

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>



ESOFAGO DE BARRETT

Dr. Antonio Rollán Rodríguez
Profesor Auxiliar
Depto. de Gastroenterología
Pontificia Universidad Católica de Chile

Definiciones

La definición y diagnóstico del esófago de Barrett (EB) ha sido objeto de discusión desde su descripción original por Norman Barrett en 1950. Se ha propuesto incluso evitar esta denominación, reemplazándola por columnar-lined esophagus, que pudiera traducirse como "metaplasia columnar del esófago". No existe actualmente una definición que sea, al mismo tiempo, universalmente aceptada y clínicamente útil.

Definición conceptual

Condición en la cual cualquier extensión del epitelio plano pluriestratificado normal del esófago es reemplazado por epitelio columnar, metaplásico.

En la práctica clínica es difícil aplicar esta definición, debido a las dificultades que representa la delimitación exacta de la unión gastroesofágica (UGE) y la imposibilidad de distinguir el epitelio columnar normal del metaplásico desde el punto de vista endoscópico.

La caracterización histológica del epitelio columnar también ha sido controversial. Se han descrito tres tipos: epitelio fúndico secretor de ácido, epitelio cardial (junctional epithelium) y epitelio de tipo intestinal con células caliciformes (también llamado epitelio columnar especializado). Los dos primeros son indistinguibles del epitelio columnar que se encuentra normalmente en la región cardial y en el cuerpo gástrico, aunque cuando se ubica en el esófago habitualmente presenta alteraciones variables en su arquitectura. El último se considera definitorio de EB.

Definición clínica y diagnóstico

Depende de la conjunción de criterios endoscópicos e histológicos. Ha evolucionado desde la exigencia de una extensión variable (>2-5 cms) de epitelio columnar por encima de la UGE, hasta aceptar como diagnóstica la presencia de cualquier extensión de epitelio columnar de tipo intestinal por encima de la UGE. En ambos casos debe enfrentarse el problema que representa la localización precisa de la UGE, que no es definida en forma coincidente por anatomistas, radiólogos, fisiólogos y endoscopistas.

En la práctica clínica, la UGE se localiza habitualmente por criterios endoscópicos (de los que el límite proximal de los pliegues gástricos parece el más confiable) o manométricos (el borde distal de la zona de hiperpresión que representa el esfínter esofágico inferior). Los

cambios dinámicos de la UGE, determinados por la respiración, la motilidad y la distensión, así como la variabilidad en la estimación de distancias, constituyen evidentes factores de error. La exigencia de una extensión mínima de epitelio columnar sobre la UGE (>2 cms) para plantear el diagnóstico es obviamente arbitraria y constituye más bien una concesión razonable a la variabilidad inherente de las mediciones.

El definir como EB cualquier extensión de epitelio intestinal en el esófago también exige tanto precisar la ubicación de la UGE como un examen histológico. Una biopsia tomada en o bajo la UGE, en un estómago con atrofia y metaplasia intestinal puede llevar a diagnosticar falsamente como EB lo que corresponde a una metaplasia intestinal del estómago.

Una duda no aclarada es la frecuencia con la que pueden encontrarse áreas de metaplasia intestinal en la UGE de personas normales. Los resultados publicados en biopsias de pacientes no seleccionados, sometidos a endoscopia por razones distintas a reflujo gastroesofágico (RGE), varían entre 9 y 32%, siendo 20% una estimación razonable.

Los dos criterios aquí analizados están correlacionados. Mientras mayor sea la extensión de esófago cubierto por epitelio columnar, mayor es la probabilidad que exista epitelio intestinal en la biopsia.

El EB comprende, por lo tanto, un amplio espectro de pacientes. En un extremo se encuentran los portadores de lo que puede llamarse un EB largo o clásico, detectados fácilmente en una endoscopia, en los que un largo segmento del esófago (>2-3 cm) está cubierto por epitelio columnar, generalmente de tipo intestinal. Estos pacientes tienen generalmente un RGE intenso y prolongado y un riesgo mucho más elevado que la población general de desarrollar un adenocarcinoma esofágico. En el otro extremo se encuentran los portadores de un EB corto o ultracorto (<2 cm), diagnosticados histológicamente por la presencia de cualquier extensión de epitelio columnar intestinal en el esófago. La asociación con RGE es menos importante y muchos son completamente asintomáticos. No ha sido precisado si el riesgo de adenocarcinoma en ellos es diferente al de la población general.

No hay una separación clara entre ambos polos, por lo que la población con EB forma probablemente un continuo entre ambos extremos. Un grupo adicional son aquellos paciente con UGE endoscópicamente normal, en los que una biopsia demuestra metaplasia intestinal a ese nivel. El riesgo potencial de esta condición es el desarrollo de un adenocarcinoma gástrico del cardias, aunque dada la frecuencia comunicada de detección en población no seleccionada (20%), es necesario aceptar que la mayor parte de estos pacientes nunca desarrollará una condición patológica relevante. Por otra parte, el biopsiar una UGE endoscópicamente normal no es una conducta apropiada en la actualidad.

Una definición consensual de EB, clínicamente útil, sería la presencia de cualquier extensión endoscópicamente detectable de metaplasia columnar en el esófago distal, cuya biopsia demuestre epitelio de tipo intestinal.

La Tabla 1 muestra un resumen de las posibilidades diagnósticas y la conducta sugerida, de acuerdo a los criterios endoscópicos e histológicos señalados.

<i>TABLA 1</i>					
<i>ESOFAGO DE BARRET: RESUMEN DE CRITERIOS DIAGNOSTICOS, PATOLOGIA ASOCIADA Y MANEJO SUGERIDO</i>					
Endoscopia	Histología	Asociacion con RGE	Asociación con cáncer	Diagnóstico propuesto	Conducta sugerida *
>2 cms de esofago con epitelio columnar	Epitelio Columnar Intestinal	Marcada	Demostrada	Esofago de Barrett	Tratar RGE. Biopsias regladas cada 6 meses a 2 años
>2 cms de esofago con epitelio columnar	Epitelio Columnar Fúndico o Cardial	Marcada	No demostrada	Esófago de Barrett (error de muestreo)	Tratar RGE. Biopsias aleatorias cada 2 años
<2 cms de esófago con epitelio columnar	Epitelio Columnar Intestinal	Variable	Probable	Esofago de Barrett (corto o ultracorto)	Tratar RGE. Biopsias regladas cada 6 meses a 2 años
<2 cms de esófago con epitelio columnar	Epitelio Columnar Fúndico o Cardial	Variable	No	Sospecha de EB ultracorto	Tratar RGE. Biopsias aleatorias cada 2 años
UGE normal	Epitelio Columnar Intestinal	No	No demostrada	UGE con metaplasia intestinal	Ninguna
* Ver Texto					

Epidemiología

La prevalencia de EB en la población general puede estimarse en aproximadamente 0,3%, de acuerdo a un estudio en autopsias. Considerando que casi todos los casos no habían sido diagnosticados en vida, el seguir sólo los casos diagnosticados clínicamente para detectar tempranamente un cáncer, debiera tener un mínimo impacto en la tasa de muerte por adenocarcinoma esofágico. El EB está fuertemente asociado con RGE, cuya frecuencia se ha estimado en USA entre 20 y 40% de la población. Sin embargo, sólo 3-5% de los pacientes con RGE tiene EB con metaplasia intestinal.

El EB es más frecuente en sexo masculino y en caucásicos y la edad media al diagnóstico es aproximadamente 60 años. Se ha descrito asociación familiar. La relación con adenocarcinoma esofágico se analiza más adelante.

Etiopatogenia

Contra la creencia original de Barrett, que postuló inicialmente un origen congénito, actualmente se acepta el EB como una condición adquirida, en la que una injuria intensa y sostenida sobre el epitelio del esófago distal, generalmente debida a RGE, provoca el reemplazo del epitelio plano pluriestratificado normal por un epitelio columnar metaplásico, más resistente al ácido. El origen de este nuevo epitelio serían células totipotenciales ubicadas en la capa basal o germinativa del epitelio esofágico.

Relación entre EB y RGE. La asociación entre EB y RGE fue planteada precozmente luego de su descripción inicial y confirmada en 1970 por Bremner, utilizando un modelo experimental en perros.

Diversos estudios demuestran que el EB es más frecuente en pacientes sometidos a endoscopia por síntomas de RGE que en los estudiados por otras causas y que los pacientes con EB tienen mayor frecuencia de esofagitis, estenosis, úlcera esofágica y otras complicaciones del RGE. Estudios con pHmetría de 24 horas muestran que los pacientes con EB tienen mayor intensidad y frecuencia de exposición al reflujo ácido que el resto de los pacientes con RGE, lo que pudiera relacionarse con presiones promedios del esfínter gastroesofágico inferior (EEI) más bajas y peristalsis esofágica menos activa. No hay estudios publicados sobre la frecuencia de relajaciones transitorias del EEI en estos pacientes. La influencia de la esofagitis sobre la motilidad debe tenerse en cuenta al interpretar los resultados manométricos. El EB representa probablemente la expresión más intensa del espectro fisiopatológico del RGE, aunque hasta un 25% de los pacientes con EB "largo" o "clásico" son asintomáticos. Como se anotó previamente, la asociación entre RGE y EB "corto" es mucho menos clara y una proporción desconocida, pero probablemente mayoritaria de estos pacientes, es asintomática.

EB y reflujo duodeno-gastro-esofágico. La importancia sinérgica de ácido y pepsina como causa de injuria esofágica está apoyada en evidencias clínicas y experimentales. Sin embargo, la frecuencia y duración de la exposición ácida no siempre predice la intensidad del daño. Esto sugiere la acción de factores adicionales. Entre ellos se cuentan la resistencia inherente de la mucosa esofágica, el efecto protector de la saliva, la secreción esofágica de bicarbonato y, posiblemente, el reflujo de contenido duodenal hasta el esófago, que incluye sales biliares, lisolecitinas y tripsina.

Los métodos disponibles para detectar reflujo duodeno-gastro-esofágico (RDGE) son subóptimos y sólo semicuantitativos. El más confiable actualmente es el Bilitec®, sistema de fibra óptica que detecta la presencia de bilirrubina por espectrofotometría. Diversos estudios utilizando este sistema sugieren que existe una acentuación progresiva tanto en la cuantía del reflujo ácido como del RDGE desde controles sanos hasta pacientes con esofagitis y que los valores máximos se observan en los pacientes con EB. Un estudio de Vazzi y Richter mostró que la exposición simultánea del esófago al ácido y al contenido duodenal ocurría en el 95% de los pacientes con EB y en el 79% de los con RGE, sugiriendo una acción sinérgica entre el efecto nocivo del ácido y el RDGE. Otros estudios sugieren que en los pacientes con EB la exposición esofágica al contenido duodenal es más intensa que en los pacientes que tienen

sólo esofagitis. Estudios en pacientes con gastrectomía parcial sugieren que, en ausencia de ácido, el RDGE puede asociarse a síntomas de RGE pero muy raramente a esofagitis, sugiriendo que la actividad ácido-péptica es necesaria para producir injuria esofágica.

El Bilitec® también ha confirmado que el tratamiento agresivo con bloqueadores de la bomba de protones reduce dramáticamente tanto el reflujo ácido como el RDGE, incluso en pacientes con EB. Los mecanismos involucrados no están claros, pero pudiera atribuirse a una disminución en el volumen de la secreción gástrica. Además, el aumento del pH intragástrico e intraesofágico podría inducir cambios cualitativos en algunos de los componentes del RDGE implicados en la injuria esofágica, disminuyendo su toxicidad.

EB y cáncer. La frecuencia de adenocarcinoma esofágico ha aumentado sustancialmente en USA, mientras disminuye la frecuencia de carcinoma epidermoide. Entre 0,8 y un 3,7% de los cánceres esofágicos fueron adenocarcinomas en el periodo que va de 1926 a 1976, mientras entre 1979 y 1992 esta frecuencia subió a 54-68% en diversas series. En Chile, la tasa de mortalidad por cáncer de esófago se ha mantenido en aproximadamente 5 por cien mil habitantes entre 1982 y 1991. No existen datos separando los tipos histológicos.

La mayoría de los adenocarcinomas esofágicos se implantan en EB. La progresión neoplásica es escalonada y puede reconocerse morfológicamente en la secuencia metaplasia => displasia => cáncer. Los pacientes con EB tienen 30 a 125 veces más riesgo que la población general de desarrollar un adenocarcinoma esofágico, el que se ha estimado entre 0,5 y 1 por 100 pacientes con EB por año. De este modo, el EB es claramente una lesión premaligna. A pesar de este mayor riesgo, la mayor parte de los pacientes con EB fallecen de causas no relacionadas con esta enfermedad.

En USA, y también en Chile, una proporción creciente de adenocarcinomas gástricos se localizan en la región cardial. La histología del adenocarcinoma cardial es similar al del adenocarcinoma esofágico y su frecuencia también va en aumento. Se ha postulado que estos dos cánceres constituyen una sola entidad, ambos relacionados con el RGE y EB.

La detección de displasia en el epitelio columnar intestinal constituye el único marcador de mayor riesgo de malignización en pacientes con EB. La displasia no es reconocible endoscópicamente, por lo que es necesario realizar biopsias sistemáticas de la mucosa metaplásica. El uso de marcadores biológicos de proliferación celular y la detección de alteraciones en oncogenes y genes supresores de tumor en áreas de mucosa metaplásica, constituyen herramientas de detección precoz que debieran demostrar su utilidad en el futuro cercano.

Manifestaciones clínicas

La presencia de metaplasia columnar en el esófago distal no causa síntomas por sí misma, sino por su asociación con RGE o sus complicaciones. La endoscopia con biopsias dirigidas constituye el gold-standard para el diagnóstico de EB. Sin embargo, debido a la gran cantidad de pacientes con RGE y la baja frecuencia de EB, no parece costo-efectivo el realizar

endoscopia a todos ellos. Se ha sugerido que los siguientes pacientes con RGE deben ser sometidos a una endoscopia:

- RGE complicado (disfagia, estenosis, úlcera, hemorragia).
- RGE con esofagograma que muestre patrón reticular o pseudomembranas.
- RGE con sintomatología persistente a pesar del tratamiento.
- RGE asociado a esclerodermia.

Tratamiento

La consistente asociación entre EB y RGE hace atractiva la hipótesis de que al eliminar el RGE, la metaplasia esofágica podría revertirse y ser reemplazada nuevamente por epitelio esofágico normal. Sin embargo, hasta ahora ni el tratamiento médico ni el quirúrgico del RGE han demostrado en forma consistente una regresión significativa del epitelio metaplásico o disminución del riesgo de cáncer esofágico. La posibilidad de que un tratamiento agresivo del RGE pudiera prevenir la aparición de EB (prevención primaria) o evitar su progresión (prevención secundaria) constituye una hipótesis razonable pero no suficientemente comprobada. Ni la terapia médica ni la quirúrgica evitan la necesidad de seguimiento endoscópico y biopsias para detectar precozmente displasia o cáncer en la mucosa metaplásica.

Seguimiento endoscópico. La demostrada asociación entre EB y adenocarcinoma esofágico justifica su denominación de condición premaligna. Un estudio reciente sugiere que el seguimiento endoscópico e histológico seriado de los pacientes con EB tiene un perfil de costo-beneficio más favorable que la mamografía para la detección precoz de cáncer de mama. Sólo se justifica el seguimiento en los pacientes que acepten o estén en condiciones de someterse a cirugía en caso de detectarse un cáncer, aunque este concepto puede requerir modificaciones en el futuro, si la terapia endoscópica demuestra su eficacia. Se ha sugerido endoscopia a intervalos variables entre 6 meses (cuando existe displasia leve o moderada) y 2 años (cuando no hay displasia). Cuando se detecta displasia intensa (severa) la conducta es debatida entre cirugía y seguimiento endoscópico con biopsias cada 1-3 meses, pero la mayor parte de los autores se inclina a indicar esofagectomía, por la alta frecuencia de carcinoma invasor concurrente. Las biopsias deben ser regladas, tomando una muestra de cada cuadrante del esófago, cada 2 cm, a lo largo de toda la zona metaplásica, así como biopsias adicionales de cualquier zona sospechosa.

Tratamiento médico. Los objetivos son lograr alivio sintomático e intentar detener la extensión proximal de la metaplasia. Se basa en los bloqueadores de la bomba de protones. El alivio sintomático por sí solo no constituye evidencia suficiente de bloqueo ácido adecuado, por lo que se ha recomendado pHmetría de 24 horas intratratamiento, para ajustar las dosis hasta lograr una normalización de la exposición ácida del esófago, requiriéndose habitualmente dosis de omeprazol entre 40 y 80 mg/día.

Tratamiento quirúrgico. Puesto que la cirugía no ha demostrado efectos convincentes sobre la mucosa metaplásica, las indicaciones de cirugía anti RGE en los pacientes con EB debieran ser las mismas que para el resto de los pacientes con RGE. Como los pacientes con EB pertenecen frecuentemente al grupo con RGE intenso, no es de extrañar que tanto la

frecuencia de alteraciones graves en los mecanismos fisiológicos anti reflujo como la asociación con esofagitis refractaria o recurrente, estenosis y úlcera esofágica, sea también más elevada en este grupo de pacientes. Algunos han planteado que la sola presencia de EB predice una mala respuesta al tratamiento médico, y que la mayor parte de estos pacientes son candidatos a terapia quirúrgica. Las técnicas quirúrgicas generalmente empleadas son las mismas que en el resto de los pacientes con RGE, aunque algunos autores han sugerido la necesidad de agregar técnicas específicas para evitar el RDGE, cuyo real papel en la patogenia del EB es aún debatida.

Terapia ablativa endoscópica. Diversas formas de terapia ablativa endoscópica (TAE), generalmente asociadas a terapia anti RGE, se han empleado para tratar el EB, estimuladas por la incapacidad de lograr regresión de la metaplasia solo con terapia anti RGE. La hipótesis actual es que la eliminación de la mucosa metaplásica, acompañada de un intenso bloqueo de la secreción de ácido, promovería la reepitelización a partir de epitelio escamoso normal. Si bien existen reportes que demuestran reepitelización escamosa luego de TAE, también está documentada la persistencia de focos de metaplasia columnar por debajo del epitelio escamoso, e incluso la aparición de adenocarcinoma luego de TAE. Los resultados globales a largo plazo son difíciles de evaluar debido a la diversidad de técnicas empleadas (que incluyen láser Nd:YAG, láser argón, electrocoagulación multipolar y terapia fotodinámica) así como por la falta de seguimiento prolongado. La terapia fotodinámica representa probablemente la modalidad más promisorias. Actualmente la TAE debe ser considerada dentro de protocolos de investigación, incluyendo esencialmente pacientes con displasia que tengan alto riesgo quirúrgico o que rechacen la cirugía.

Referencias escogidas

1. Beck IT, Champion MC, Lemire S, Thomson AB, et al. The second canadian consensus conference on the management of patients with gastroesophageal reflux disease. *Can J Gastroenterol* 1997; 11 (Suppl B) :7B-20B.
2. Cameron AJ. Epidemiology of columnar-lined esophagus and adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 1997; 26:487-94.
3. Csendes A, Braghetto I, Burdiles P, Diaz JC, Maluenda F, Korn O. A new physiologic approach for the surgical treatment of patients with Barrett's esophagus: technical considerations and results in 65 patients. *Ann Surg* 1997; 226:123-33.
4. Bremner CG, Bremner RM. Barrett's esophagus. *Surg Clin North Am* 1997; 77:1115-37.
5. Marshall RE, Anggiansah A, Owen WJ. Bile in the oesophagus: clinical relevance and ambulatory detection. *Br J Surg* 1997; 84: 21-8.
6. Richter JE. Long-term management of gastroesophageal reflux disease and its complications. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 30S-34S y 34S-35S.
7. Sampliner RE. Ablative therapies for the columnar-lined esophagus. *Gastroenterol Clin North Am* 1997; 26:685-94.
8. Spechler SJ. Short and ultrashort Barrett's esophagus--what does it mean? *Semin Gastrointest Dis* 1997; 8: 59-67.
9. Vaezi MF, Richter JE. Bile reflux in columnar-lined esophagus. *Gastroenterol Clin North Am* 1997; 26:565-82