

# ESÓFAGO DE BARRETT: LA ANTESALA DEL ADENOCARCINOMA DE ESÓFAGO

DR. RODRIGO QUERA P.  
DR. JORGE VALENZUELA E.  
DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGÍA.  
CLÍNICA LAS CONDES.  
SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA.  
HOSPITAL CLÍNICO DE LA UNIVERSIDAD DE CHILE.  
rquera@clinicalascondes.cl

## RESUMEN

El esófago de Barrett (EB) es una complicación frecuente de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y es un factor importante en el desarrollo de adenocarcinoma esofágico. El EB es sospechado por los hallazgos en la endoscopia y su diagnóstico se confirma cuando la histología demuestra la presencia de metaplasia intestinal en la mucosa esofágica. Dado que la mayoría de los pacientes con EB no desarrollará cáncer de esófago, es necesario definir nuevas estrategias que ayuden a identificar pacientes de mayor riesgo. Aunque la vigilancia de los pacientes con EB está basada aún en la toma sistemática de biopsias de la mucosa con metaplasia, nuevas técnicas endoscópicas de alta resolución pueden ayudar en el proceso de selección. El tratamiento endoscópico de la displasia en pacientes con EB es una nueva modalidad que espera mayor estudio para precisar su indicación.

## SUMMARY

Barrett's esophagus (BE) is a common complication of gastroesophageal reflux disease and is a major risk factor in the development of esophageal adenocarcinoma. BE is detected on endoscopy and confirmed when histology shows intestinal metaplasia. The majority of Barrett's patients will not develop cancer of the esophagus, so new specific methods of identification of those at risk are needed. Although the surveillance of patients with BE is still based on systematic biopsy sampling of Barrett's mucosa endoscopy,

novel enhanced endoscopic imaging techniques are becoming available and may assist to select those at need of biopsy and treatment. The benefit of endoscopic treatment of dysplasia in patients with BE is a matter of investigation.

Key words: Barrett's esophagus, esophageal adenocarcinoma and gastroesophageal reflux disease.

## INTRODUCCIÓN

El esófago de Barrett (EB) es la condición anormal en la cual un epitelio de tipo intestinal reemplaza al epitelio escamoso estratificado que normalmente se ubica en el esófago distal. Este cambio metaplásico especializado conlleva un aumento en el riesgo de desarrollar un adenocarcinoma (AC) del esófago (1, 2). La incidencia de AC de esófago ha aumentado considerablemente en el mundo occidental, siendo el EB el precursor más importante en su desarrollo (3). La incidencia anual de desarrollar un cáncer de esófago es de un 0.5% por año en pacientes con EB, riesgo que es entre 20 y 60 veces mayor en comparación con la población general (4). Aunque el riesgo relativo de desarrollar AC de esófago en pacientes con EB es elevado y de mal pronóstico cuando se diagnostica en etapa avanzada, es aún materia de debate si la presencia de EB conduce realmente a un aumento en la mortalidad en este grupo de pacientes ya que sólo un pequeño porcentaje de estos pacientes desarrollarán finalmente un AC esofágico (5, 6). Estudios recientes han confirmado que mientras el riesgo de AC esofágico ha aumentado, la mayoría de los pacientes con EB fallecen por otras causas (7).

Este cambio metaplásico del EB es consecuencia de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) crónico. La ERGE es común y se estima que aproximadamente el 10% de la población adulta puede experimentar síntomas de ERGE como pirosis y regurgitación (1). Además, entre el 10% y 12% de los pacientes en quienes se realiza endoscopia por ERGE pueden tener EB (8). Estudios recientes han demostrado que la mayoría de los pacientes con ERGE no parecen desarrollar EB cuando no está presente en la endoscopia índice (9) lo que sugiere que el EB no es una condición progresiva.

Aunque la ERGE juega un papel primordial en el desarrollo de EB y AC esofágico, factores genéticos y ambientales pueden influenciar la respuesta epitelial al reflujo y afectar la transformación epitelial (10, 11). Ya que la mayoría de los casos de AC esofágico son diagnosticados en etapas avanzadas, es imprescindible diseñar estrategias acerca del uso adecuado de programas de pesquisa y vigilancia de esta neoplasia, así como también definir cuál podría ser la población con mayor riesgo que sería beneficiada al utilizar estas estrategias (6). Por ello existe un gran interés en el desarrollo de técnicas endoscópicas de alta resolución y agentes quimioterapéuticos que puedan detener o revertir la progresión del EB y de esta manera prevenir el desarrollo de AC esofágico.

## EPIDEMIOLOGÍA

Probablemente la prevalencia del EB haya sido subestimada debido a que la mayoría de los estudios han sido realizados en pacientes con ERGE sintomático (6). Estudios recientes señalan un aumento significativo en la incidencia del EB (12) la que puede deberse a la presencia de factores genéticos y ambientales y a un aumento en la práctica endoscópica. El EB es usualmente diagnosticado durante exámenes endoscópicos de pacientes con una edad promedio entre los 50-60 años, siendo dos veces más frecuente en hombres que en mujeres (1, 13-14). El EB ocurre de manera infrecuente en la población pediátrica. La prevalencia de EB en población hispánica y negra parece ser menor que la descrita en la población blanca. En un estudio reciente la prevalencia de EB en la endoscopia inicial fue de 6,1% en la población norteamericana de raza blanca, comparada con un 1,6% en la población negra (p: 0,004) y un 1,7% en la población hispánica (p: 0,0002) (14). Aunque el EB es considerado un fenómeno adquirido, es probable que exista alguna predilección genética a los cambios metaplásicos de la mucosa esofágica (8, 10). La estimación de la frecuencia del EB en la población general ha variado ampliamente en un rango de 0.9 a un 4.5% en parte por las características de la población incluida en los diferentes estudios y por el criterio diagnóstico endoscópico de EB utilizado. La frecuencia de EB ha sido estimada en 23 por 100.000, valor que es aproximadamente 10 veces menor que lo estimado en los estudios de autopsia, lo que sugiere que la mayoría de los casos de EB son posiblemente asintomáticos y no son diagnosticados durante la vida de los pacientes.

El AC esofágico es una neoplasia relativamente frecuente en la pobla-

ción de EE.UU. y Europa. La incidencia de AC de esófago en la población Norteamericana ha aumentado considerablemente en el último tiempo, alcanzando un rango de 4-6 casos por 100.000 habitantes (1, 8). Sin embargo, es importante considerar que estudios han demostrado que la incidencia de AC en población blanca es dos veces mayor a la de la población hispana y tres a cuatro veces la descrita en población negra (15). Estos estudios deben ser tomados en consideración al momento de extrapolar estos resultados a nuestra población. En un estudio nacional realizado en 306 sujetos controles y en 376 pacientes con ERGE, la presencia de metaplasia intestinal se comprobó histológicamente en un 1,6% de los sujetos controles comparado con un 18% de los pacientes con ERGE sin esofagitis a la endoscopia y un 10,7% de los pacientes con ERGE y esofagitis endoscópica (16).

## FACTORES DE RIESGO Y ASOCIACIONES

La ERGE es considerada el principal factor que favorece el desarrollo de EB. Otros factores asociados al desarrollo de EB son edad avanzada, historia de síntomas de reflujo de inicio precoz, duración prolongada de los síntomas, aumento de la intensidad de los síntomas en supino, presencia de complicaciones asociadas al reflujo (úlceras, hemorragias, estenosis, etc.), presión basal disminuida del esfínter esofágico inferior, tabaquismo y obesidad (1, 8). Estos dos últimos son además factores de riesgo en el desarrollo de AC esofágico (17).

## PATOGÉNESIS

EL EB es el resultado directo del daño del reflujo patológico del contenido gástrico sobre la mucosa esofágica. Este daño está determinado por la presencia de características genéticas asociadas a factores externos que estimulan la diferenciación de células madres pluripotenciales hacia un fenotipo de proliferación alterado, en este caso la metaplasia intestinal (18). Dado que sólo un pequeño porcentaje de pacientes con ERGE desarrollan EB, es probable que factores como la composición del material refluído y duración de la exposición de la mucosa esofágica puedan determinar estos cambios.

La evolución del EB hacia AC es producto de la combinación de la selección natural y de mutaciones. A lo menos tres alteraciones genéticas han sido descritas en las células epiteliales de la mucosa esofágica de pacientes con EB: alteraciones cromosómicas, mutaciones genéticas, y metilación del DNA, las cuales pueden silenciar un gen supresor de tumor. Esta pérdida de genes supresores permite que células anormales se dividan y proliferen alcanzando estadios de displasia (10).

Estudios experimentales han demostrado que en cultivos de metaplasia intestinal la exposición al ácido por períodos prolongados de tiempo resulta en la proliferación y expresión de proteínas que inhiben la muerte celular. Una de estas proteínas antiapoptóticas es la ciclooxigenasa-2, la cual permite un aumento de la prostaglandina E2 que actúa directamente sobre la muerte celular (18). El interés sobre esta ciclooxigenasa ha quedado demostrado por el uso de inhibidores

de esta proteína en diferentes neoplasias gastrointestinales, incluyendo el AC esofágico (19).

### CUADRO CLÍNICO

La metaplasia intestinal especializada del EB no causa síntomas, de hecho el cuadro clínico en estos pacientes es similar a pacientes con ERGE sin EB, confirmando la necesidad de un programa de pesquisa en todos los pacientes con ERGE. Se ha demostrado además que un número importante de pacientes con EB o AC asociado a EB pueden ser asintomáticos (20). La Asociación Americana de Gastroenterología ha sugerido que cualquier paciente mayor de 50 años con síntomas de ERGE debe ser evaluado por lo menos una vez con endoscopia para determinar la presencia de EB (pesquisa) (21); sin embargo, el costo/beneficio de esta estrategia y su impacto sobre la mortalidad a largo plazo del AC no ha sido aún establecida (6).

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico confiable de EB, con su asociado riesgo de AC esofágico, depende primero de un efectivo reconocimiento de las características endoscópicas que permitan sospechar su presencia, seguido de una adecuada toma de muestras de biopsias de mucosa esofágica que permitan diagnosticar la presencia de metaplasia intestinal y displasia. El EB se define como un desplazamiento hacia proximal de la unión escamocolumnar que está normalmente asociada a la presencia de metaplasia intestinal (21, 22). Dado que el EB es considerado la lesión precursora del AC, el objetivo es identificar adecuadamente a aquellos individuos con riesgo de desarrollar un AC y en quienes un programa de vigilancia o intervención sería probablemente beneficioso. La sensibilidad de la endoscopia para detectar EB está relacionada con la longitud de la mucosa comprometida, siendo más probable el diagnóstico en aquellos pacientes con EB largo (mayor de 3 cm.). Por otra parte cambios menores a un cm sobre la unión gastroesofágica son de valor incierto en el diagnóstico de EB (23). El reconocimiento endoscópico de la mucosa gástrica columnar en el esófago distal es en algunas ocasiones complejo dado la dificultad de identificar claramente el límite gastroesofágico y la unión escamocolumnar (8). La unión escamocolumnar se identifica endoscópicamente por la línea Z, la que representa la unión del epitelio escamoso con el epitelio columnar. El límite proximal de los pliegues gástricos puede ser el indicador endoscópico más práctico para definir la unión gastroesofágica (23). Los Criterios Endoscópicos de Praga han permitido definir con mayor claridad los conceptos endoscópicos para el reconocimiento endoscópico de EB, definiendo una extensión circunferencial y una extensión máxima (extensión circunferencial más extensión de islotes o lengüetas) (23) (Figura 1 y Foto 1).

La presencia de una hernia hiatal o inflamación de la mucosa pueden alterar las características anatómicas endoscópicas y hacer difícil la localización precisa de la unión gastroesofágica. Actualmente el uso de técnicas de tinción (lugol, azul de toluidina, índigo carmín y azul de metileno) y magnificación endoscópicas pueden ayudar a definir con

FIGURA 1.

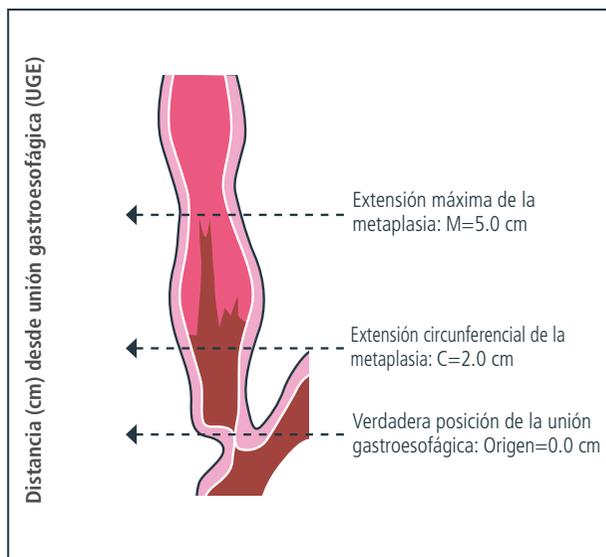


Figura 1: Diagrama de representación del Esófago de Barrett mostrando el área de extensión circunferencial (C) y la extensión máxima (M). Modificado de referencia N°23.

1. Distancia (cm) desde unión gastroesofágica.
2. Extensión máxima de la metaplasia (M): 5 cms.
3. Extensión circunferencial de la metaplasia (C): 2 cms.
4. Ubicación de la Unión gastroesofágica: 0 cms.

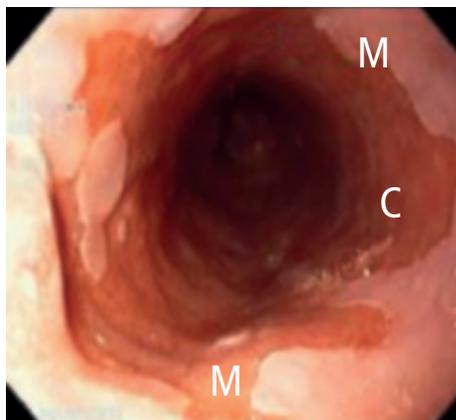


Foto 1: Esófago de Barrett mostrando el área de extensión circunferencial (C) y la extensión máxima (M).

mayor precisión la ubicación de la unión escamocolumnar como también áreas de metaplasia intestinal en el esófago distal (24). El uso de tinción con azul alcian a pH 2.5 permite al anatomopatólogo apreciar con mayor claridad la presencia de células calciformes, las cuales son patognomónicas de metaplasia de la mucosa (25). Aunque estudios iniciales sugirieron que la presencia de un EB > 3 cm (EB largo) se correlacionaba con un mayor riesgo de AC comparado con EB < 3cm (EB corto) (26), estudios actuales no han podido confirmar que una diferenciación del EB según longitud tenga una importancia en el pronóstico y tratamiento de estos pacientes (8).

**TABLA 1. VIGILANCIA ENDOSCÓPICA EN PACIENTES CON ESÓFAGO DE BARRETT**

<b>Sin displasia</b>	Anualmente hasta dos exámenes negativos, posteriormente cada tres años
<b>Displasia de bajo grado</b>	Anualmente hasta que no se encuentre displasia
<b>Displasia de alto grado</b>	Repetir cada tres meses o definir tratamiento quirúrgico o endoscópico.

Es importante mencionar que los programas de pesquisa de EB no pueden estar basados exclusivamente en la presencia de síntomas de ERGE, ya que recientemente se demostró que un 44% de los pacientes con EB incluidos carecían de síntomas de pirosis o regurgitación en los últimos tres meses (27).

#### VIGILANCIA Y TRATAMIENTO

Hasta la fecha no hay estudios prospectivos que demuestren beneficio en la sobrevida de pacientes sometidos a programas de vigilancia comparados con aquellos no incluidos en esta estrategia. Pese a ello, estudios retrospectivos han sugerido que la vigilancia endoscópica puede identificar lesiones neoplásicas precoces y tratarlas disminuyendo la mortalidad en pacientes con EB (28). Estudios económicos comparativos han demostrado que los programas de vigilancia endoscópica en pacientes con EB parecen ser más efectivos que el uso de la mamografía como estrategia de vigilancia en el cáncer de mama (29). Es por lo tanto muy importante definir el grupo de pacientes con mayor riesgo que permita enfocar los recursos en aquellos pacientes que poseen una mayor probabilidad de desarrollar un AC esofágico comparado con la vasta mayoría de pacientes con EB que no evolucionarán con esta complicación (5). Es probable que la vigilancia de aquellos pacientes con EB y displasia sea la conducta más costo efectiva en estos pacientes (30). Actualmente las guías sugeridas por la Asociación Americana de Gastroenterología para la vigilancia de los pacientes con EB están basadas en el grado de displasia diagnosticada en las biopsias de mucosa esofágica (21) (Tabla 1). Esta política otorga la necesidad de contar con un anatomopatólogo con experiencia en patología gastrointestinal que pueda identificar la displasia. Para detectar EB se recomienda tomar de manera rutinaria biopsias en cada uno de los cuadrantes cada 2 cms., las que pueden ser cada un cm. en caso de tener antecedentes de biopsias previas con displasia de alto grado o displasia de bajo grado en un área extensa de mucosa esofágica. Es necesario además tomar biopsias en caso de apreciar cualquier alteración más severa de la mucosa esofágica (erosión, úlcera, pólipos, etc.). Como las biopsias son randomizadas y permiten evaluar solamente una pequeña super-

ficie del EB, avances en las técnicas endoscópicas (endoscopia de alta resolución, cromoendoscopia, imagen de banda estrecha, imagen con autofluorescencia, etc.) han permitido evaluar una mayor área para detectar displasia o neoplasia (31, 32). Aunque estas técnicas no han sido usadas de rutina, su validación permitirá cambiar dramáticamente el enfrentamiento de estos pacientes. El uso de biomarcadores podría también permitir identificar aquellos pacientes con mayor probabilidad de desarrollar un AC esofágico, en total, más de 60 marcadores han sido sugeridos en el estudio de estos pacientes, destacando los estudios con el gen p53 (33).

El paso inicial en el manejo de los pacientes con EB es la eliminación de los síntomas de reflujo si están presentes y la mejoría de la esofagitis endoscópica. Los síntomas de ERGE pueden ser controlados a través del uso y titulación de la dosis de inhibidores de la bomba de protones. Sin embargo, se ha señalado que un control de los síntomas no asegura una normalización del pH esofágico en un porcentaje que puede llegar hasta un 38% de los pacientes (34). La importancia del control del reflujo queda demostrada por el efecto del reflujo ácido sobre la proliferación celular a través de la regulación de la protein-quinasa y su rol en la disminución de la apoptosis en células expuestas al ácido (35). Pese a estas observaciones, la supresión farmacológica de ácido no ha demostrado claramente una disminución del riesgo de AC. Tampoco la cirugía antireflujo puede ser considerada como un tratamiento efectivo de la ERGE asociada. Aunque hay estudios que sugieren una regresión de las alteraciones histológicas post cirugía, se han descrito casos que han desarrollado displasia de alto grado y cáncer de esófago después de la cirugía (36, 37). En la actualidad existen muchas preguntas sobre la real capacidad de la cirugía y del tratamiento médico de revertir la metaplasia del EB y con ello disminuir el riesgo de AC.

Como alternativas una variedad de técnicas endoscópicas menos invasivas han sido sugeridas en el manejo del EB, destacando terapias térmicas, químicas y mecánicas (38, 39) que se usan para erradicar la mucosa metaplásica. Aunque una gran parte del área de EB puede ser reemplazada por mucosa neo-escamosa, focos residuales de metaplasia intestinal pueden ser encontrados debajo del tejido escamoso y se han observado casos de AC después de lo que se consideró una exitosa terapia ablativa. En una población, se detectó recidiva del EB en 14/21 pacientes (66%) en un seguimiento máximo de 51 meses luego del uso coagulación con Argón plasma (40). Además, estas técnicas no están exentas de complicaciones como son la perforación y la estenosis esofágica. Dado el bajo riesgo de AC en pacientes con EB sin displasia o displasia de bajo grado, la terapia ablativa endoscópica no parece ser recomendable en pacientes fuera de protocolos bien diseñados y por grupos experimentados en estas técnicas. En pacientes con displasia de alto grado, el riesgo de progresión a cáncer puede llegar hasta un 37% (20). En estos pacientes una estrategia de vigilancia agresiva (evaluación de biopsias por un segundo patólogo), resección quirúrgica precoz, resección endoscópica de la mucosa (mucosectomía) o terapia ablativa debe ser considerada según las condiciones de cada paciente en particular. La esofagectomía, pese a su considerable morbilidad, es

19. Lanas A, Ortega J, Sopeña F, Alcedo J, Barrio E, Bujanda L, et al. Effects of long-term cyclooxygenase 2 selective and acid inhibition on Barrett's esophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 913-923.
20. Gerson LB, Edson R, Lavori PW, Triadafilopoulos G. Use of simple symptom questionnaire to predict Barrett's esophagus in patients with symptoms of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2005-2011.
21. Sampliner RE and The Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Updated Guidelines on the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1888-1895.
22. Fléjou JF and Svrcek M. Barrett's oesophagus-a pathologist's view. *Histopathology* 2007; 50: 3-14.
23. Sharma P, Dent J, Armstrong D, Bergman J, Gossner L, Hoshihara Y, et al. The development and validation of an Endoscopic Grading System for Barrett's Esophagus: The Prague C & M Criteria. *Gastroenterology* 2006; 131: 1392-1399.
24. Connor M, Sharma P. Chromoendoscopy and magnification endoscopy in Barrett's esophagus. *Gastrointest Clin North Am* 2003; 13: 269-277.
25. Weinstein WM, Ippoliti AF. The diagnosis of Barrett's esophagus: Goblets, goblets, goblets. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 91-95.
26. Sharma P, Morales TG, Sampliner RE. Short segment Barrett's esophagus: the need for standardization of the definition and of endoscopic criteria. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1033-1036.
27. Sampliner RE. A population prevalence of Barrett's esophagus-finally. *Gastroenterology* 2005; 129: 2101-2103.
28. Van Sandick JW, vanLanschoot JB, Kuikken BW, et al. Impact of endoscopic biopsy surveillance of Barrett's esophagus on pathological stage and clinical outcome of Barrett's adenocarcinoma. *Gut* 1998; 43: 216-222.
29. Streitz JM, Ellis FH, Tilden RL, Erickson RV. Endoscopic surveillance of Barrett's esophagus: a cost-effectiveness comparison with mammographic surveillance for breast cancer. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 911-915.
30. Inadomi JM, Sampliner R, Lagergren J, et al. Screening and surveillance for Barrett's esophagus in high-risk groups. A cost utility analysis. *Ann Intern Med* 2003; 138: 176-186.
31. Sharma P, Bansal A, Mathur S. The utility of a novel narrow band imaging endoscopy system in patients with Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 167-175.
32. Kara M, Bergman J. Autofluorescence imaging and narrow-band imaging for the detection of early neoplasia in patients with Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2006; 38: 627-631.
33. Weston AP, Banerjee SK, Sharma P, et al. p53 protein overexpression in low grade dysplasia (LGD) in Barrett's esophagus: immunohistochemical marker predictive of progression. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1355-1361.
34. Quatu-Lascar R, Triadafilopoulos G. Complete elimination of reflux symptoms does not guarantee normalization of intraesophageal acid reflux in patients with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 711-716.
35. Souza RF, Shewmake K, Terada LS, Spechler SJ. Acid exposure activates the mitogen-activated protein kinase pathways in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2002; 122: 299-307.
36. Corey KE, Schmitz SM, Shanaheen NJ. Does a surgical antireflux procedure decrease the incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2310-2314.
37. Csendes A, Burdiles P, Braghetto I, Korn O. Adenocarcinoma appearing very late after antireflux surgery for Barrett's esophagus: long-term follow-up; review of the literature, and addition of six patients: *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 434-441.
38. Booger JV, Hillegerberg RV, Siersema PD, deBruin RW, Tilanus HW. Endoscopic ablation therapy for Barrett's esophagus with high grade dysplasia: a review. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1153-1158.
39. Overholt B, Lightdale C, Wang K, et al. Photodynamic therapy with porfimer sodium for ablation of high grade dysplasia in Barrett's esophagus: international, partially blinded, randomized phase III trial. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 488-498.
40. Mörk H, Al-Taie O, Berlin F, Kraus MR, Scheurlen M. High recurrence rate of Barrett's epithelium during long-term follow-up after argon plasma coagulation. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 23-37.
41. Souza RF, Spechler SJ. Barrett's esophagus : chemoprevention. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 2003; 13: 419-432.