

Revisión de la aplicación clínica de los colorantes en cromosendoscopia digestiva y su formulación magistral

R. Marín, M. V. Gil, M. M. Castellano¹, C. Álvarez, O. Belda²

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

¹*Servicio de Farmacia. Hospital Costa del Sol. Marbella, Málaga.*

²*Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla*

Resumen

Objetivo: El objetivo del presente trabajo es revisar la formulación magistral de los colorantes empleados y su efectividad clínica.

Método: Se realizó una búsqueda bibliográfica en *Medline*, *Cochrane Library* y *Micromedex*, utilizando el término cromosendoscopia y repitiendo la búsqueda con los colorantes localizados asociados al término endoscopia. Se revisaron también diversas monografías, revistas científicas y las citas de los trabajos seleccionados. Los trabajos recuperados se clasificaron en función de su metodología.

Resultados: Se localizaron 96 referencias, recuperándose el artículo original sólo en 57 de ellas correspondientes a 13 ensayos clínicos, 21 series de casos y 11 revisiones. Se encontraron referencias para 7 colorantes. Se describen las principales indicaciones, las evidencias de efectividad, la forma de administración y la fórmula magistral para cada uno de los colorantes.

Conclusiones: El número de trabajos es elevado aunque la accesibilidad a los mismos es limitada. La evidencia es escasa en conjunto aunque en determinados casos como el azul de metileno en esófago de Barrett, el lugol en la detección de carcinomas esofágicos y el indigo carmín en la diferenciación de pólipos hiperplásicos a nivel colónico es alta. La formulación magistral es bastante simple aunque está poco desarrollada.

Palabras clave: Cromosendoscopia. Endoscopia digestiva (MeSH). Colorante (MeSH). Formulación magistral (MeSH).

Summary

Objective: To review the drug compounding of dyes employed in chromosendoscopy, and their clinical effectiveness.

Method: A literature search in *Medline*, *Cochrane Library*, and *Micromedex* was carried out with the term chromosendoscopy as a keyword, and the search was then repeated for each dye found in association with the term endoscopy. A number of monographs, scientific journals, and references quoted in selected papers were also reviewed. Papers collected were then classified according to their methodology.

Results: Ninety-six references were found, their original article being recovered for only 57 of these – 13 clinical trials, 21 case series, and 11 reviews. References were found for 7 dyes. Main indications, evidence of effectiveness, administration route, and drug formulation are described for each dye.

Conclusions: The number of papers involved is high, but their accessibility is limited. Evidence is overall scarce, but high in cases such as methylene blue for Barrett's esophagus, lugol in the detection of esophageal carcinoma, and indigo carmine for colonic hyperplastic polyp differentiation. Drug compounding is rather simple, but scarcely developed.

Key words: Chromosendoscopy. Gastrointestinal endoscopy (MeSH). Dye (MeSH). Drug compounding (MeSH).

Marín R, Gil MV, Castellano MM, Álvarez C, Belda O. Revisión de la aplicación clínica de los colorantes en cromosendoscopia digestiva y su formulación magistral. *Farm Hosp* 2006; 30: 112-119.

Recibido: 13-12-2005

Aceptado: 13-03-2006

Correspondencia: Roberto Marín Gil. Servicio de Farmacia. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Avda. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla. e-mail: romagil79@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Se conoce como cromosendoscopia al conjunto de técnicas de tinción de la superficie mucosa del tracto gastrointestinal a través de procedimientos endoscópicos que permiten visualizar de forma más evidente algunos detalles, realzar o delimitar lesiones ya detectadas y, en último término, facilitar el diagnóstico de lesiones que pasan inadvertidas con las técnicas convencionales¹.

La tinción del tracto gastrointestinal ha recibido poca atención por parte de los investigadores occidentales a pesar de su amplio uso en otras partes del mundo. Sin embargo, el interés por esta técnica ha crecido mucho en los últimos años gracias a que son técnicas sencillas, baratas, rápidas y prácticamente exentas de efectos adversos. Además, nuevas aplicaciones de la cromosendoscopia en el diagnóstico y seguimiento de varias patologías podrían incrementar su utilidad en la práctica endoscópica rutinaria.

Los colorantes se clasifican en base a su interacción con la mucosa gastrointestinal:

1. *De absorción* (vitales): penetran en la célula por medio de difusión o absorción a través de la membrana celular. Azul de metileno, azul de toluidina y lugol.

2. *Reactivos*: interaccionan con determinadas sustancias en la célula produciendo cambios de color característicos. Rojo congo y rojo fenol.

3. *De contraste*: no son absorbibles, se depositan entre las elevaciones y depresiones de la mucosa produciendo un realce de su topografía. Índigo carmín.

4. *De tatuaje*: Se inyectan a nivel de la submucosa proporcionando una marca permanente. Tinta china.

Se han publicado diversas revisiones sobre el tema^{2,3}, con énfasis en las técnicas endoscópicas y sus resultados en la práctica clínica pero tratan sólo de forma tangencial la formulación de los diferentes colorantes y sus características galénicas.

El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión de las formulaciones galénicas de los colorantes con utilidad endoscópica y su utilidad clínica.

MÉTODO

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos *Medline*, *Cochrane Library Plus* y *Micromedex* a

través del término cromosendoscopia. Posteriormente se repitió la búsqueda con los nombres de los diferentes colorantes hallados en la primera búsqueda y asociados al término endoscopia sin introducir límites. Se consultaron también diversas monografías^{4,6} y revistas científicas sobre el tema. Se revisaron manualmente las citas de los trabajos seleccionados.

Los trabajos recuperados se clasificaron según su metodología. Para la evaluación de la utilidad se tuvieron en cuenta los ensayos clínicos y las series de casos, mientras que para la descripción de las fórmulas magistrales y características de los colorantes se tuvieron en cuenta todos los artículos independientemente de su metodología.

RESULTADOS

En las primeras búsquedas se localizaron un total de 96 referencias, dentro de las cuales se encontraron 24 ensayos clínicos comparativos, 48 estudios de casos y series de casos y 24 artículos de revisión. Se pudo recuperar el artículo original en 57 de ellos, accediendo al resto en forma de *abstract*. Se encontró también un número considerable de artículos no accesibles o sólo disponibles en lenguas poco comunes que fueron descartados. Para la redacción final del trabajo sólo se consideraron 45 artículos. De ellos, 13 fueron ensayos clínicos, 21 casos o series de casos y 11 revisiones.

Sólo se encontraron referencias para 7 sustancias diferentes. En la Tabla I se enumeran con alusión a sus indicaciones clínicas o las patologías en las que se utilizan. Se considera una tinción positiva, dentro de los colorantes de absorción, cuando la coloración se mantiene tras realizar un proceso de lavado posterior a su aplicación y una tinción negativa cuando esta coloración desaparece al realizar el lavado (la zona de tinción

Tabla I. Aplicaciones clínicas de los principales colorantes en cromosendoscopia

Colorante	Coloración	Indicaciones evaluadas	Tinción
Azul de metileno	Azul	Esófago de Barrett Metaplasia intestinal en estómago Metaplasia gástrica en duodeno	Positiva Positiva Negativa
Azul de toluidina	Azul	Carcinoma esofágico de células escamosas	Positiva
Índigo carmín	Azul-violeta (índigo)	Pólipos hiperplásicos/adenomatosos Visualización de pequeñas lesiones mucosas Esófago de Barrett	Produce sensación de relieve
Lugol	Marrón oscuro	Carcinoma esofágico de células escamosas	Negativa
Rojo congo	Vira de rojo a negro a pH < 3	Esófago de Barrett residual Detección de epitelio secretor de ácido	Negativa
Rojo fenol	Vira de amarillo a rojo a pH básico	Detección de <i>Helicobacter pylori</i> en la mucosa gástrica	Color rojo en las zonas infectadas
Tinta china	Negro	Polipectomías de colon	Marca negra indeleble

negativa se diferencia al presentarse sobre un fondo coloreado).

En la Tabla II se describen, para cada uno de los colorantes, la composición y condiciones de conservación de las distintas formulaciones magistrales halladas en la literatura. Dado que la mayoría de ellas son formulaciones tecnológicamente muy simples, el *modus operandi* sólo se indica en aquellos casos en que exista alguna particularidad especial. Se indica, así mismo, el volumen aproximado de colorante utilizado en cada sesión de endoscopia con el objeto de orientar sobre la cantidad total de formulación magistral a elaborar, teniendo en cuenta la mayor o menor estabilidad.

En cuanto a la disponibilidad de los colorantes, todos puede adquirirse como materia prima. Algunos colorantes (tinta china, rojo fenol o lugol) incluso se encuentran comercializados como soluciones listas para su uso. Este hecho cobra especial interés en el caso de la tinta china (comercializada por Laboratorios Bohm S.A. o Sistemas Técnicos de Endoscopias S.A.) por los problemas de esterilización que presenta la suspensión.

Seguidamente se describen más extensamente los datos disponibles sobre la efectividad clínica y la forma de administración de cada uno de los colorantes.

Tabla II. Descripción de la formulación magistral de los principales colorantes en cromoendoscopia

Colorante	Fórmulas	Volumen medio	Conservación
Azul de metileno ⁷	<i>Solución acuosa 0,5%:</i> Azul de metileno 0,5 g Agua destilada c.s.p. 100ml	10 ml	<i>Condiciones:</i> Temperatura ambiente En recipientes herméticamente cerrados <i>Caducidad:</i> 3 meses
Azul de toluidina ^{7,8}	<i>Solución acuosa al 1%^A:</i> Azul de toluidina 1 g Agua destilada c.s.p. 100 ml <i>Solución al 1% con acético:</i> Azul de toluidina 1 g Ácido acético 10 ml Alcohol etílico 4,2 ml Agua destilada 86 ml	5-10 ml	<i>Condiciones:</i> Temperatura ambiente Protegida de la luz En recipientes herméticamente cerrados <i>Caducidad:</i> 15 días
Índigo carmín ⁷	<i>Solución 0,4% inyectable:</i> Carmín de índigo puro 0,4 g Cloruro sódico 0,8 g Agua destilada c.s.p. 100 ml <i>Solución técnica PDS 0,035%:</i> Carmín índigo 0,4% 15 ml Dimetilpolisiloxano 2% 5 ml Agua destilada 150 ml	10 ml 150 ml	<i>Condiciones:</i> Temperatura ambiente Protegida de la luz En recipientes herméticamente cerrados Esterilización del inyectable por calor húmedo
Lugol	<i>Solución de lugol 2%^B:</i> Yodo 2 g Yoduro potásico 4 g Agua destilada c.s.p. 100 ml	10-50 ml	<i>Condiciones:</i> Temperatura ambiente Protegida de la luz Envases de vidrio topacio <i>Caducidad:</i> 6 meses
Rojo congo ⁷	<i>Solución acuosa 0,3%:</i> Rojo congo 0,3 g Agua destilada c.s.p. 100 ml	180 ml	<i>Condiciones:</i> Envases bien cerrados <i>Caducidad:</i> 6 meses (fórmula comercial)
Rojo fenol ⁹	<i>Solución acuosa 0,1%:</i> Rojo fenol 0,1 g Urea 5 g Agua destilada c.s.p. 100 ml	2-10 ml	<i>Condiciones:</i> Refrigerar a 4-8 °C <i>Caducidad:</i> 14 días
Tinta china ^{7,10}	<i>Solución acuosa 10%:</i> Tinta china 10 ml Agua p. Inyectables c.s.p. 100 ml	2-5 ml	<i>Condiciones:</i> Temperatura ambiente Realizar filtración esterilizante <i>Caducidad:</i> 3 meses

^ALa fórmula tópica sería igual pero sin añadir el cloruro sódico.

^BMezclar yodo y yoduro potásico bien pulverizados y disolver en el agua destilada.

Azul de metileno

Utilidad en endoscopia: colorante vital captado por las células absorbentes del epitelio intestinal. Su principal utilidad en los últimos años se encuentra en el diagnóstico y seguimiento del esófago de Barrett¹¹⁻¹³. El esófago de Barrett es un proceso preneoplásico precursor de la displasia y el adenocarcinoma esofágico que se caracteriza por la presencia de epitelio columnar especializado (metaplasia intestinal) a nivel del esófago que absorberá el colorante dando una tinción positiva a diferencia de la mucosa esofágica normal.

Presenta una gran exactitud (> 95%)¹¹ en la detección de metaplasia intestinal y disminuye el número de biopsias necesarias para el diagnóstico respecto a los métodos convencionales¹⁴⁻¹⁶, la relevancia clínica de este último punto está en entredicho y existen estudios en los que no se demuestra su superioridad^{17,18}.

También facilita la identificación de zonas con displasia que presentan un patrón de tinción heterogéneo y nos permite la detección de otros epitelios ectópicos de absorción como es el caso de la metaplasia intestinal a nivel gástrico o de la metaplasia gástrica a nivel duodenal¹⁹.

Evidencias de efectividad: en un estudio prospectivo cruzado llevado a cabo en 975 pacientes que comparaba cromoscopy (azul de metileno) con la endoscopia convencional (biopsia aleatorizada de cuatro cuadrantes), la cromoscopy fue superior en la detección del esófago de Barrett (3,5 vs. 1,6%; $p < 0,001$)⁵. El número de biopsias necesarias fue mucho mayor con la técnica convencional que con el azul de metileno (3.900 vs. 130).

En la identificación de displasia existen resultados dispares, así en un estudio aleatorizado, prospectivo y cruzado realizado sobre 47 pacientes con esófago de Barrett establecido en el que se comparaba la biopsia dirigida por azul de metileno con la biopsia convencional, la frecuencia relativa de displasia fue del 20 y el 18% respectivamente ($p = 0,65$)¹³. Mientras que en otro estudio con el mismo diseño realizado sobre 43 pacientes la técnica con azul de metileno sí mejoró significativamente la detección de displasia o cáncer (12 vs. 6%; $p = 0,004$)¹⁴.

Forma de administración: se puede aplicar directamente sobre la mucosa, pulverizando una solución del colorante a través de un catéter (técnica habitual) aunque también se han utilizado enemas²⁰ y cápsulas que contengan el colorante. Se recomienda realizar un lavado previo con acetilcisteína para eliminar la capa de *mucus* y facilitar la absorción del colorante.

Azul de toluidina

Utilidad en endoscopia: colorante metacromático con gran afinidad por los ácidos nucleicos; esta característica lo hace útil para delimitar zonas con displasia o cáncer que presentan cantidades mucho mayores de ADN y ARN que los tejidos normales debido a su gran actividad mitótica. Es utilizado fundamentalmente como prueba de cribaje

inicial en la detección de carcinomas (en estadios tempranos) o displasias a nivel orofaríngeo en pacientes de alto riesgo²¹ que deberá ser siempre confirmada por biopsia. Presenta una elevada sensibilidad pero una especificidad variable que limita su uso en clínica por la elevada tasa de falsos positivos (en torno al 7%)²² que origina, ya que las zonas con inflamación, erosión o ulceración también retienen el colorante. También es empleado, en menor medida, para el diagnóstico²³ del cáncer esofágico y la determinación de su invasividad²⁴ (tinción doble con azul de toluidina y lugol). En la práctica clínica parece que ha sido sobrepasado por la solución de lugol.

Evidencias de efectividad: hay una revisión sistemática recogida en la base de datos Cochrane²⁵ en la que se analizaron los ensayos clínicos que hacían referencia a diferentes estrategias de cribado del cáncer orofaríngeo y en la que se concluye que ninguna de las técnicas analizadas (incluyendo el azul de toluidina) presenta una evidencia suficiente como para ser incorporada a la práctica rutinaria. Sin embargo, recientemente se ha publicado un estudio²⁶ en el que se monitorizaba a 100 pacientes con lesiones orales premalignas y alto riesgo de progresión en el que un resultado positivo con el test de azul de toluidina se asociaba a un riesgo 6 veces superior de que dichas lesiones progresaran a cáncer ($p < 0,0008$).

Forma de administración: solución al 1% (algunos autores prefieren la solución al 2% porque produce una tinción más intensa y facilita la identificación de las lesiones). Aplicado directamente sobre las lesiones, como enjuague bucal o pulverizado sobre la mucosa esofágica. Se utiliza también durante el procedimiento una solución de ácido acético al 1% para eliminar los restos de saliva y el exceso de colorante que podrían producir un falso positivo.

Solución de lugol

Utilidad en endoscopia: el lugol tiñe el glucógeno contenido en las células escamosas no queratinizadas del esófago. Las alteraciones de la mucosa como la inflamación, la displasia y el carcinoma presentan un menor contenido de glucógeno y dan lugar a zonas no coloreadas. La tinción con lugol permite la identificación del carcinoma epidermoide temprano de esófago; numerosos estudios demuestran su utilidad en esta indicación especialmente en pacientes con cáncer de cabeza y cuello^{27,28}, cáncer no esofágico²⁹ o en alcohólicos³⁰. También es utilizado en la detección de islotes residuales de metaplasia intestinal tras la terapia ablativa del esófago de Barrett, aunque este aspecto no ha sido estudiado formalmente. Como en el caso del azul de toluidina, su especificidad³¹ se ve limitada por la tinción de zonas de inflamación, dando lugar a falsos positivos. Esto hace que, más que como técnica diagnóstica *per se*, se utilice en ocasiones para delimitar las zonas alteradas y observar su evolución³².

Evidencias de efectividad: en un estudio comparativo llevado a cabo en 389 pacientes con cáncer de cabeza y cuello²⁷, que se dividieron en cuatro grupos en función del resultado de la endoscopia con lugol, se analizaron los posibles factores de riesgo para el desarrollo de cáncer esofágico secundario. Tras realizar un análisis multivariante de los resultados se obtuvieron 2 factores de riesgo independientes: el alcoholismo (*odds ratio* = 3,3; $p < 0,02$) y la presencia de múltiples lesiones irregulares (*lugol voiding lesions*) con tinción negativa al lugol (*odds ratio* = 21,4; $p < 0,001$).

En otro estudio prospectivo observacional llevado a cabo en 326 pacientes de la mismas características²⁸, la cromoscopy con lugol se mostraba similar a la endoscopia convencional en la detección de cáncer esofágico secundario, pero superior a la hora de detectar las neoplasias intraepiteliales (100 vs. 55%).

Forma de administración: se utilizan soluciones de lugol de varias concentraciones que se aplican en forma de aerosol sobre la mucosa esofágica.

Índigo carmín

Utilidad en endoscopia: colorante de contraste que nos permite visualizar con detalle el epitelio intestinal, especialmente cuando se utiliza con endoscopios de magnificación o de alta resolución. Permite detectar lesiones diminutas, planas o deprimidas que no son visibles con la endoscopia convencional³³, siendo preferible la técnica pancolónica a la técnica dirigida³⁴ y la combinación con endoscopia de magnificación a la cromoscopy simple³⁵. Se emplea principalmente a nivel de colon para diferenciar los pólipos hiperplásicos, con una superficie similar a la mucosa normal, de los pólipos adenomatosos compuestos por distintos surcos o pliegues que son realzados por el colorante^{36,37} representando una prueba a tener en cuenta para el cribaje rutinario del cáncer colorrectal. Recientemente se ha publicado un estudio sobre su utilidad para detectar tejido neoplásico residual tras la resección endoscópica de mucosa³⁸. También nos permite el estudio de la aparición de displasia en pacientes de colitis ulcerosa y la detección de diversas lesiones a nivel duodenal³⁹.

Evidencias de efectividad: es probablemente la técnica cromoscopy que cuenta con una evidencia más amplia y de mayor calidad. En un estudio prospectivo llevado a cabo en 1.850 pacientes, la cromoscopy de colon con índigo carmín⁴⁰ (utilizando endoscopia de magnificación) mostró una elevada sensibilidad y especificidad en la diferenciación de lesiones neoplásicas/no neoplásicas (98 y 92% respectivamente). La sensibilidad disminuyó notablemente a la hora de diferenciar las lesiones invasivas de las no invasivas (50%).

En un ensayo clínico en el que se analizaban 1.500 pólipos⁴¹, se comparó la colonoscopia ordinaria con la cromoscopy con índigo carmín (técnica PDS) en la diferenciación de pólipos hiperplásicos y pólipos adenomato-

sos. Ambas técnicas presentaron una especificidad similar pero la sensibilidad en la diferenciación de los pólipos fue significativamente superior para la cromoscopy (97,9 vs. 73,4; $p < 0,0001$).

Para la detección de displasia en pacientes de colitis ulcerosa, un estudio comparó la biopsia aleatorizada con la biopsia dirigida mediante cromoscopy (tinción pancolónica con carmín de índigo) en 100 pacientes⁴². La técnica aleatorizada requirió un número elevado de biopsias respecto a la técnica dirigida (2.904 vs. 157) y fue menos efectiva en la detección de displasia (0 vs. 9 pacientes; $p = 0,02$).

Forma de administración: se han utilizado varias técnicas para la administración del índigo carmín. La más utilizada es la solución acuosa aplicada en forma de aerosol sobre la superficie gastrointestinal. También se han utilizado cápsulas⁴³ y soluciones electrolíticas de lavado (polietilenglicol) que contenían el colorante administradas vía oral. Por último, para la detección del cáncer gástrico, se han elaborado formulaciones inyectables (administradas a través de la arteria celiaca).

Se ha desarrollado una técnica llamada PDS (*pressure dye-spray*), en la que se utiliza una concentración menor de índigo carmín que resulta efectiva⁴¹.

Tinta china

Utilidad en endoscopia: es un colorante de inyección submucosa (tatuaje) que se emplea tras polipectomías de colon para dejar una marca indeleble del lugar donde se realizó la extirpación, que será fácilmente reconocida en controles o intervenciones quirúrgicas posteriores⁴⁴. También se utiliza en el esófago de Barrett para marcar el límite entre el epitelio metaplásico y la mucosa esofágica normal⁴⁵, esto facilita el seguimiento posterior de la evolución de la enfermedad.

Evidencias de efectividad: se realizó un estudio prospectivo⁴⁶ sobre la seguridad de la tinta china en 55 pacientes a los que se realizó un tatuaje a nivel de colon, comprobándose hasta 10 años después que la marca permanecía perfectamente identificable sin producir efectos adversos graves.

Forma de administración: solución acuosa. Se utiliza el mínimo volumen posible para realizar el tatuaje. Inyección submucosa del colorante en la zona a marcar.

Rojo congo

Utilidad en endoscopia: es un indicador de pH que vira de rojo a negro en condiciones ácidas ($pH < 3$). Se utiliza para la localización de epitelio secretor de ácido en focos ectópicos, en el diagnóstico de la gastritis atrófica a nivel fúndico (zona secretora de ácido) y para la detección de vaguectomías incompletas^{47,48}. La vaguectomía tiene por objeto inhibir la estimulación vagal de la secreción ácida del estómago y es necesario determinar la

extensión de la inervación nerviosa que queda entre las ramas del vago y las células parietales tras realizarla. Para ello se aplica sobre la mucosa gástrica rojo congo antes y después de la operación, previa estimulación de la secreción ácida mediante la administración subcutánea de pentagastrina.

Evidencias de efectividad: en un estudio prospectivo⁴⁹ realizado sobre 124 pacientes se comparó la eficacia para el diagnóstico de la gastritis crónica atrófica (a nivel fúndico) de la gastroscopia convencional y un test de rojo congo modificado, obteniéndose con la técnica de rojo congo mejores resultados tanto de sensibilidad (100 vs. 25%) como de valor predictivo positivo.

Para evaluar su eficacia respecto a otras técnicas utilizadas en la determinación del riesgo de úlcera recurrente en pacientes sometidos a vagotomía se realizó un estudio en 39 pacientes vagotomizados⁵⁰ entre 5 y 12 años antes. El test con rojo congo mostró la máxima sensibilidad (95 vs. 54-83% en el resto de técnicas) por lo que puede representar el primer escalón en la estimación del riesgo de úlcera recurrente, mientras que las otras técnicas (secreción ácida basal, determinación de pepsinógeno sérico, test de insulina) al presentar una mayor especificidad (81, 92 y 78% respectivamente) pueden reservarse para la confirmación de resultados positivos en el test del rojo congo (53% de especificidad).

Forma de administración: solución acuosa de rojo congo con la que se realiza un lavado de la mucosa gástrica. Previamente se aplica una solución de bicarbonato al 0,5% que alcaliniza el medio y neutraliza los restos de ácido.

Rojo fenol

Utilidad en endoscopia: es también un indicador de pH que vira de amarillo a rojo a pH alcalino. Una prometedora utilidad clínica del rojo fenol es la detección endoscópica de la infección por *H. pylori* en el estómago⁵¹, al menos como técnica complementaria a las ya existentes. La ureasa bacteriana produce la hidrólisis de la urea a amoníaco y dióxido de carbono, lo que provocaría un aumento del pH y el viraje del indicador a rojo en las zonas de infección.

Evidencias de efectividad: un estudio reciente, llevado a cabo en 82 pacientes gastrectomizados por cáncer gástrico⁵², valoró la capacidad del test de rojo fenol (solución de rojo fenol y urea) para detectar la presencia de *H. pylori*. Se realizaba una prueba inmunohistoquímica posterior en todos los casos (tanto en las tinciones positivas como negativas) para confirmar la colonización. La detección de *H. pylori* fue significativamente más frecuente en las muestras con tinción positiva ($p < 0,0001$) que en las negativas tras confirmar mediante inmunohistoquímica. Los valores de especificidad, sensibilidad, valor predictivo positivo y negativo fueron respectivamente 100, 74,3, 100, 72,7%.

Forma de administración: solución de rojo fenol y urea que se aplica en forma de aerosol sobre la mucosa gástrica.

DISCUSIÓN

El número de trabajos encontrado es abundante, al igual que en anteriores revisiones consultadas. Sin embargo, en la práctica, su número se reduce a la mitad por tratarse de trabajos publicados en revistas de ámbito local y geográficamente muy disperso y en idiomas no accesibles al investigador medio.

Por otro lado, la fuerza de la evidencia que proporcionan los trabajos finalmente consultados para adoptar un determinado uso en la práctica clínica es escasa en su conjunto aunque para determinados colorantes y situaciones clínicas la evidencia es alta.

La evidencia es escasa en el conjunto porque, en primer lugar, la mayor parte de los trabajos son revisiones literarias y estudios descriptivos o series de casos con bajo número de pacientes. En segundo lugar, porque los 13 ensayos comparativos identificados, en general, no son de alta calidad destacando la ausencia de ciego, la no comunicación del método de aleatorización y otros factores. La ausencia de ciego se debe fundamentalmente a que son métodos colorimétricos y es difícil establecer un grupo control en el que se utilice una sustancia que produzca un efecto similar; esto se resuelve en parte remitiendo las biopsias de forma enmascarada al patólogo que las analizará posteriormente.

Sin embargo, en determinadas situaciones clínicas, como por ejemplo el uso de rojo fenol en la detección de *Helicobacter pylori*, o el uso de índigo carmín en la identificación de lesiones neoplásica o preneoplásicas de colon, los estudios realizados son de una gran calidad y permiten demostrar la utilidad del colorante. En ambos casos alcanzan valores de sensibilidad y especificidad cercanos al 100%.

Destacan tres colorantes, por aglutinar la gran mayoría de los ensayos clínicos publicados, el lugol, el azul de metileno y el carmín de índigo, ya que son utilizados en patologías de elevada prevalencia y han mostrado resultados positivos en los estudios preliminares. En estos colorantes existe una tendencia creciente a realizar ensayos comparativos con las técnicas convencionales e incluso con otros colorantes que pueden poner de manifiesto el verdadero valor de estas técnicas en la práctica diaria.

Con los estudios publicados hasta ahora, parece que la mayor evidencia (aun sin haber analizados los ensayos mediante escalas validadas como Jadad o Consort) se acumula en el uso de la cromosendoscopia en el diagnóstico y seguimiento del esófago de Barrett, en la detección de carcinomas esofágicos en pacientes de alto riesgo y en la detección o estudio de diferentes lesiones rectocólicas.

En otras situaciones clínicas, como se expuso ampliamente en la sección de resultados, la efectividad de un determinado colorante puede resultar controvertida, debido probablemente al empleo de técnicas y materiales diferentes, y a la variabilidad detectada en función de la experiencia y entrenamiento del endoscopista que las lleva a cabo⁵³.

La formulación de los colorantes empleados es sencilla y prácticamente exenta de coste, por lo que puede realizarse en cualquier servicio de farmacia hospitalaria. La mayoría de ellos se realizan en solución acuosa de fácil disolución y no contienen excipientes sofisticados ni *modus operandi* que requieran tecnología especial.

El hecho de que la mayoría no necesite esterilidad aumenta la simplicidad de su elaboración y control, ya que no será necesario el uso de condiciones asépticas ni la realización de ensayos de esterilidad posteriores. Las soluciones de colorante presentan una estabilidad y periodo de validez aceptable que nos permite que puedan ser almacenadas, listas para su uso, en casi todos los casos. Las caducidades de las fórmulas descritas son sólo orientativas en algunos casos por no disponerse de estudios validados. Al ser colorantes, la estabilidad se podría medir por medios colorimétricos empleando un espectrofotómetro UV-visible, siempre que los productos de degradación no absorban en el mismo rango de longitud de onda.

En cuanto al inyectable de tinta china, en la bibliografía se recomiendan diferentes métodos de esterilización, fundamentalmente el autoclave, sin embargo la esterilización de una suspensión coloidal por calor húmedo puede no ser recomendable ya que es dudoso que el sólido con-

taminado se esterilice utilizando este método y el calentamiento de la suspensión puede aumentar la solubilidad del sólido suspendido que al volver a temperatura ambiente puede recrystalizar formando partículas de diferente tamaño⁵.

La principal aportación de este trabajo sería la sistematización de todas las formulaciones magistrales descritas en la literatura en una sola publicación. Pensamos que esto puede ser de gran ayuda para aquellos servicios de farmacia de hospitales con endoscopistas de alto nivel. La principal limitación sería la alta tasa de trabajos no recuperados entre los cuales podrían existir descripciones de fórmulas magistrales que se hubieran omitido. La redacción de estos trabajos en lenguas eslavas u orientales hace prácticamente insalvable esta limitación.

Nuevas líneas de investigación, como la utilización de estos colorantes en la colitis ulcerosa o en la detección de cáncer gástrico⁵⁴, además del afianzamiento del lugol, azul de metileno y carmín índigo al compararlos con las técnicas convencionales en estudios más amplios y de mayor calidad metodológica, parece que representan el futuro más inmediato de estas técnicas.

Igualmente, en lo que a la formulación magistral se refiere, serían necesarios trabajos bien diseñados de evaluación de la estabilidad de las formulaciones a más largo plazo para permitir que la unidad de farmacotecnia preparara lotes para periodos más amplios sin ser necesaria la preparación casi extemporánea de algunos de ellos. También sería deseable la investigación galénica de nuevas formulaciones que permitieran avances en la utilidad práctica de la cromosendoscopia.

Bibliografía

- Fennerty MB. Tissue staining. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1994; 4: 297-311.
- Canto MI. Staining in gastrointestinal endoscopy: the basics. *Endoscopy* 1999; 31: 479-86.
- Jung M, Kiesslich R. Chromoendoscopy and intravital staining techniques. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 1999; 13: 11-9.
- Rodrigo L, editor. Actualización terapéutica de las enfermedades digestivas. Barcelona: Acción Médica; 2002.
- Salvatore Turco, MS. Sterile dosage forms. 4th Edition. Philadelphia: Lea & Febiger; 1994.
- Bonal J, Domínguez-Gil A, Gamundi MC, Napal V, Valverde E. Farmacia Hospitalaria 3^a ed. Madrid: Doyma; 2002.
- Acosta MM, Boyce HW. Chromoendoscopy. Where is it useful? *J Clin Gastroenterol* 1998; 27: 13-20.
- Portugal LG, Wilson KM, Biddinger PW, Gluckman JL. The role of toluidine blue in assessing margin status after resection of squamous cell carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122: 517-9.
- Quintana E, Schosinsky K, Arias M, Davidovich H. Comparative study of urease tests for *Helicobacter pylori* detection in gastric biopsies. *Rev Biomed* 1999; 10: 145-51.
- Pérez M, Magraner J, Ferrando J, Fernández MJ, Fuentes MD. Inyectables para tatuaje: ampollas de tinta china. Comunicación XL Congreso de la SEFH. Toledo 1995.
- Canto MI, Setrakian S, Petras RE, Blades E, Chak A, Sivak MV Jr. Methylene blue selectively stains intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 1-7.
- Kouklakis GS, Kountouras J, Dokas SM, Molyvas EJ, Vourvoulakis GP, Minopoulos GI. Methylene blue chromoendoscopy for the detection of Barrett's esophagus in a Greek cohort. *Endoscopy* 2003; 35: 383-7.
- Kiesslich R, Hahn M, Herrmann G, Jung M. Screening for specialized columnar epithelium with methylene blue: chromoendoscopy in patients with Barrett's esophagus and a normal control group. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 47-52.
- Canto MI, Setrakian S, Willis J, Chak A, Petras R, Powe NR, et al. Methylene blue-directed biopsies improve detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 560-8.
- Ragunath K, Krasner N, Raman VS, Haqqani MT, Cheung WY. A randomized, prospective cross-ver trial comparing methylene blue-directed biopsy and conventional random biopsy for detecting intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2003; 35: 998-1003.
- Sharma P, Topalovski M, Mayo MS, Weston AP. Methylene blue chromoendoscopy for detection of short-segment Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 289-93.
- Wo JM, Ray MB, Mayfield-Stokes S, Al-Sabbagh G, Gebrail F, Slone SP, et al. Comparison of methylene blue-directed biopsies and conventional biopsies in the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus: a preliminary study. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 294-301.

18. Egger K, Werner M, Meining A, Ott R, Allescher HD, Hofler H. Biopsy surveillance is still necessary in patients with Barrett's esophagus despite new endoscopic imaging techniques. *Gut* 2003; 52: 18-23.
19. Fennerty MB, Sampliner RE, McGee DL, Hixson LJ, Garewal HS. Intestinal metaplasia of the stomach: identification by a selective mucosal staining technique. *Gastrointest Endosc* 1992; 38 : 696-8.
20. Carroll RE. Colon preparation for magnification endoscopy: a rapid novel approach. *Endoscopy* 2004; 36: 609-11.
21. Seitz JF, Monges G, Navarro P, Giovannini M, Gauthier A. Endoscopic detection of dysplasia and subclinical cancer of the esophagus. Results of a prospective study using toluidine blue vital staining in 100 patients with alcoholism and smoking. *Gastroenterol Clin Biol* 1990; 14: 15-21.
22. Mashberg A. Reevaluation of toluidine blue application as a diagnostic adjunct in the detection of asymptomatic oral squamous carcinoma: a continuing prospective study of oral cancer III. *Cancer* 1980; 46: 758-63.
23. Hix WR, Wilson WR. Toluidine blue staining of the esophagus. A useful adjunct in the panendoscopic evaluation of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 113: 864-5.
24. Takeo Y, Yoshida T, Shigemitsu T, Yanai H, Hayashi N, Okita K. Endoscopic mucosal resection for early esophageal cancer and esophageal dysplasia. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 453-7.
25. Kujan O, Glenny AM, Duxbury J, Thakker N, Sloan P. Evaluation of screening strategies for improving oral cancer mortality: a Cochrane systematic review. *J Dent Educ* 2005; 69: 255-65.
26. Zhang L, Williams M, Poh CF, Laronde D, Epstein JB, Durham S, et al. Toluidine blue staining identifies high-risk primary oral premalignant lesions with poor outcome. *Cancer Res* 2005; 65: 8017-21.
27. Muto M, Hironaka S, Nakane M, Boku N, Ohtsu A, Yoshida S. Association of multiple Lugol-voiding lesions with synchronous and metachronous esophageal squamous cell carcinoma in patients with head and neck cancer. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 517-21.
28. Hashimoto CL, Iriya K, Baba ER, Navarro-Rodríguez T, Zerbini MC, Eisig JN, et al. Lugol's dye spray chromoendoscopy establishes early diagnosis of esophageal cancer in patients with primary head and neck cancer. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 275-82.
29. Shimizu Y, Tukagoshi H, Fujita M, Hosokawa M, Kato M, Asaka M. Endoscopic screening for early esophageal cancer by iodine staining in patients with other current or prior primary cancers. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 1-5.
30. Yokoyama A, Ohmori T, Makuuchi H, Maruyama K, Okuyama K, Takahashi H, et al. Successful screening for early esophageal cancer in alcoholics using endoscopy and mucosa iodine staining. *Cancer* 1995; 76: 928-34.
31. Freitag CP, Barros SG, Krueel CD, Putten AC, Dietz J, Gruber AC, et al. Esophageal dysplasias are detected by endoscopy with Lugol in patients at risk for squamous cell carcinoma in southern Brazil. *Dis Esophagus* 1999; 12: 191-5.
32. Meyer V, Burtin P, Bour B, Blanchi A, Cales P, Oberti F, et al. Endoscopic detection of early esophageal cancer in a high-risk population: does Lugol staining improve videoendoscopy? *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 480-4.
33. Kiesslich R, von Bergh M, Hahn M, Hermann G, Jung M. Chromoendoscopy with indigocarmine improves the detection of adenomatous and nonadenomatous lesions in the colon. *Endoscopy* 2001; 33: 1001-6.
34. Hurlstone DP, Cross SS, Slater R, Sanders DS, Brown S. Detecting diminutive colorectal lesions at colonoscopy: a randomised controlled trial of pan-colonic versus targeted chromoscopy. *Gut* 2004; 53: 376-80.
35. Fu KI, Sano Y, Kato S, Fujii T, Nagashima F, Yoshino T, et al. Chromoendoscopy using indigo carmine dye spraying with magnifying observation is the most reliable method for differential diagnosis between non-neoplastic and neoplastic colorectal lesions: a prospective study. *Endoscopy* 2004; 36: 1089-93.
36. Eisen GM, Kim CY, Fleischer DE, Kozarek RA, Carr-Locke DL, Li TC, et al. High-resolution chromoendoscopy for classifying colonic polyps: a multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 687-94.
37. Axelrad AM, Fleischer DE, Geller AJ, Nguyen CC, Lewis JH, Al-Kawas FH, et al. High-resolution chromoendoscopy for the diagnosis of diminutive colon polyps: implications for colon cancer screening. *Gastroenterology* 1996; 110: 1253-8.
38. Hurlstone DP, Cross SS, Brown S, Sanders DS, Lobo AJ. A prospective evaluation of high-magnification chromoscopic colonoscopy in predicting completeness of EMR. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 642-50.
39. Kiesslich R, Mergener K, Naumann C, Hahn M, Jung M, Koehler HH, et al. Value of chromoendoscopy and magnification endoscopy in the evaluation of duodenal abnormalities: a prospective, randomized comparison. *Endoscopy* 2003; 35: 559-63.
40. Hurlstone DP, Cross SS, Slater R, Sanders DS, Brown S. Detecting diminutive colorectal lesions at colonoscopy: a randomised controlled trial of pan-colonic versus targeted chromoscopy. *Gut* 2004; 53: 376-80.
41. Kanamori T, Itoh M, Yoshimi N. Pressure dye-spray: a simple and reliable method for differentiating adenomas from hyperplastic polyps in the colon. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 695-700.
42. Rutter MD, Saunders BP, Schofield G, Forbes A, Price AB, Talbot IC. Pancolonic indigo carmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis. *Gut* 2004; 53: 256-60.
43. Mitooka H, Fujimori T, Maeda S, Nagasako K. Minute flat depressed neoplastic lesions of the colon detected by contrast chromoscopy using an indigo carmine capsule. *Gastrointest Endosc* 1995; 41: 453-9.
44. Nizam R, Siddiqi N, Landas SK, Kaplan DS, Holtzaple PG. Colonic tattooing with India ink: benefits, risks, and alternatives. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1804-8.
45. Shaffer RT, Francis JM, Carrougher JG, Root SS, Angueira CE, Szyjowski R, et al. India ink tattooing in the esophagus. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 257-60.
46. Shatz BA, Weinstock LB, Swanson PE, Thyssen EP. Long-term safety of India ink tattoos in the colon. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 153-6.
47. Morris DL, Harrison JD, Jorgensen JO, Perkins AC, Stanley J. Posterior truncal vagotomy and stapling of the anterior stomach wall in 30 patients with duodenal ulcer: acid inhibition, gastric emptying, and endoscopic dye spraying. Prospects for endoscopic vagotomy. *Surg Laparosc Endosc* 1993; 3: 375-80.
48. Chisholm EM, Raimes SA, Leong HT, Chung SC, Li AK. Proximal gastric vagotomy and anterior seromyotomy with posterior truncal vagotomy assessed by the endoscopic congo red test. *Br J Surg* 1993; 80: 737-9.
49. Toth E, Sjölund K, Fork FT, Lindstrom C. Chronic atrophic fundic gastritis diagnosed by a modified Congo red test. *Endoscopy* 1995; 27: 654-8.
50. Peetsalu A, Harkonen M, Peetsalu M, Varis K. Risk evaluation of postvagotomy ulcer recurrence by using endoscopic Congo red test and gastric secretion tests. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 1912-7.
51. Iseki K, Tatsuta M, Iishi H, Baba M, Ishiguro S. Helicobacter pylori infection in patients with early gastric cancer by the endoscopic phenol red test. *Gut* 1998; 42: 20-3.
52. Mitsuhashi J, Mitomi H, Koizumi W, Kikuchi S, Okayasu I, Saigenji K. Spraying of phenol red dye as a screening test for Helicobacter pylori infection in surgically resected stomach specimens. *J Gastroenterol* 2003; 38: 1049-52.
53. Meining A, Rosch T, Kiesslich R, Muders M, Sax F, Heldwein W. Inter- and intra-observer variability of magnification chromoendoscopy for detecting specialized intestinal metaplasia at the gastroesophageal junction. *Endoscopy* 2004; 36: 160-4.
54. Shaw D, Blair V, Framp A, Harawira P, McLeod M, Guilford P, et al. Chromoendoscopic surveillance in hereditary diffuse gastric cancer: an alternative to prophylactic gastrectomy? *Gut* 2005; 54: 461-8.