésta debe ser reseada.

Los pacientes con displasia leve o moderada requieren un seguimiento endoscópico estricto, después de su endoscopia confirmatoria de diagnóstico, con intervalos no mayores a seis meses, controlando los factores de riesgo asociados.

En caso de displasia severa recomendamos confirmar el diagnóstico en un control endoscópico, previa corrección de factores que contribuyan a su potencial carcinogénico o a confusión como son: infección por *H. pylori*, ingesta de drogas, como antiinflamatorios no esteroideos u otros irritantes de la mucosa gástrica. Si el diagnóstico histológico de biopsias tomadas en dicho control se confirma por el comité de patólogos expertos, se debe indicar resección quirúrgica (MAXIMO NIVEL DE EVIDENCIA III.3) (Recomendación Tipo C).

2.6.4. Gastrectomía parcial previa

Se recomienda un seguimiento endoscópico con biopsias de la zona anastomótica en pacientes con gastrectomía parcial previa de tipo Bilroth II realizada 15 o más años atrás y especialmente si tuvieron originalmente úlcera gástrica (MAXIMO NIVEL DE EVIDENCIA III.3) (Recomendación Grado C).

2.6.5. Pacientes con diagnóstico de anemia perniciosa

Estos pacientes deben tener una endoscopia de vías digestivas altas detallada, con biopsias de mucosa gástrica, una vez se les haga el diagnóstico de anemia perniciosa. No hay evidencia que

sugiera que los pacientes con anemia perniciosa en general requieran seguimiento endoscópico.

Si se detectan pólipos, estos deben ser resecados y analizados histopatológicamente (MAXIMO NIVEL DE EVIDENCIA III.3) (Recomendación Grado C).

3. Recomendaciones sobre Educación a la Población

Creemos que es necesario recomendar a la población general una dieta rica en frutas y verduras frescas, controlar excesos en la ingesta de sal y evitar la ingesta de nitratos como preservativos para alimentos. Para facilitar un cambio en estos hábitos alimentarios, es necesario promover la disponibilidad de alimentos naturales, ricos en vitaminas (MAXIMO NIVEL DE EVIDENCIA III.2) (Recomendación Grado B).

También consideramos que la mejoría en las condiciones higiénicas y de manejo de agua y alimentos pueden disminuir la posibilidad de infección por *H. pylori*, especialmente en poblaciones jóvenes, factor postulado como determinante en la carcinogénesis inducida por esta bacteria (MAXIMO NIVEL DE EVIDENCIA IV) (Recomendación Grado C).

4. Recomendaciones sobre Investigación y Revisión de la Guía

Se recomienda la implementación de un registro de Cáncer Gástrico Nacional, en pacientes del Instituto de Seguros Sociales, con el fin de identificar con claridad áreas más afectadas del país por este problema y poder mantener una vigilancia epidemiológica sobre el mismo.

En menores de 50 años recomendamos la realización de estudios que evalúen las estrategias de manejo del paciente con dolor epigástrico, tales como:

- Endoscopia desde su primera consulta o endoscopia sólo si persisten los síntomas luego de la terapia inicial con bloqueadores H₂ o antiácidos.
- Endoscopia desde su primera consulta para el grupo de edad de 30-45 años.
- Endoscopia como estudio inicial en pacientes con epigastralgia procedentes de zonas con mayor incidencia.

- Registro sistémico de los casos manejados según las recomendaciones anotadas, con seguimiento de los mismos pacientes, que permita evaluar y decidir los ajustes necesarios.
- Se esperan nuevos datos de estudios sobre displasia que den un mejor nivel de evidencia para decidir su manejo.
- Se deben buscar marcadores o realizar nuevos estudios con los marcadores actualmente conocidos en búsqueda de resultados que validen su empleo.
- Se esperan resultados de los trabajos del grupo del Dr. Pelayo Correa sobre Prevención Primaria del cáncer gástrico. (carotenos, vitaminas C y E).

BIBLIOGRAFÍA

TOMADA DE:

RUBIANO VINUEZA, Jaime; **MARIÑO RUGELES**, Gustavo; **KESTENBERG**, Abrahan; Tamizaje en Cáncer Digestivo. Guía de Práctica Clínica Basada en la Evidencia. Asociación

Colombiana de Facultades de Medicina - Instituto de Seguros Sociales. Santafé de Bogotá, 1997; 50 p.

ESPECIALIZACIÓN EN EDUCACIÓN MÉDICA

PRESENTACIÓN

El Instituto de Ciencias de la Salud (Medellín), la Universidad de la Sabana y la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina, han unido su experiencia educativa de muchos años para ofrecer la Especialización en Educación Médica, avalada por el Instituto Colombiano para el Fomento de la Educación Superior –ICFES–, según notificación número 53553 de 1997.

La Especialización en Educación Médica tiene como propósito formar educadores médicos, de manera coherente con los escenarios futuros, los nuevos enfoques educativos, los sistemas de autoevaluación, la aplicación de diversas estrategias de investigación y la utilización de sistemas multimediales que encausen el autoaprendizaje del alumno y su capacidad creativa.

DIRIGIDO A

Directivos y docentes de las Facultades de Medicina y Ciencias de la Salud que aspiren a mejorar sus desempeños como educadores y a funcionarios de los Ministerios y Secretarías de Educación y de Salud, interesados en las labores de educación médica.

PERFIL DEL EDUCADOR MÉDICO

Se aspira a que el educador mejore sus desempeños como planificador, tutor, comunicador, diseñador de ambientes de aprendizaje, productor de material educativo, experto en la utilización de sistemas multimediales y evaluador e investigador de procesos educativos.

TÍTULO QUE SE OTORGA

A quien cumpla los requisitos previstos se le otorgará el título de “Especialista en Educación Médica”, avalado por las Universidades del CES, la Sabana y ASCOFAME.

OBJETIVOS DEL PROGRAMA

- ◆ Analizar los escenarios futuros de la educación médica.
- ◆ Dirigir procesos de renovación curricular.
- ◆ Diseñar y desarrollar proyectos de investigación en educación médica.
- ◆ Aplicar metodologías de aprendizaje activo como enfoques pedagógicos en la educación médica.
- ◆ Desarrollar procesos de autoevaluación institucional y mecanismos de acreditación en las Facultades de Medicina.

- ◆ Aplicar nuevos enfoques de evaluación del aprendizaje.
- ◆ Utilizar los avances de los sistemas multimediales y de los sistemas de información.
- ◆ Aplicar estrategias de articulación docente asistencial en los nuevos escenarios de práctica.
- ◆ Aplicar procesos gerenciales apropiados para la educación médica.

METODOLOGÍA

La Especialización ofrece una metodología semipresencial con las siguientes estrategias:

- **Ocho (8) sesiones presenciales** durante año y medio, con cuatro días de duración cada una.
- **Proyecto de Investigación** en educación médica, desarrollado a lo largo de la especialización.
- **Material educativo** representado en módulos, textos y lecturas para el estudio continuo
- **Seminario Investigativo Permanente**
Cada participante tendrá la oportunidad de liderar en su respectiva Facultad un Seminario de la Especialización.
- **Talleres**
Se realizarán talleres y se plantearán métodos de manejo de sistemas multimediales, según los avances de la informática y los medios de comunicación.

INFORMES

Asociación Colombiana de Facultades de Medicina “ASCOFAME”

Calle 39 A No. 28-63
Teléfonos : 3685607 – 3680925 Fax: 2699584
www.ascofame.org.co
E-mail biblio@ascofame.org.co
Santafé de Bogotá

Instituto CES
Calle 10 A No.22-04
Teléfono: (094) 2683711 Fax : (094) 2666046
Medellín

Universidad de la Sabana
Carrera 62 No. 81-45 piso 5
Teléfonos: 6304886 – 6305019 Fax 6305224
Santafé de Bogotá

piroxicam/Pfizer
Feldene[®]

ZITROMAX^{*}
azitromicina/Pfizer

DIFLUCAN[®]
fluconazol

CARDURAN[®]
doxazosina

NORVAS^{*}
amlodipino-Pfizer

 **Zolof**^{*}
(sertralina-HCl/Pfizer)

UNASYN^{*}
TABLETAS & SUSPENSION
Sumamcina/Pfizer
amplicilina - sulbactam/Pfizer



SOMOS PARTE DE LA SOLUCION
Para mayor información consultar en la División Médica de Pfizer
Santafé de Bogotá Tel.: 7754200 A.A. 5641