



Acta Gastroenterológica Latinoamericana

ISSN: 0300-9033

actasage@gmail.com

Sociedad Argentina de Gastroenterología  
Argentina

González, Nicolás; Parra-Blanco, Adolfo; Cohen, Henry

Esófago de Barrett: Actualización del tema

Acta Gastroenterológica Latinoamericana, vol. 42, núm. 4, diciembre, 2012, pp. 333-347

Sociedad Argentina de Gastroenterología

Buenos Aires, Argentina

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=199325428013>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal  
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

## Esófago de Barrett: Actualización del tema

Nicolás González,<sup>1</sup> Adolfo Parra-Blanco,<sup>2</sup> Henry Cohen<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Clínica de Gastroenterología. Facultad de Medicina, Montevideo, Uruguay.

<sup>2</sup> Departamento de Gastroenterología. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Acta Gastroenterol Latinoam 2012;42:333-347

### Resumen:

El esófago de Barrett es una condición adquirida cuyo resultado es una lesión grave de la mucosa esofágica y cuya importancia radica en la posible evolución hacia el adenocarcinoma esofágico. La incidencia de adenocarcinoma de esófago continúa en aumento en el mundo occidental, siendo la tasa de supervivencia muy sombría cuando se realiza el diagnóstico en etapas tardías. Por este motivo las estrategias actuales para mejorar la supervivencia en pacientes con adenocarcinoma de esófago se centran en la detección del cáncer en una etapa temprana y potencialmente curable. Esto se podría lograr ya sea mediante el cribado en pacientes con mayor probabilidad de tener esófago de Barrett o mediante la vigilancia endoscópica de aquellos con esófago de Barrett conocido. A pesar de ello, actualmente las estrategias de detección y vigilancia son, por el momento, invasivas, caras y sin un beneficio realmente comprobado. Sin embargo, se han desarrollado y se están desarrollando nuevas técnicas para mejorar el diagnóstico y el tratamiento con el objetivo de poder cambiar la realidad actual. El objetivo de este trabajo es el de actualizar al lector sobre esta patología en lo referente a los aspectos fisiopatológicos y epidemiológicos, pero sobre todo en los avances relacionados con el diagnóstico y tratamiento endoscópico. También se propone una pauta de seguimiento y manejo clínico en este grupo de pacientes.

**Palabras clave.** Esófago de Barrett, epidemiología, prevalencia, diagnóstico, tratamiento.

### Barrett's esophagus: an update

#### Summary

Barrett's esophagus is an acquired condition that results

**Correspondencia:** Nicolás González  
Av Italia 2370 (11600) Montevideo, Uruguay.  
Telefax: 5982-4801228  
E-mail: nicolasendoscopia@yahoo.es

*in a serious injury of the esophageal mucosa and whose importance lies in the possible progression to esophageal adenocarcinoma. The incidence of esophageal adenocarcinoma continues to rise in the Western world, being survival rate very grim when diagnosis is made in later stages. For this reason the current strategies to improve survival in patients with esophageal adenocarcinoma focus on cancer detection at an early and potentially curable stage. This purpose could be achieved either by screening patients most likely to have Barrett's esophagus or by endoscopic surveillance in patients with known Barrett's esophagus. However, the detection and monitoring strategies are currently invasive, expensive and with not really proven benefit. However, new techniques have been and are developed to improve the diagnosis and treatment in order to change the current reality. The aim of this paper is to update the reader on this pathology in terms of pathophysiological and epidemiological aspects, but especially in relation to advances in diagnosis and endoscopic treatment. We also propose a guideline for monitoring and clinical management in this group of patients.*

**Key words.** Barrett's esophagus, epidemiology, prevalence, diagnosis, treatment.

#### Definición

Por esófago de Barrett (EB) se designa a una condición adquirida en la cual el epitelio escamoso esofágico normal es reemplazado por un epitelio columnar con células caliciformes denominado "metaplasia intestinal especializada" (MIE).<sup>1</sup>

Es importante hacer énfasis en que, para poder definir el EB, la metaplasia columnar que sustituye al epitelio escamoso esofágico debe ser de tipo intestinal, pura o combinada con otros patrones histológicos, y no exclusivamente de tipo oxíntico o fúnido como anteriormente se consideraba, ya que la metaplasia intestinal es la que concede un riesgo

oncogénico y posee, por lo tanto, potencial preneoplásico, no siendo así con las restantes.<sup>2</sup> Por consiguiente, la importancia clínica del EB radica en su potencial preneoplásico y en el riesgo de transformación cancerosa (adenocarcinoma esofágico) que se ha estimado cuarenta veces mayor que el de la población general.<sup>3</sup>

La prevalencia del EB en la población es incierta debido a que para su diagnóstico se requiere la realización de una endoscopía alta. Los estudios llevados a cabo con el objetivo de conocerla han estimado que es de un 1%, predominando en personas mayores de 60 años, de raza blanca y sexo masculino.<sup>4</sup>

### Etiopatogenia y fisiopatología

La importancia de conocer las consideraciones etiopatogénicas que se mencionarán a continuación radica en que al suprimirlas o evitarlas se podría, al menos teóricamente, impedir el desarrollo del EB o cuanto más disminuir su extensión, evitando que progrese hacia una transformación maligna, e inclusive lograr su regresión. Actualmente no se conoce con certeza por qué se produce el EB. Sin embargo, existe acuerdo en que se trata de un proceso patológico adquirido relacionado con el reflujo gastroesofágico crónico. Muchos son los datos aportados por la literatura, con ejemplos experimentales y clínicos, apoyando que el desarrollo de MIE se debe al reflujo crónico hacia el esófago de jugo gástrico ácido y/o contenido intestinal rico en bilis.<sup>3,5-11</sup>

La implicancia de la posible participación del reflujo alcalino en el desarrollo de EB viene dada por la aparición de metaplasia intestinal en pacientes con anemia perniciosa, así como en portadores de una gastrectomía total, situaciones ambas que cursan con aclorhidria.<sup>12</sup> Esta idea es apoyada por el hallazgo de que la cantidad de bilis refluída (reflujo duodenogaстро-esofágico) que presentan algunos pacientes con EB es significativamente mayor que en sujetos normales e incluso que en pacientes con esofagitis por reflujo, pero sin metaplasia.<sup>13-15</sup>

Se plantea que algunos componentes del reflujo duodeno-pancreático (sales biliares, enzimas pancreáticas) tienen un efecto lesivo sobre el epitelio esofágico. Es muy probable que éstos actúen de manera sinérgica con la actividad ácido-péptica del reflujo gastroesofágico y que la combinación de ambos sea más lesiva y propicie el desarrollo de metaplasia intestinal.

Existen otros factores de riesgo para el desarrollo de EB, como el tabaquismo y el alcoholismo. Recientemente se ha publicado un estudio donde se determina que tanto el tabaquismo como la ingesta de más de 50 g de alcohol por semana constituyen factores de riesgo independientes. Este riesgo es tres veces mayor para cada uno de ellos por separado.<sup>16</sup> Con respecto a la posible participación del *Helicobacter pylori*, se han realizado estudios que intenten determinar si la infección por este microorganismo puede jugar un papel etiológico en el desarrollo del EB. Los trabajos publicados hasta ahora indican que, si bien el *Helicobacter pylori* puede colonizar el epitelio metaplásico, es altamente improbable que sea un factor etiológico y no existe actualmente ninguna evidencia de que éste sea un factor de riesgo.<sup>17,18</sup> Incluso se han reportado estudios caso-control que informan sobre una relación negativa entre la presencia de la infección por *Helicobacter pylori* y el EB, particularmente cuando la infección es por cepas Cag A-positivas.<sup>19-20</sup> También se ha sugerido la posible existencia de alguna alteración genética que predisponga al desarrollo de EB debido a que se ha descrito agregación familiar en algunos casos.<sup>21-23</sup>

Por lo tanto, seguramente no existe un único factor etiológico responsable del desarrollo del EB, ya que se lo diagnostica solo en menos del 10% de los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), siendo el reflujo duodeno-gastroesofágico un requerimiento necesario y quizás el más importante, pero no suficiente. Deben existir otros factores o condiciones, entre los que se incluye la predisposición genética y algunos todavía no bien conocidos, que expliquen la evolución hacia esta complicación. Una vez que el reflujo gastroesofágico produce una esofagitis, o sea daño con inflamación y denudación a nivel del epitelio escamoso esofágico, se pone en marcha una respuesta adaptativa en el intento de reparar la mucosa esofágica, que conduce a la curación ad integrum o mantiene una situación de esofagitis escamosa crónica en la gran mayoría de los casos. Sin embargo, esto no sucede aproximadamente en un 10% de los casos, desarrollándose el proceso metaplásico que caracteriza al EB.

Los mecanismos involucrados que llevan a que se produzca el proceso metaplásico no son bien conocidos y aún hoy sigue siendo una incógnita qué fuerzas son las que determinan el desarrollo de la metaplasia de Barrett y el sentido hacia esta diferenciación histológica. Con el fin de encontrar una explicación y así

poder llegar a comprenderlo se han propuesto varias hipótesis. Una de las más aceptadas es que el epitelio metaplásico se originaría a partir de las células germinales pluripotenciales (células madres) que se sitúan en el estrato basal del epitelio escamoso denudado y tienen la capacidad de diferenciarse a una pluralidad de fenotipos celulares, dependiendo de las características dominantes del estímulo.<sup>24,25</sup> De esta manera, cuando el material refluído es predominantemente ácido el modelo metaplásico iría hacia una mucosa gástricosímil (mucosa cardial y/o fúndica) con el fin de conferirle resistencia; contrariamente, cuando el material refluído es a predominio biliar se originaría una línea celular hacia el tipo intestinal con igual objetivo y, en caso de reflujo mixto, el epitelio de revestimiento esofágico adquiriría un patrón histológico en mosaico conteniendo ambos componentes celulares.

### **De la metaplasia intestinal al adenocarcinoma**

El problema más importante que plantea el EB es el de su posible evolución hacia el adenocarcinoma de esófago.<sup>26</sup> Otra de las razones mayores a tener en cuenta con respecto a la significación clínica del EB es el gran aumento en la incidencia del adenocarcinoma esofágico registrado en los últimos años, que se ha estimado de un 600% desde 1975 en países occidentales desarrollados,<sup>27</sup> correspondiendo actualmente a casi el 50% a 60% de los cánceres de esófago en países como Estados Unidos y del Oeste europeo. Este aumento en la prevalencia del adenocarcinoma de esófago también se ha observado de manera concomitante en la prevalencia de EB.<sup>28</sup>

Si bien la posible evolución del EB a adenocarcinoma esofágico está bien establecida, la estimación de este riesgo es altamente heterogénea según los datos aportados por diferentes trabajos epidemiológicos. Esta heterogeneidad queda reflejada de acuerdo a los valores de incidencia de adenocarcinoma en pacientes con EB que varía en un rango de 1/46 a 1/441 pacientes por año según diferentes publicaciones.<sup>6,29,30</sup> La variable incidencia en las estimaciones epidemiológicas puede estar condicionada por un sesgo de publicación como también por el modo en que se realizó la recolección de los datos. En un intento por esclarecer este aspecto y evidenciar o no la existencia de un sesgo en aquellas publicaciones en las que se reporta riesgo de adenocarcinoma en pacientes con EB se realizó una revisión sistemática en

la que fueron incluidos 27 trabajos publicados entre los años 1966 y 1998.<sup>31</sup> Del análisis de los resultados surge que la mayor incidencia de adenocarcinoma se presentaba en aquellos trabajos en los que el número de pacientes incluidos era pequeño, mientras que el reporte de adenocarcinoma era mucho menor en los que incluían un gran número de pacientes. De lo anterior se concluye que, si bien el riesgo de adenocarcinoma en pacientes con EB es real, depende del tamaño muestral. El verdadero riesgo estimado luego del análisis detallado de los datos obtenidos de los diferentes trabajos es de 0,5% anual, siendo esta cifra más realista y compartida por otros estudios recientes.<sup>32</sup>

Existen estudios que han investigado sobre la existencia de factores de riesgo en pacientes con EB que pueden predisponer o favorecer la evolución a adenocarcinoma. Han sido implicados como probables el sexo masculino, la obesidad, la edad mayor de 50 años, la raza blanca, el tabaquismo y el antecedente familiar de adenocarcinoma.<sup>33-35</sup>

A pesar de que la metaplasia intestinal constituye el principal factor de riesgo para adenocarcinoma esofágico, el 95% de los pacientes con EB no desarrollan un adenocarcinoma durante toda su vida.<sup>36</sup> Está bien descrito que la progresión a adenocarcinoma se realizaría a través de la secuencia de displasia de bajo grado a displasia de alto grado, pero no se conocen completamente las fuerzas o mecanismos responsables de la secuencia carcinogenética y el por qué esto sucede solamente en algunos y no en todos los portadores de EB.<sup>37</sup> No obstante, estudios recientes han cuestionado la importancia de la metaplasia intestinal en el EB como factor imprescindible para la evolución neoplásica. Así, Takubo y col encontraron que de 141 adenocarcinomas precoces en EB extirpados endoscópicamente, la mucosa adyacente a la neoplasia no era metaplasia intestinal sino cardial o fúndica en 70% de los casos y no existía tejido de metaplasia intestinal en ninguna zona de la mucosa extirpada en 57%.<sup>38</sup>

El epitelio intestino símil, quizás debido a la localización atípica del mismo, presenta una actividad proliferativa anormalmente aumentada, favorecida probablemente por el efecto trófico de sustancias irritantes como el ácido y las sales biliares que inducen y mantienen un proceso inflamatorio crónico. Este proceso inflamatorio sostenido, constituido por células que poseen una rápida división y diferenciación, lo convierten en un tejido inestable, suscepti-

ble de que se produzcan y mantengan mutaciones y alteraciones genéticas, requerimiento necesario para el desencadenamiento de la cascada tumorigénica. Una de las alteraciones genéticas a la que se le ha dado mayor trascendencia y que podría estar implicada en la fase inicial de transformación neoplásica y posterior desarrollo de cáncer en el epitelio metaplásico es la inactivación del gen p53, que se encuentra presente en el 90% de los adenocarcinomas esofágicos y en el 75% de las metaplasias intestinales con displasia de alto grado.<sup>39-41</sup> Este gen codifica proteínas que tienen propiedades antiproliferativas y en condiciones normales actúa como gen supresor de tumores. Por lo tanto, su inactivación lleva a que se produzca proliferación y diferenciación celular de manera no controlada, alteraciones en los mecanismos de reparación y síntesis del ADN, como también trastornos vinculados con la apoptosis celular. Otras alteraciones genéticas que podrían estar implicadas en el proceso secuencial de la oncogénesis en el EB y en condiciones normales participan en la defensa antitumoral se producen a nivel de los genes reparadores del ADN (MLH1, MSH2, PMS1, PMS2).

Por lo tanto, la metaplasia intestinal es un epitelio constituido por células con una actividad proliferativa anormal que posee múltiples alteraciones genéticas, conociéndose hoy tan solo algunas de ellas, responsables del crecimiento y diferenciación celular de manera descontrolada posibilitando la producción de nuevas alteraciones genéticas de manera progresiva y culminando en algunos casos en el desarrollo del adenocarcinoma esofágico.

## Diagnóstico

Los pacientes con EB no poseen una clínica propia, siendo los síntomas que presentan los mismos de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (pirrosis, regurgitaciones) o los de sus complicaciones (disfagia). Además, se estima que hasta un tercio de los pacientes con EB no han presentado síntomas al momento del diagnóstico.<sup>42</sup> Para realizar el diagnóstico deben cumplirse dos criterios, endoscópico e histológico, de acuerdo a lo establecidos por la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA).<sup>43</sup> El primero de ellos es la observación endoscópica del desplazamiento de la unión escamo-columnar en sentido proximal en el esófago distal. Endoscópicamente el epitelio columnar es de color rojizo y posee un aspecto aterciopelado en contraste con el epitelio

escamoso que es de coloración blanquecino y brillante. La yuxtaposición de ambos epitelios constituye la unión escamo-columnar que es la llamada línea Z. La unión gastroesofágica (GEJ) es una línea imaginaria donde anatómicamente termina el esófago y comienza el estómago. Desde un punto de vista práctico se la puede definir en el nivel más proximal donde comienzan los pliegues gástricos. De esta manera, cuando la unión escamo-columnar migra en sentido proximal y no coincide con la GEJ queda un segmento entre ambas de epitelio columnar a nivel esofágico.

El segundo criterio diagnóstico es el estudio anatopatológico de las biopsias obtenidas de este segmento. Si informa sobre la existencia de un epitelio intestinal especializado con presencia de células caliciformes (ausentes en los epitelios gástrico y esofágico), que se tiñen con azul de Alcian o son positivas con la técnica de PAS, entonces se puede realizar el diagnóstico de EB.<sup>44</sup> Si bien no está universalmente aceptado, para aumentar la sensibilidad diagnóstica se recomienda tomar múltiples biopsias, debido a que el epitelio intestinal muchas veces no se distribuye uniformemente en el epitelio columnar. Es por esto que el grupo de trabajo de la AGA recomienda tomar biopsias de los 4 cuadrantes, iniciándose a la altura del borde proximal de los pliegues gástricos y ascendiendo cada 2 cm hasta la unión escamo-columnar.<sup>43</sup>

## Utilidad de la cromoendoscopía en el EB

La cromoendoscopía es una técnica que utiliza la aplicación de tinciones para valorar los cambios epiteliales y las características del tejido, y mejorar el diagnóstico de lesiones del tracto gastrointestinal durante la endoscopía. Aunque existe desde hace muchos años, recientemente ha adquirido más protagonismo, fundamentalmente en dos áreas de estudio: el EB y la neoplasia colorrectal.<sup>45</sup> Es una técnica relativamente sencilla, de bajo costo y que no precisa obligatoriamente de equipo especial. Las tinciones empleadas se clasifican según su interacción con la mucosa en métodos de contraste, absorción o reacción. De los diferentes tipos de tinciones disponibles, las más empleadas ante la sospecha de EB son el azul de metileno, el lugol, el índigo carmín y el ácido acético.<sup>46-48</sup>

El azul de metileno es una tinción vital que se absorbe por el epitelio del intestino delgado y colo-

nico, pero no por la mucosa gástrica ni por el epitelio escamoso. Por lo tanto, solo se tiñen las zonas que contienen metaplasia intestinal especializada.<sup>49</sup> Los estudios del grupo de Canto mostraron que con la aplicación de azul de metileno en todo el epitelio metaplásico (pan-Barrett) podían detectarse más lesiones displásicas y más pacientes con estas lesiones al quedar la zona displásica menos teñida que el resto de epitelio de Barrett.<sup>50</sup> Sin embargo, dichos resultados no han podido ser reproducidos consistentemente y por ello su uso no puede ser recomendado actualmente.<sup>51</sup>

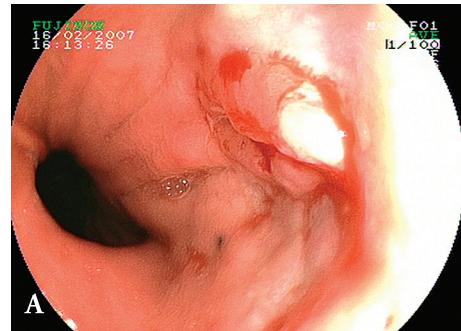
Contrariamente, el lugol reacciona con el glucógeno de las células escamosas esofágicas tiñéndolo de color pardo y no se deposita en áreas con metaplasia intestinal. Los argumentos para la utilización de la cromoendoscopía frente a la sospecha de EB son: 1) reconocimiento de la unión escamo-columnar, 2) toma de biopsias dirigidas del epitelio columnar, y 3) reconocimiento de metaplasia residual luego de realizar terapias ablativas.<sup>52</sup>

El índigo carmín es un método de contraste que se deposita en las irregularidades de la mucosa, mejorando la observación de pequeñas alteraciones. No ha mostrado ser superior a la endoscopía de alta definición para facilitar la identificación de lesiones displásicas, aunque no se ha evaluado frente a endoscopios convencionales.<sup>53</sup> La experiencia clínica sugiere que su aplicación de forma dirigida, a lesiones ya identificadas, facilita el reconocimiento de sus márgenes y su clasificación macroscópica (Figura 1).

El ácido acético tiene un efecto mucolítico probablemente modesto y además modifica de forma transitoria la estructura terciaria de las proteínas, aumentando la opacidad de la mucosa y resaltando el contraste de su relieve (Figura 2). Guelrud y col describieron inicialmente su uso con endoscopios de magnificación para predecir la existencia de metaplasia intestinal mediante la observación de los patrones de las criptas. Más relevante parece el hecho de que podría facilitar la detección de lesiones displásicas, como la técnica de “bandera roja” mediante la aplicación pan-Barrett, y empleando endoscopios convencionales.<sup>54</sup> Son necesarios estudios bien diseñados para probar su utilidad antes de que pueda recomendarse el uso habitual del ácido acético en el EB.

Actualmente existen tecnologías endoscópicas avanzadas que permiten obtener un efecto similar al de la cromoendoscopía de tinciones, simplemente

**Figura 1. A)** Lesión plana elevada con displasia de alto grado en esófago distal; **B)** Mejor delimitación de los bordes y de la superficie con índigo carmín al 0,4%.



**Figura 2.** Realce del epitelio metaplásico con ácido acético al 2% utilizando un endoscopio de alta resolución.



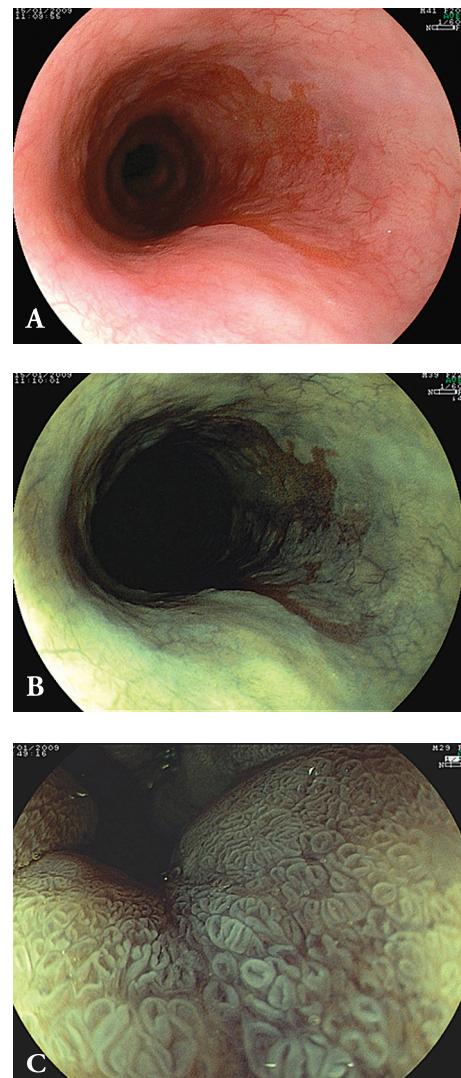
apretando un botón del endoscopio: es la denominada “cromoendoscopía virtual”. La imagen de banda estrecha, *narrow band imaging* (NBI), no ha demostrado una mayor detección de lesiones neoplásicas, aunque su aplicación junto con endoscopios de magnificación óptica sugirieron una utilidad como prueba confirmatoria en las lesiones sospechosas de displasia, mediante la autofluorescencia, cuando se practica endoscopía trimodal. En la endoscopía tri-

modal se emplean endoscopios *Olympus Lucera* dotados de imagen de alta definición, magnificación óptica, autofluorescencia y NBI. En la endoscopía de autofluorescencia se aprovecha la característica de los tejidos de emitir luz fluorescente cuando se iluminan con luz cercana a la ultravioleta, apareciendo el tejido displásico de color magenta y el tejido sano de color verde. En un estudio, del total de lesiones displásicas, el 40% solo fueron detectadas con autofluorescencia, aunque la mayoría de ellas eran falsos positivos (lesiones inflamatorias). Sin embargo, la aplicación de NBI con magnificación permitió reducir la tasa de falsos positivos de 81% a 26%.<sup>55</sup> Este abordaje diagnóstico para la detección de lesiones displásicas se muestra atractivo, pero los resultados deben ser confirmados por otros estudios.

La endomicroscopía láser confocal (EMC) es una tecnología recientemente desarrollada (*Optiscan*, Australia; *Pentax*, Japón) que incorpora en el extremo distal de un videoendoscopio un microscopio láser confocal, permitiendo la visión tisular microscópica *in vivo* mientras, simultáneamente, se realiza una exploración endoscópica estándar de esos mismos tejidos. La EMC es capaz de ofrecer imágenes *in vivo* aumentadas 1.000 e incluso más veces, en un campo visual de 500 x 500 μm, realizando cortes desde la superficie tisular a intervalos de 7 μm y alcanzando una profundidad máxima de 250 μm. La endomicroscopía requiere el empleo de agentes de contraste. Habitualmente se utiliza la fluoresceína sódica. Las alteraciones displásicas se detectan fácilmente mediante una serie de características endomicroscópicas. En la displasia o neoplasia de Barrett se pueden observar, con grados variables de alteración, cambios como distorsión arquitectural, irregularidad de los capilares (con o sin extravasación de contraste) y ennegrecimiento celular. La sensibilidad, la especificidad y la precisión para detectar EB o neoplasia asociada oscilan entre el 92,9% y el 98,4%.<sup>56</sup> Son deseables desarrollos técnicos de este equipo que permitan, por ejemplo, aunar la endoscopía de alta definición y la autofluorescencia.

También, con el objetivo de mejorar el realce de la superficie mucosa mediante tinción electrónica o cromoendoscopía virtual, la empresa *Fujinon* ha desarrollado endoscopios que permiten esta posibilidad (*Fujinon Intelligent Chromoendoscopy*, FICE) y tienen además la capacidad de realizar magnificación óptica y electrónica (Figura 3). La empresa *Pentax* también ha creado endoscopios con esta finalidad (*I-scan*).<sup>57</sup>

**Figura 3. A)** Esófago de segmento largo con alta definición; **B)** Realce de la mucosa de Barrett con FICE filtro 4; **C)** FICE + magnificación óptica evidenciándose patrón mucoso sugestivo de metaplasia intestinal.



### Clasificaciones endoscópicas e histológicas

Desde el punto de vista endoscópico y de acuerdo a cómo se despliega el epitelio columnar en el esófago distal, al EB se lo puede clasificar en dos modelos principales: circunferencial o formando lengüetas.

El tipo circunferencial es el más convencional y se caracteriza por presentarse como una capa continua de epitelio columnar desde la línea Z hasta la GEJ. A su vez, el EB circunferencial se subdivide en

dos tipos según la longitud del segmento de epitelio columnar que recubre el epitelio escamoso: EB de segmento corto y EB de segmento largo. Se denomina EB de segmento corto cuando la longitud del epitelio columnar es menor de 3 cm y largo cuando es mayor o igual a 3 cm.<sup>58</sup> Antiguamente se creía que el EB de segmento corto era una forma benigna de esta enfermedad no existiendo la posibilidad de que se produjeran cambios displásicos y evolución al adenocarcinoma de esófago. Sin embargo, actualmente se sabe que, si bien la probabilidad de malignización es menor, esta eventualidad es posible ya que el epitelio metaplásico es biológica y genéticamente igual al EB de segmento largo.<sup>59-61</sup> En el caso del EB formando lengüetas, el ascenso del epitelio columnar hacia el esófago se realiza de manera irregular, con forma de dedos. Otra forma de presentación endoscópica del EB mucho menos frecuente son los islotes de mucosa columnar, la cual se encuentra rodeada por epitelio escamoso.

Recientemente, con el objetivo de estandarizar los criterios endoscópicos, un grupo de trabajo internacional ha sugerido que se comience a utilizar la clasificación endoscópica conocida como “criterios de Praga”. Se utilizan dos criterios principales: C y M; donde la C refiere a la longitud del epitelio metaplásico circunferencial, y la M a la extensión máxima. Utilizando esta nueva clasificación, y a manera de ejemplo, el EB que se extiende circunferencialmente más allá de 3 cm de la GEJ con lengüetas de 5 cm debería ser descrito como C3 M5, mientras que la sola presencia de lengüetas de 3 cm de extensión sin Barrett circunferencial debería describirse como C0 M3.<sup>62</sup>

En lo referente a la clasificación histológica, hay acuerdo unánime en que la displasia epitelial es el “patrón oro”, es decir, lo que mejor indica el riesgo de desarrollar un cáncer. Fue definida inicialmente por Ridell como presencia de epitelio neoplásico que permanece limitado a la membrana basal. El diagnóstico de displasia es histológico y se basa en criterios citológicos y arquitecturales.<sup>63,64</sup> Es de suma importancia establecer el grado histológico de displasia, ya que constituye el parámetro más importante para determinar el seguimiento de los pacientes con EB. Una de las clasificaciones más utilizadas es la de Viena, que presenta una menor variación tanto intra como interobservador, y además resulta más práctica. De esta manera, y según la clasificación de Viena, la neoplasia epitelial esofágica se pue-

de dividir en 5 categorías: 1) negativo para displasia, 2) indefinido para displasia, 3) neoplasia intraepitelial de bajo grado, 4) neoplasia intraepitelial de alto grado (HGIN), y 5) neoplasia epitelial invasiva (5.1. carcinoma invasivo intramucoso, 5.2. carcinoma invasivo submucoso).<sup>65</sup> La categoría indefinido para neoplasia intraepitelial indica diagnóstico dudoso entre alteraciones epiteliales regenerativas o reactivas y una verdadera neoplasia. Muchas veces establecer esta diferencia es difícil y a veces imposible cuando se encuentran presentes ulceraciones o erosiones (esofagitis) en el epitelio esofágico. En estos casos, cuando existe la duda si la alteración histológica es secundaria a un proceso regenerativo o si realmente existe algún grado de atipia citológica, es apropiado repetir la biopsia después de controlar el proceso inflamatorio con inhibidores de la secreción ácida.

Cuando la neoplasia intraepitelial es de alto grado (categoría 4) no existe invasión mas allá de la membrana basal, o sea, que los cambios displásicos se encuentran limitados al epitelio. Esta denominación es lo que equivale, de acuerdo a la clasificación de la OMS, al término “carcinoma *in situ*”. Es por esto que se requiere la confirmación del diagnóstico de la neoplasia intraepitelial de alto grado por un segundo patólogo experimentado en la evaluación de biopsias, sobre todo cuando estos cambios displásicos se encuentran en una mucosa de Barrett, ya que algunos tratamientos indicados en estos casos, como por ejemplo la esofagectomía, tienen una alta morbi-mortalidad.<sup>66,67</sup> Además, cuando la displasia de alto grado se presenta en el epitelio de Barrett existe una probabilidad de un 10% a un 50% de que otros sectores del epitelio metaplásico presenten focos de adenocarcinoma invasor que no fueron detectados por errores de muestreo al tomar las biopsias.<sup>3</sup>

La categoría 5 se subdivide a su vez en dos dependiendo de si hay invasión de la lámina propia o de la muscular de la mucosa. En el primer caso (5.1) hay compromiso de la lámina propia, pero no hay invasión más allá de la muscular de la mucosa por lo que se denomina “carcinoma invasivo intramucoso”. Cuando existe compromiso más allá de la muscular de la mucosa (5.2), afectando la submucosa pero no la muscular propia, se denomina “carcinoma invasivo submucoso”. En éste existe una alta probabilidad de invasión de vasos sanguíneos y de metástasis ganglionares condicionando una menor tasa de sobrevida. Por último, se denomina cáncer avanzado de esófago cuando la neoplasia compromete la capa muscular propia.

## Tratamiento

Los objetivos del tratamiento del EB son controlar los síntomas de la ERGE (pirosis, regurgitaciones) en caso de estar presentes, evitar la progresión hacia el adenocarcinoma y realizar el tratamiento de la displasia. Esto incluye: 1) el tratamiento antirreflujo farmacológico o quirúrgico, y 2) las técnicas endoscópicas resectivas y ablativas de la mucosa metaplásica que son las resecciones endoscópicas del epitelio metaplásico (EMR) y las terapias ablativas de la mucosa utilizando distintas técnicas (terapia fotodinámica, gas argón, láser Nd: YAG, coagulación monopolar o radiofrecuencia).

### Tratamiento antirreflujo

**Tratamiento médico.** Si la trascendencia del EB está en su elevado riesgo de transformación maligna, los tratamientos que induzcan su regresión y la sustitución de la mucosa metaplásica por epitelio escamoso normal pueden disminuir o suprimir el riesgo de cáncer. Dado que el epitelio de Barrett es una complicación del reflujo gastroesofágico, un tratamiento antirreflujo eficaz puede teóricamente inducir la regresión de la metaplasia o, cuando menos, evitar su progresión hacia la malignización. Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) aumentan la diferenciación celular, promueven la apoptosis, y reducen la proliferación celular y los niveles de COX-2. Estas acciones pueden hacer pensar que lograrían la regresión del EB y disminuirían el desarrollo de adenocarcinoma. Si bien existe alguna evidencia sobre esta posibilidad, los resultados de diferentes estudios son contradictorios no existiendo una evidencia clínica contundente que apoye que la supresión de ácido prevenga el desarrollo de adenocarcinoma en individuos con EB. El tratamiento del reflujo gastroesofágico en los pacientes con EB es similar al de los pacientes con reflujo sin EB, siendo sus objetivos controlar los síntomas y mantener la mucosa esofágica sin esofagitis. Los fármacos recomendados para inhibir la secreción ácida en pacientes con EB son los IBP. Debido a que el EB se asocia frecuentemente a una gran exposición ácida, las dosis empleadas suelen ser superiores a las utilizadas en pacientes con reflujo sin EB, ya que las dosis convencionales reducen pero no eliminan la secreción ácida en la mayoría de estos pacientes. Sin embargo, utilizando doble dosis de IBP no siempre se consigue una adecuada supresión de ácido a pesar de controlar los síntomas,

por lo que se recomienda que las dosis sean ajustadas individualmente.<sup>68,69</sup>

**Tratamiento quirúrgico.** Se han ensayado diferentes técnicas quirúrgicas (funduplicaturas) con la intención de suprimir el reflujo gastroesofágico y de esta manera conseguir la regresión del EB, o al menos, evitar la probabilidad de que se desarrolle un adenocarcinoma. La mayoría de los trabajos publicados no han demostrado esta regresión ni tampoco la disminución de la probabilidad de que se desarrolle un adenocarcinoma en el epitelio metaplásico luego del tratamiento quirúrgico, por lo que los pacientes con EB deben continuar con un programa de vigilancia endoscópica después de la cirugía antirreflujo, no solo por la falta de evidencia de que regrese el EB sino, sobre todo, porque aún regenerándose parcialmente la mucosa esofágica, puede persistir el riesgo de malignización en el área metaplásica que subsiste.<sup>70-73</sup> Debe valorarse la posibilidad de realizar cirugía antirreflujo en aquellos pacientes que tienen un mal control de los episodios de regurgitaciones o presentan manifestaciones extraesofágicas que no pueden ser controladas adecuadamente con tratamiento médico, o en aquellos con buena respuesta a la terapia antisecretora pero que no desean continuar con ella, teniendo presente que el objetivo primordial es el control sintomático y no el de disminuir el riesgo de progresión a adenocarcinoma.

### Técnicas de resección y ablativas de la mucosa metaplásica y displásica

Lo que se persigue a través de estas nuevas estrategias de tratamiento es la resección o destrucción del epitelio de Barrett. Actualmente, la utilización de estos diferentes procedimientos terapéuticos queda reservada para aquellos casos en que existe un elevado riesgo de progresión a adenocarcinoma como es la presencia de displasia de alto grado, donde el riesgo de evolucionar a cáncer puede ser de aproximadamente el 50%. No se utilizan, en cambio, frente a la sola presencia de EB sin displasia o con displasia de bajo grado. Si bien el riesgo de que se desarrolle un adenocarcinoma en estas dos últimas situaciones existe, es bajo. Además, estas técnicas no están exentas de complicaciones, por lo que actualmente no está indicada su realización en estas situaciones, quedando reservadas solo para protocolos de investigación. Se está investigando la posibilidad de determinar qué personas con EB presentan un mayor riesgo de pro-

gresión hacia displasia y cáncer mediante el análisis de biomarcadores (p53, p16, Ki-67, aneuploidía, etc).<sup>74</sup> En caso de conseguir unos marcadores fiables, en el futuro podría ser posible seleccionar a los sujetos de alto riesgo de evolución a displasia o cáncer y erradicar su EB sin necesidad de esperar a que se produzca dicha evolución.

**EMR.** Esta técnica consiste en la resección endoscópica de la mucosa esofágica pudiendo lograrse la exéresis de grandes segmentos. La ventaja que ofrece este procedimiento frente a las técnicas ablativas es que el tejido resecado puede ser examinado, lográndose por lo tanto determinar el carácter y extensión de la lesión y conocer si se realizó una resección suficiente con intencionalidad curativa. Cuando se compara este tipo de procedimientos con el tratamiento quirúrgico (esofagectomía) para el manejo de la displasia de alto grado, la evidencia disponible sugiere que tienen similar eficacia, pero con menor tasa de complicaciones y morbimortalidad, por lo que constituyen una alternativa razonable. Existe una variedad de técnicas mediante las cuales se puede realizar la mucosectomía endoscópica, pero la más utilizada para el tratamiento de la displasia de alto grado focal es la que utiliza un capuchón previo a la inyección submucosa de adrenalina diluida para elevar la lesión. Una alternativa al procedimiento anterior es la utilización de bandas elásticas similares a las utilizadas para ligar las várices esofágicas. Mediante esta técnica también se aspira la lesión dentro del capuchón, luego se suelta la banda y posteriormente se realiza la resección utilizando un asa de polipectomía estándar. La resección mediante multibandas parece ser técnicamente más sencilla, permitiendo realizar procedimientos de menor duración, probablemente con menor riesgo de perforación, a expensas solo de un tamaño de los especímenes extirpados ligeramente menor.<sup>75</sup> También pueden utilizarse otras técnicas como el uso de un asa de polipectomía monofilamento sin previa inyección de adrenalina en la submucosa o el de un cuchillo aguja (*needle knife*) mediante la técnica de disección endoscópica submucosa. Esta opción es preferible cuando se desea resecar segmentos extensos de mucosa.<sup>76,78</sup> Esta técnica está muy desarrollada en Japón y otros países asiáticos, pero en Occidente aún se emplea en forma anecdótica. La disección endoscópica submucosa es técnicamente muy compleja y se asocia a complicaciones importantes como la perforación, especialmente en el inicio de la curva de aprendizaje. Por lo tanto, debe realizarse con un entrenamiento adecuado e idealmente con supervisión de expertos.<sup>79-80</sup> Es importante recordar que luego de realizar este tipo de pro-

cedimientos, como también procedimientos ablativos de la mucosa metaplásica, los pacientes deben recibir tratamiento con IBP de forma crónica para reducir el riesgo de que se desarrolle nuevamente tejido de MIE. Además, se debe llevar a cabo un seguimiento endoscópico con el fin de detectar lesiones recurrentes. Si bien el seguimiento endoscópico no está estandarizado, la mayoría de los estudios recomiendan realizarlo cada tres meses durante el primer año y de manera anual posteriormente.

### Terapias ablativas de la mucosa metaplásica

El término ablación define el retiro o remoción de un tejido o parte de él mediante el uso de técnicas térmicas o fotodinámicas. Se implementan como una alternativa terapéutica al tratamiento quirúrgico en pacientes portadores de EB con HGIN o carcinoma intramucoso. En la actualidad existen grupos en que los que el tratamiento de la HGIN y de los cánceres precoces de esófago no es quirúrgico en primera instancia, obteniéndose buenos resultados mediante el uso de terapias ablativas según trabajos bien diseñados como el del grupo de Schnell.<sup>81</sup> De las diferentes técnicas ablativas disponibles, las más utilizadas con esta finalidad son la terapia fotodinámica (PDT) y la coagulación con gas argón (APC). Hace poco se ha incorporado la terapia con radiofrecuencia, que aparentemente brinda grandes beneficios. La razón por la cual se aplican estos procedimientos es intentar remover el epitelio metaplásico para que posteriormente se reepitelice con epitelio pluriestratificado, evento que se logra según distintas series en 75% a 100% de los casos, en especial en el EB de segmento corto.

**Terapia fotodinámica.** La fotodinamia moderna inició su uso clínico alrededor del año 1960 cuando Lipson administró por primera vez un derivado de hematoporfirina, observando cómo se acumulaba en distintos tipos de células cancerosas. Recién en 1997 fue aprobada en Estados Unidos para su uso clínico, incluyendo la terapia esofágica, ya sea en EB o en adenocarcinoma de la unión, con la gran ventaja de poder tratar grandes áreas de mucosa, incluso segmentos no bien individualizados, con excelentes resultados.<sup>82,83</sup> La técnica de fotodinamia se realiza previa inyección intravenosa de un fotosensibilizador que generalmente es derivado de la hematoporfirina (Photofrin II) y se administra 48 horas antes del procedimiento. El mismo se distribuye en forma homogénea y luego se acumula en forma selectiva en los tejidos en prolifera-

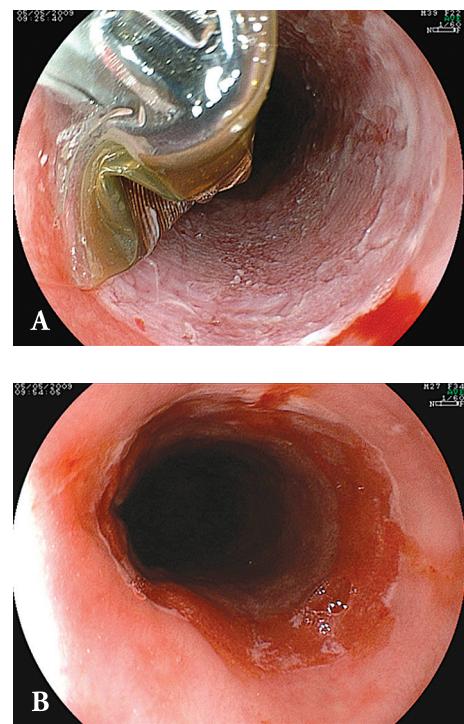
ción (células tumorales). Posteriormente se aplica una luz láser de longitud de onda determinada a través de un difusor fibroóptico por el canal de biopsia de un endoscopio estándar. La absorción de la luz por el tejido fotosensibilizado hace que éste transmita energía a moléculas de oxígeno, las que producen reacciones peroxidativas en las estructuras celulares, llevando a la muerte celular y la apoptosis. Si bien el uso de esta nueva técnica para el tratamiento de la HGIN en el EB constituye una opción de tratamiento, se debe tener presente que es cara, se encuentra disponible en un pequeño número de centros médicos y no está libre de complicaciones, siendo la más frecuente la estenosis esofágica que puede presentarse hasta en un 40% de los casos.<sup>84</sup> Además, como sucede con otras terapias ablativas, pueden quedar zonas de epitelio metaplásico por debajo del epitelio escamoso regenerado con la posibilidad de evolucionar a un adenocarcinoma. Es por ello que no se la debe considerar, por lo menos hoy, como de primera línea para el tratamiento de la displasia de alto grado, quedando reservada para pacientes con alto riesgo quirúrgico luego de discutir otras alternativas terapéuticas.

**Coagulación con argón plasma.** La técnica se realiza como una endoscopía tradicional pero a través del canal de biopsias se pasa la cánula de argón para volatizarlo y luego, al aplicar el pedal eléctrico, la chispa prende el gas como un verdadero mechero, produciendo así la ablación de la mucosa por termocoagulación. Su aplicación permite realizar una destrucción de la mucosa de alrededor de 5 mm de profundidad y los pacientes necesitan de dos a cuatro sesiones para tener una erradicación completa. Sus complicaciones frecuentes son dolor torácico, estenosis, fiebre, sangrado y muy raramente perforación esofágica. La aparición de metaplasia intestinal bajo la mucosa pluriestratificada reepitelizada es quizás el punto más controversial de la terapia, puesto que el control endoscópico posterior es más difícil y se han reportado casos de adenocarcinoma en forma alejada en pacientes previamente tratados con argón plasma. Debido a esto, en la actualidad está discutido su uso para el tratamiento de la displasia de alto grado en mucosa de Barrett. Si bien se han desarrollado nuevos equipos de mayor potencia y profundidad de daño tisular con los que se podría evitar esta posibilidad, todavía se requieren estudios que avalen su uso. Por lo tanto, existen múltiples y variadas opciones terapéuticas para el tratamiento de la displasia de alto grado en pacientes con EB. La indicación de realizar alguna de

ellas, ya sea esofagectomía, mucosectomía o terapias ablativas, va a depender de la experiencia de cada centro, de la posibilidad de acceder a ellas y de la decisión de los pacientes luego de conocer los beneficios y consecuencias de cada una.

**Ablación por radiofrecuencia.** El uso de la ablación por radiofrecuencia fue descrito por primera vez por Ganz y col.<sup>85</sup> Emplearon un catéter de ablación montado en un balón y activado mediante un generador externo. Existe una placa con múltiples microelectrodos en la superficie del balón. El balón (*Halo* ® 360) se emplea para tratar el EB circunferencial y extenso (mayor de 2 cm) (Figura 4), mientras que el catéter tipo placa (*Halo* ® 360) se emplea para tratar las zonas residuales, o áreas de pequeño tamaño o islotes (Figura 5). Empleando estos catéteres se consigue erradicar la displasia leve, grave y el epitelio metaplásico en 90%, 81%, y 77% de los casos, respectivamente, con una menor progresión a cáncer que en un grupo control.<sup>86</sup> Esta técnica se considera muy segura, con una tasa de perforaciones nula en la mayoría de las series y con una incidencia de estenosis baja (me-

**Figura 4. A)** Aspecto de la mucosa de Barrett luego de aplicación de radiofrecuencia con balón *Halo* 360; **B)** Aspecto tras la eliminación del tejido coagulado en la primera ablación.



**Figura 5.** Islete residual en tercera sesión de radiofrecuencia del mismo paciente, detectado con cromoendoscopía virtual i-Scan (Pentax). Aspecto tras la aplicación de Halo 90.



nor de 10%). Es muy importante resaltar que con esta técnica se erradica el EB tanto macroscópica como microscópicamente, ya que en solo menos del 0,1% de las biopsias tomadas de la mucosa neoescamosa en el seguimiento se detectaron glándulas enterradas.<sup>87</sup> La estrategia para el tratamiento de la displasia en el EB con esta técnica consiste en la extirpación mediante mucosectomía de las lesiones evidentes, seguida de la erradicación con radiofrecuencia del resto del epitelio de Barrett una vez que ha curado la escara del tratamiento de resección.<sup>87</sup>

### Cribado del EB

El propósito de realizar un programa de cribado o screening para la detección precoz de aquellos pacientes que tendrían mayor probabilidad de presentar un EB es actualmente un aspecto controvertido. Esta controversia se debe a que no existe evidencia científica definitiva que apoye que la realización de una fibrogastroskopía a pacientes que poseen un riesgo mayor de presentar esta afección sea beneficiosa, ya que no reduciría la mortalidad por adenocarcinoma esofágico ni sería costo-efectiva. Es por esto que algunas organizaciones y sociedades como la Sociedad Americana de Gastroenterología y Endoscopía (ASGE) y la AGA actualmente no lo recomiendan de forma generalizada.

Como ya fue referido en el apartado de etiopatogenia, se han implicado varios factores de riesgo que, de estar presentes, podrían condicionar un mayor riesgo de que se desarrolle el EB. De todos ellos, el factor de riesgo más relevante sería el contar con el antecedente de una larga historia de ERGE.

Esto ha sido objetivado por varios estudios donde determinan que existe una fuerte asociación entre la duración de los síntomas de ERGE y la presencia de EB, siendo la probabilidad de presentar EB mayor del 10%, 15% y 20% cuando los síntomas de reflujo han estado presentes durante 5, entre 5 y 10, y más de 10 años, respectivamente.<sup>88</sup> Por esta razón se decidió en el Consenso Latinoamericano de ERGE recomendar la realización de una fibrogastroskopía a aquellos pacientes que presentan una ERGE de más de 5 años de evolución.<sup>89</sup> De la misma manera, el Colegio Americano de Gastroenterología (ACG) recomienda en las guías de práctica clínica la realización de una fibrogastroskopía para la detección precoz de EB en aquellos pacientes que presentan síntomas de enfermedad por reflujo de larga evolución.<sup>90</sup> Es importante recordar que esta recomendación representa la opinión de un comité y los beneficios de esta conducta no están aún hoy avalados por estudios clínicos.

### Vigilancia del EB

Los objetivos de implementar un programa de seguimiento en pacientes con EB consisten en detectar lesiones precancerosas o adenocarcinoma en estadios precoces para poder aplicar un tratamiento que mejore el pronóstico y la sobrevida. Si bien puede parecer lógico realizar un seguimiento en pacientes con EB para intentar cumplir con estos objetivos, hasta la fecha no se han demostrado los beneficios de esta conducta en trabajos prospectivos y randomizados. Como ya fue referido, el EB aumenta unas 40 veces el riesgo de que se desarrolle un adenocarcinoma esofágico pero, a pesar de ello, se debe tener presente que la malignización carcinomatosa del EB solo parece ocurrir en un 4% a 5% de estos pacientes, falleciendo la gran mayoría de quienes presentan un EB por causas no relacionadas con el adenocarcinoma esofágico, siendo la causa más frecuente de muerte secundaria a enfermedades cardiovasculares.<sup>36</sup>

Otro aspecto a tener en cuenta es que hasta un 40% de quienes presentan EB no manifiestan síntomas. Por lo tanto, este grupo de pacientes no sería remitido para su incorporación en programas de vigilancia con la intención de disminuir la probabilidad de que se desarrolle un adenocarcinoma. Además, según datos aportados por diversos estudios, el seguimiento de pacientes con EB no sería costo-efectivo ya que se requeriría realizar un gran

número de procedimientos endoscópicos, con los costos y riesgos que esto implica, para detectar solamente un caso de adenocarcinoma.<sup>91</sup> Por otro lado, existen estudios que no demuestran los beneficios en la implementación de programas de seguimiento en pacientes con EB, informando que no habría diferencias significativas en la sobrevida cuando se comparan grupos de pacientes con EB en quienes se les efectuó seguimiento endoscópico con grupos en que no se adoptó esta conducta.<sup>92</sup>

Contrariamente a lo mencionado, existen trabajos que justifican la realización de la vigilancia endoscópica en pacientes con EB argumentando que a través de su implementación es posible detectar pacientes que poseen alto riesgo de que se desarrolle un adenocarcinoma esofágico (HGIN) o diagnosticar un adenocarcinoma en estadios precoces, y que, luego de realizar un tratamiento a estos pacientes, la sobrevida es significativamente mayor que cuando son diagnosticados en etapas avanzadas.<sup>93</sup> También hay estudios que informan que el seguimiento es costoefectivo, comparable a los programas de seguimiento de cáncer de cuello de útero, mama y colon.<sup>94,95</sup>

Por todo esto, sumado el gran aumento de la incidencia del adenocarcinoma de esófago registrado en los últimos años, y por no disponer al momento actual de buena evidencia que muestre las ventajas o desventajas de realizar seguimiento endoscópico a pacientes con EB, es que diversas sociedades y organizaciones médicas recomiendan una vigilancia evolutiva programada en pacientes con EB, si bien todavía no existe acuerdo completo sobre la cronología óptima de la vigilancia en estos pacientes.

La técnica endoscópica para realizar el seguimiento de pacientes con EB sin lesiones macroscópicas consiste en tomar biopsias de los cuatro cuadrantes, ascendiendo cada dos centímetros en sentido proximal, y además tomar biopsias dirigidas de zonas irregulares de la mucosa (nódulos, cicatrices, depresiones, hiperemia, úlcera, etc) en caso de existir.

De todas las guías de seguimiento publicadas para pacientes con EB, la más difundida y utilizada ampliamente es la propuesta por el ACG.<sup>84</sup> Según el ACG, el intervalo de seguimiento endoscópico recomendado en pacientes con EB con dos endoscopías y biopsias sin datos de displasia es cada 3 años. En caso de existir displasia de bajo grado y luego de haber sido verificado este hallazgo por otro patólogo, se recomienda realizar un seguimiento de manera anual. Finalmente, de presentarse neoplasia intra-

pitelial de alto grado y luego de haber sido confirmada por otro patólogo experto, el ACG recomienda diferentes estrategias de manejo dependiendo de las características del paciente y de si se trata de una HGIN focal o multifocal (difusa). De tratarse de una HGIN multifocal en un paciente joven con bajo riesgo quirúrgico, la esofagectomía es considerada como la primera opción terapéutica siempre que sea posible realizarla. Frente a la eventualidad de la HGIN focal, se recomienda realizar un seguimiento endoscópico enérgico cada tres meses hasta que las biopsias informen sobre la presencia de un adenocarcinoma. Otra estrategia que se puede implementar en casos de HGIN focal, y sobre todo cuando ésta se presenta en una zona de mucosa irregular, es la realización de una mucosectomía endoscópica. Se debe tener presente que en lo relacionado con el manejo de la HGIN no existe una recomendación definitiva debido a que no se cuenta con suficiente base científica. Por lo tanto, la conducta a adoptar debe de ser individualizada en función de las características y deseo del paciente, de la disponibilidad de recursos y de la experiencia de cada centro.

## Referencias

1. Parra Blanco A, Bracho Mosquera VE. Esófago de Barrett. Manual de tratamiento de enfermedades digestivas. Asociación Española de Gastroenterología, 2006.
2. Sánchez – Fayos P, Martín MJ, González A, Bosch O, Polo B, Arocena C, Porres JC. El esófago de Barrett: La realidad biológica de una metaplasia columnar premaligna. Gastroenterol Hepatol 2002;25:254-266.
3. Raj A, Jankowski J. Acid suppression and chemoprevention in Barrett oesophagus. Dig Dis 2004;22:171-180.
4. Cameron AJ. Epidemiology of Barrett's esophagus and adenocarcinoma. Dis Esoph 2002;15:106-108.
5. Dahms RB, Rothstein FC. Barrett's esophagus in children: a consequence of chronic gastroesophageal reflux. Gastroenterology 1984;86:318-323.
6. Hameteman W, Tytgat GNJ, Houthoff H, van den Tweel JG. Barrett esophagus;development of dysplasia and carcinoma. Gastroenterology 1989;96:1249-1256.
7. Vaezi MF, Richter JE. Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 1996;111:1192-1199.
8. Fitzgerald RC, Omary MB, Triadafilopoulos G. Acid modulation of HT29 cell growth differentiation. An in vitro model for Barrett's esophagus. Cell Sci 1997;110:663-671.
9. Bremmer CJ, Bremmer RM. Barrett's esophagus. Surg Clin North Am 1997;77:1115-1137.
10. Burgess JN, Payne WS, Andersen HA, Weiland LH, Carlson HC. Barrett's esophagus: the columnar epithelial-lined lower esophagus. Mayo Clin Proc 1971;46:728-734.

11. Borrie J, Golwater L. Columnar cell-lined esophagus: assessment of etiology and treatment. A 22 years experience.J Thorac Cardiovasc Surg 1976;71:825-834.
12. Meyer M, Vollmar F, Barr W. Barrett's esophagus following total gastrectomy. Endoscopy 1979;2:121-126.
13. Salis GB, Chiocca JC, Garcia A, Mazzadi S. Epitelio de Barrett: revisión clínica. Acta Gastroenterol Latinoam 2000;30:127-139.
14. Kauer WK, Peters JH, De Meester TR, Ireland AP. Mixed reflux of gastric and duodenal juices is more harmful to the esophagus than gastric juice alone. Ann Surg 1995;222:525-531.
15. Vaezi MF, Richter JE. GERD, DGER or both in Barrett's esophagus? Gastroenterology 1996;111:1192-1199.
16. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, Bolling-Sternevald E, Vieth M, Stolte M, Talley NJ, Agréus L. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. Gastroenterology 2005;129:1825-1831.
17. Henihian RD, Stuart RC, Nolan N, Gorey TF, Hennessy TP, O'Morain CA. Barrett's esophagus and the presence of Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol 1998;93:542-546.
18. Malfertheiner P, Lind T, Willich S, Vieth M, Jaspersen D, Labenz J, Meyer-Sabellek W, Junghard O, Stolte M. Prognostic influence of Barrett's oesophagus and Helicobacter pylori infection on healing of erosive gastro-oesophageal (GORD) and symptom resolution in non-erosive GORD: report from the ProGORD Study. Gut 2005;54:746-751.
19. Corley DA, Kubo A, Levin TR, Block G, Habel L, Zhao W, Leighton P, Rumore G, Quesenberry C, Buffler P, Parsonnet J. Helicobacter pylori infection and the risk of Barrett's oesophagus: a community-based study. Gut 2008;57:727-733.
20. Anderson LA, Murphy SJ, Johnston BT, Watson RG, Ferguson HR, Bamford KB, Ghazy A, McCarron P, McGuigan J, Reynolds JV, Comber H, Murray LJ. Relationship between Helicobacter pylori infection and gastric atrophy and the stages of the oesophageal inflammation, metaplasia, adenocarcinoma sequence: results from the FINBAR case-control study. Gut 2008;57:734-739.
21. Polepal SC, McCallum RW. Barrett's esophagus. Current assessment and future perspectives. Gastroenterol Clin North Am 1990;19:733-744.
22. Lirón R, Parrilla P, Martínez de Haro LF, Ortiz A, Robles R, Luján JA, Fuente T, Andrés B. Quantification of duodenogastric reflux in Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol 1997;92:32-36.
23. Parrilla P, Liron R, Martinez de Haro LF, Ortiz A, Molina J, De Andres B. Gastric surgery does not increase the risk of developing Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol 1997;92:960-963.
24. Salo J, Kivilaaskso E, Virtanen I. Barrett's esophagus originates from squamous esophageal epithelium as judged from its cytokeratin profile. Gastroenterology 1991;100:153A.
25. Jankowski J. Gene expression in Barrett's mucosa: acute and chronic adaptative responses in the oesophagus. Gut 1993;34:1649-1650.
26. Spechler SJ, Goyal RK. Barrett's oesophagus. N Engl J Med 1986;315:362.
27. Pohl H, Welch HG. The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. J Natl Can Inst 2005;36:58-65.
28. Conio M, Cameron AJ, Romero Y, Branch CD, Schleck CD, Burgart LJ, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd, Locke GR 3rd. Secular trends in the epidemiology and outcome of Barrett's oesophagus in Olmsted County Minnesota. Gut 2001;48:304-309.
29. Spechler SJ, Goyal RK. Barrett esophagus. N Engl J Med 1986;315:362-371.
30. van der Veen AH, Dees J, Blankenstein JD, van Blankenstein M. Adenocarcinoma in Barrett's esophagus: an overrated risk. Gut 1989;30:14-18.
31. Shaheen NJ, Crosby MA, Bozymsky EM, Sanderson RS. Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus? Gastroenterology 2000;119:333-338.
32. Jankowski JA, Provenzale D, Moayyedi P. Esophageal adenocarcinoma arising from Barrett's metaplasia has regional variations in the west. Gastroenterology 2002;122:588-590.
33. Brown LM, Swanson CA, Gridley G, Swanson GM, Schoenberg JB, Greenberg RS, Silverman DT, Pottern LM, Hayes RB, Schwartz AG. Adenocarcinoma of the esophagus: role of obesity and diet. J Natl Cancer Inst 1995;87:104-109.
34. Lagergren J, Bergstrom R, Lindaren A, Nyren O. Association between body mass and adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. Ann Intern Med 1999;130:883-890.
35. Zhang ZF, Kurtz RC, Yu GP, Sun M, Gargon N, Karpeh M Jr, Fein JS, Harlap S. Adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia: medical conditions, tobacco, alcohol, and socioeconomic factors. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996;5:761-768.
36. Wright TA, Gray MR, Morris AI, Gilmore IT, Ellis A, Smart HL, Myskow M, Nash J, Donnelly RJ, Kingsnorth AN. Cost effectiveness of detecting Barrett's cancer. Gut 1996;39:574-579.
37. Stein HJ, Feith M, Siewert JR. Malignant degeneration of Barrett's oesophagus: Clinical point of view. Rec Results Cancer Res 2000;155:42-52.
38. Takubo AJ, Naomoto Y, Sawabe M, Arai T, Shiraishi H, Matsuiura M, Ell C, May A, Pech O, Stolte M, Vieth M. Cardiac rather than intestinal-type background in endoscopic resection specimens of minute Barrett adenocarcinoma. Hum Pathol 2009; 40:65-74.
39. Casson AG, Mukhopadhyay T, Cleary KR, Ro JY, Levin B, Roth JA. p53 gene mutations in Barrett's epithelium and esophageal cancer. Cancer Res 1991;51:4495-4499.
40. Younes M, Lebovitz RM, Lechago LV, Lechago J. p53 protein accumulation in Barrett's metaplasia, dysplasia, and carcinoma: a follow-up study. Gastroenterology 1993;105:1637-1642.
41. Hamelin R, Fléjou JF, Muzeau F, Potet F, Laurent-Puig P, Féché F, Thomas G. TP53 gene mutations and p53 protein immunoreactivity in malignant and premalignant Barrett's esophagus. Gastroenterology 1994;107:1012-1018.
42. Tytgat GNJ. Does endoscopic surveillance in esophageal columnar metaplasia (Barrett's esophagus) have any real value? Endoscopy 1995;27:19-26.

43. Sharma P, Dent J, Fennerty MB, Sampliner R, Spechler S, Cameron A, Corley D, Falk G, Goldblum J, Hunter J, Jankowski J, Lundell L, Reid B, Shaheen NJ, Sonnenberg A, Wang K, Weinstein W. A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: The AGA Chicago Workshop. *Gastroenterology* 2004;127:310-330.
44. Peuchmaur M, Potet F, Goldfain D. Mucin histochemistry of the columnar epithelium of the esophagus (Barrett's esophagus): a prospective study. *J Clin Pathol* 1984;37:607-610.
45. Canto MI. Staining in gastrointestinal endoscopy: the basics. *Endoscopy* 1999;31:479-486.
46. Rezende L, Parra-Blanco A. Utilidad de la cromoendoscopía como método auxiliar de la colonoscopía. *Gastr Latinoam* 2005;16:192-204.
47. Curvers WL, Bansal A, Sharma P, Bergman JJ. Endoscopic work-up of early Barrett's neoplasia. *Endoscopy* 2008;40:1000-1007.
48. Pohl J, May A, Rabenstein T, Pech O, Nguyen-Tat M, Fissler-Eckhoff A, Ell C. Comparison of computed virtual chromoendoscopy and conventional chromoendoscopy with acetic acid for detection of neoplasia in Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2007;39:594-598.
49. Canto MI, Setrakian S, Willis J, Chak A, Petras R, Powe NR, Sivak MB. Methylene-blue directed biopsies improve detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2000;51:560-568.
50. Canto MI, Setrakian S, Willis J, Chak A, Petras R, Powe NR, Sivak MV Jr. Methylene blue-directed biopsies improve detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2000;51:560-568.
51. Ngamruengphong S, Sharma VK, Das A. Diagnostic yield of methylene blue chromoendoscopy for detecting specialized intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2009;69:1021-1028.
52. Shailender S, Prateek S. Magnifying endoscopy in upper GI tract and lower GI tract. *Digest Endosc* 2005;17 (suppl):S17-S19.
53. Kara MA, Peters FP, Rosmolen WD, Krishnadath KK, Ten Kate FJ, Fockens P, Bergman JJ. High-resolution endoscopy plus chromoendoscopy or narrow-band imaging in Barrett's esophagus: a prospective randomized crossover study. *Endoscopy* 2005;37:929-936.
54. Vázquez-Iglesias JL, Alonso-Aguirre P, Díz-Lois MT, Vázquez-Millán MA, Álvarez A, Lorenzo MJ. Acetic acid allows effective selection of areas for obtaining biopsy samples in Barrett's esophagus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:187-193.
55. Curvers WL, Singh R, Song LM, Wolfsen HC, Ragunath K, Wang K, Wallace MB, Fockens P, Bergman JJ. Endoscopic tri-modal imaging for detection of early neoplasia in Barrett's oesophagus: a multi-centre feasibility study using high-resolution endoscopy, autofluorescence imaging and narrow band imaging incorporated in one endoscopy system. *Gut* 2008;57:167-172.
56. Kiesslich R, Gossner L, Goetz M, Dahlmann A, Vieth M, Stolte M, Hoffman A, Jung M, Nafe B, Galle PR, Neurath MF. In vivo histology of Barrett's esophagus and associated neoplasia by confocal laser endomicroscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:979-987.
57. Pohl J, May A, Rabenstein T, Pech O, Ell C. Computed virtual chromoendoscopy: a new tool for enhancing tissue surface structures. *Endoscopy* 2007;39:80-83.
58. 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.
59. Rudolph RE, Vaughan TL, Storer BE, Haggitt RC, Rabinovitch PS, Levine DS, Reid BJ. Effect of segment length on risk for neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus. *Ann Intern Med* 2000;132:612-620.
60. Sharma P, Morales TG, Bhattacharyya A, Garewal HS, Sampliner RE. Dysplasia in short segment Barrett's esophagus: a prospective 3-years follow-up. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2012-2016.
61. Weston AP, Krmpotich PT, Cherian R, Dixon A, Topaloski M. Prospective long term endoscopic and histologic follow up of short segment Barrett's esophagus. Comparison with traditional long segment Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1997;92:407-413.
62. Prateek S. The current approach to Barrett's esophagus and dysplasia. *WGN* 2006;11:10-11.
63. Morson BC, Sobin LH, Grundmann E, Johansen A, Nagayo T, Serck-Hanssen A. Precancerous conditions and epithelial dysplasia in the stomach. *J Clin Pathol* 1980;33:711-721.
64. Schmidt HG, Riddell RH, Walther B. Dysplasia in Barrett's esophagus. *J Cancer Res Clin Oncol* 1989;110:145-152.
65. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, Dixon MF, Fenoglio-Preiser CM, Fléjou JF, Geboes K, Hattori T, Hirota T, Itabashi M, Iwafuchi M, Iwashita A, Kim YI, Kirchner T, Klumpfinger M, Koike M, Lauwers GY, Lewin KJ, Oberhuber G, Offner F, Price AB, Rubio CA, Shimizu M, Shimoda T, Sipponen P, Solcia E, Stolte M, Watanabe H, Yamabe H. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000;47:251-255.
66. Skacel M, Petras RE, Gramlich TL, Sigel JE, Richter JE, Goldblum JR. The diagnosis of low-grade dysplasia in Barrett's esophagus and its implications for disease progression. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3383-3387.
67. Hulscher JB, Haringsma J, Benraadt J, Offerhaus GJ, Ten Kate FJ, Baak JP, Tytgat GN, van Lanschot JJ, Barrett Advisory Committee. Comprehensive Cancer Centre Amsterdam Barrett Advisory Committee: first results. *Neth J Med* 2001; 58:3-8.
68. Ouatu-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.
69. Katz PO, Anderson C, Khouri R, Castell DO. Gastroesophageal reflux associated with nocturnal gastric acid breakthrough on proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1231-1234.
70. McDonald ML, Trastek VF, Allen MS, Deschamps C, Pairolo PC, Pairolo PC. Barrett's esophagus: does an antireflux procedure reduce the need for endoscopic surveillance? *Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:1135-1140.

71. Sagar PM, Ackroyd R, Hosie KB, Patterson JE, Stoddard CJ, Kingsnorth AN. Regression and progression of Barrett's esophagus after antireflux surgery. *Br J Surg* 1995;82:806-810.
72. Gossner L, May A, Stolte M, Seitz G, Hahn EG, Ell C. KTP laser destruction of dysplasia and early cancer in columnar-lined Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 1999;49:8-12.
73. Ye W, Chow WH, Lagergren J, Yin L, Nyrén O. Risk of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux disease and after antireflux surgery. *Gastroenterology* 2001;121:1286-1293.
74. Sikkema M, Kerkhof M, Steyerberg EW, Kusters JG, van Strien PM, Loosman CW, van Dekken H, Siersema PD, Kuipers EJ. Aneuploidy and overexpression of Ki67 and p53 as markers for neoplastic progression in Barrett's esophagus: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2673-2680.
75. Peters FP, Kara MA, Curvers WL, Rosmolen WD, Fockens P, Krishnadath KK, Ten Kate FJ, Bergman JJ. Multiband mucosectomy for endoscopic resection of Barrett's esophagus: feasibility study with matched historical controls. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:311-315.
76. Yamamoto H, Sekine Y, Higashizawa T, Kihira K, Kaneko Y, Hosoya Y, Ido K, Saito K, Sugano K. Successful en bloc resection of a large superficial gastric cancer by using sodium hyaluronate and electrocautery incision forceps. *Gastrointest Endosc* 2001;54:629-632.
77. Miyamoto S, Muto M, Hamamoto Y, Boku N, Ohtsu A, Baba S, Yoshida M, Ohkuwa M, Hosokawa K, Tajiri H, Yoshida S. A new technique for endoscopic mucosal resection with an insulated-tip electrosurgical knife improves the completeness of resection of intramucosal gastric neoplasms. *Gastrointest Endosc* 2002;55:576-581.
78. Ohkuwa M, Hosokawa K, Boku N, Ohtsu A, Tajiri H, Yoshida S. New endoscopic treatment for intramucosal gastric tumors using an insulated-tip diathermic knife. *Endoscopy* 2001;33:221-226.
79. Probst A, Golger D, Arnholdt H, Messmann H. Endoscopic submucosal dissection of early cancers, flat adenomas, and submucosal tumors in the gastrointestinal tract. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:149-155.
80. Gotoda T. Endoscopic resection for premalignant and malignant lesions of the gastrointestinal tract from the esophagus to the colon. *Gastrointest Clin N Am* 2008;18:435-450.
81. Schnell TG, Sontag SJ, Cheifec G, Aranha G, Metz A, O'Connell S, Seidel UJ, Sonnenberg A. Long term non-surgical management of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastroenterology* 2001;120:1607-1619.
82. Gossner L, Stolte M, Sroka R, Rick K, May A, Hahn EG, Ell C. Photodynamic therapy of high-grade dysplasia and early stage carcinomas by means of 5-aminolaevulinic acid. *Gastroenterology* 1998;22:239-245.
83. Ackroyd R, Brown NJ, Davis MF, Stephenson TJ, Marcus SL, Stoddard CJ, Johnson AG, Reed MW. Photodynamic therapy for dysplastic Barrett's oesophagus: a prospective, double blind, randomised, placebo controlled trial. *Gut* 2000;47:612-617.
84. Overholt B. Acid suppression and reepithelialization after ablation of Barrett's esophagus. *Dig Dis* 2001;18:232-239.
85. Ganz RA, Utley DS, Stern RA, Jackson J, Batts KP, Termin P. Complete ablation of esophageal epithelium with a balloon-based bipolar electrode: a phased evaluation in the porcine and in the human esophagus. *Gastrointest Endosc* 2004;60:1002-1010.
86. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, Wolfsen HC, Sampliner RE, Wang KK, Galanko JA, Bronner MP, Goldblum JR, Bennett AE, Jobe BA, Eisen GM, Fennerty MB, Hunter JG, Fleischer DE, Sharma VK, Hawes RH, Hoffman BJ, Rothstein RI, Gordon SR, Mashimo H, Chang KJ, Muthusamy VR, Edmundowicz SA, Spechler SJ, Siddiqui AA, Souza RF, Infantolino A, Falk GW, Kimmy MB, Madanick RD, Chak A, Lightdale CJ. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med* 2009;360:2277-2288.
87. Pouw RE, Wirths K, Eisendrath P, Sondermeijer CM, Ten Kate FJ, Fockens P, Devière J, Neuhaus H, Bergman JJ. Efficacy of radiofrequency ablation combined with endoscopic resection for Barrett's esophagus with early neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:23-29.
88. Lieberman DA, Oehlke M, Helfand M. Risk factors for Barrett's esophagus in community-based practice. GORGE Consortium. *Gastroenterology Outcomes Research Group in Endoscopy*. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1293-1297.
89. Cohen H, Tomasso G, Luisa Cafferata M, Zapata C, Sharma P, Armstrong D, Moraes-Filho JP, Blasco C, Corti R, Estepe G, Leite Luna L, Ortúñoz R, Sakai P, Salis G, Taulard D, Trakal E, Valdovinos M, Vergara M, González O. An evidence-based, Latin-American consensus on gastroesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:349-368.
90. Practice Parameters Committee ACG. Sampliner RE. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1888-1895.
91. Inadomi JM, Sampliner R, Lagergren J, Lieberman D, Fendrick AM, Vakil N. Screening and Surveillance for Barrett's oesophagus in high-risk groups: a cost-utility analysis. *Ann Intern Med* 2003;138:176-186.
92. Eckardt VF, Kanzler G, Bernhard G. Life expectancy and cancer risk in patients with Barrett's esophagus: a prospective controlled investigation. *Am J Med* 2001;11:33-37.
93. Menke-Pluymers MB, Schouten NW, Mulder AH, Hop WC, van Blankenstein M, Tilanus HW. Outcome of surgical treatment of adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gut* 1992;33:1454-1458.
94. Sonnenberg A, Soni A, Sampliner RE. Medical decision analysis of surveillance of Barrett's oesophagus to prevent oesophagus adenocarcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:41-50.
95. Peters JH, Clark GWB, Ireland AP, Chandrasoma P, Smyrk TC, DeMeester TR. Outcome of adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus in endoscopically surveyed and nonsurveyed patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:813-822.