



Diagnóstico, seguimiento y tratamiento endoscópico del esófago de Barrett

María Elena López Acosta,* Gonzalo Rodríguez Vanegas,* Alberto Farca Belsaguy,* Guillermo de la Mora Levy,* Felipe Presenda Miller,* Alberto González Angulo*

Resumen

Se reconoce al esófago de Barrett (EB) como una entidad pre maligna del adenocarcinoma (AC), y complicación del reflujo gastroesofágico, sin embargo existen diferentes opiniones en cuanto al diagnóstico endoscópico, vigilancia y tratamiento. En esta revisión se analizan técnicas nuevas de detección endoscópica, el seguimiento y el protocolo de estudio al encontrar displasia o adenocarcinoma in situ, así como la indicación, eficacia y seguridad de diferentes tratamientos endoscópicos. ¿Por qué no todos los pacientes con reflujo gastroesofágico desarrollan esófago de Barrett? ¿Cuál es la incidencia de esófago de Barrett de segmento corto? ¿Es suficiente la terapia antiácidica adecuada -médica o quirúrgica- para impedir la evolución a adenocarcinoma? ¿Qué vigilancia de acuerdo a costo beneficio debe llevar un paciente con EB? ¿Es una realidad la ablación y reepitelización con células escamosas mediante algún método? ¿Existen biomarcadores capaces de predecir grupos de mayor riesgo de evolución a adenocarcinoma? ¿Qué tratamiento es el más adecuado en caso de displasia severa y en adenocarcinoma temprano? Son todos temas aún controversiales que se exponen a continuación.

Palabras clave: Tratamiento endoscópico del esófago de Barrett, esófago de Barrett.

PROBLEMAS EN LA DEFINICIÓN DE ESÓFAGO DE BARRETT (EB)

En 1950 un cirujano británico, Norman Barrett, describió una serie de pacientes que presentaban ulceraciones en un órgano tubular, intra torácico que parecía ser el esófago, excepto porque la porción distal presentaba epitelio de tipo columnar, suponiendo que era el estómago herniado al tórax, traccionado por un esófago corto congénito.¹ Pese a que ignoró la fisiopatología de la entidad, se reconoció desde entonces al EB como la presencia de epitelio de aspecto columnar en el extremo distal del esófago. Desde entonces la definición ha sufrido

Abstract

Barrett's esophagus is recognized as a premalignant lesion which may evolve to adenocarcinoma and it is a complication of gastroesophageal reflux. Nevertheless, there is still controversy about its endoscopic diagnosis, surveillance and treatment. This review analyzes new techniques for endoscopic detection, surveillance and treatment algorithms whenever dysplasia or adenocarcinoma are found. It also reviews the indications, efficiency and security of various endoscopic treatments. Why is it that not all patients with gastroesophageal reflux develop Barrett's esophagus? Is adequate medical or surgical anti-reflux treatment enough to avoid the development of adenocarcinoma? Which is the best surveillance's protocol in BE? Is ablative treatment and further reepithelialization with squamous epithelium possible? Are there biomarkers capable of predicting which patients have a greatest risk for developing adenocarcinoma? Which treatment is adequate for high-grade dysplasia or early adenocarcinoma? These are still controversial subjects which will be analyzed throughout this review.

Key words: Endoscopic treatment of Barrett's esophagus, Barrett's esophagus.

cambios de acuerdo a los hallazgos histológicos, la fisiopatología y la relación con evolución a adenocarcinoma. Antiguamente se describían tres tipos de EB: a) fúnctico (células parietales y principales), b) de la unión o cardial (células productoras de moco) y c) metaplasia intestinal completa (epitelio columnar especializado).² Dada la dificultad de identificar a la unión esofagogástrica endoscópicamente, para biopsiar al esófago distal, por condiciones como esofagitis severa y hernias hiatales grandes, y obtener resultados falsos positivos, se acordó arbitrariamente a principios de los ochenta definir como epitelio de Barrett al epitelio columnar obtenido 2-3 cm por encima de la unión esofagogástrica.³ Ello condicionó aún más problemas técnicos y conceptuales: a) dificultad de delimitar la unión esofagogástrica por las variantes anatómicas de la misma, hernias hiatales grandes, arqueo del paciente durante la endoscopia y paso de pliegues hacia el tórax, b) las medidas

* Servicio de Gastroenterología y Endoscopia Hospital General "Dr. Manuel Gea González", México D.F.

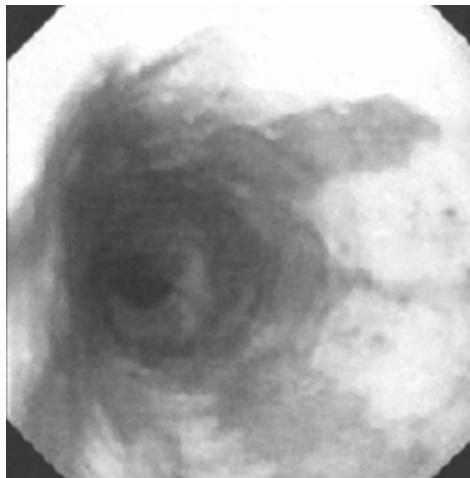


Figura 1. Esófago de Barrett "típico".

tendían a ser imprecisas. Posteriormente se reconoció sólo a la metaplasia intestinal, como factor de riesgo para el desarrollo de adenocarcinoma y no al resto de los epitelios gástricos reconocidos como Barrett,⁴ y a principios de los noventa investigaciones sobre carcinogénesis e histología definieron al EB como la presencia de metaplasia intestinal en cualquier sitio del esófago, concepto que perdura hasta nuestros días.⁵

EPIDEMIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DEL ESÓFAGO DE BARRETT

Se encuentra EB en 8 a 20% de los pacientes sometidos a endoscopia por síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico.⁶⁻⁸ Datos de necropsia provenientes de la población general han estimado que por cada caso diagnosticado, otros 20 pasan inadvertidos.⁹ Es una enfermedad predominantemente en varones de raza blanca.^{6,10} La prevalencia aumenta hasta

que se alcanza una meseta entre la séptima y la novena décadas de la vida.¹⁰ La dificultad para identificar al EB es debido a que los síntomas no difieren de la enfermedad por reflujo gastroesofágico convencional, no complicada, incluso se ha descrito menor sensibilidad al ácido que en estos últimos.¹¹

No está claro porqué algunos sujetos con enfermedad por reflujo gastroesofágico desarrollan EB, en tanto otros no. Se ha propuesto una marcada exposición de la mucosa esofágica al ácido como uno de los factores más relevantes.¹²⁻¹⁵ Se ha demostrado que la calidad del reflujo es diferente en estos grupos,^{16,17} el EB también se relaciona con respuesta secretora de ácido aumentada ante la administración exógena de gastrina.¹⁸ Se ha mencionado el papel del reflujo duodenogástrico, encontrando mayor exposición al reflujo gástrico alcalino en EB que en reflujo gastroesofágico no complicado.¹⁹ Otras alteraciones en la motilidad del esófago como tránsito esofágico prolongado, baja presión en reposo del esfínter esofágico inferior y disfunción en la peristalsis esofágica, también han sido implicados.²⁰ La aparición del EB requiere daño de la mucosa esofágica acompañado de un ambiente anormal de reparación epitelial, de ahí que se inició la sugerencia de predisposición genética.²¹ De estudios animales está claro que el EB no representa una migración ascendente de la mucosa cilíndrica gástrica, sino es resultado de metaplasia cilíndrica.²² No está claro cuál es la célula de origen; las posibilidades incluyen células glandulares esofágicas, mucosa gástrica heterotópica o diferenciación anormal de la célula madre primordial del esófago.²³ Se desconoce el mecanismo exacto por el cual el daño desencadena metaplasia, y porqué esto ocurre sólo en algunos individuos.

DIAGNÓSTICO ENDOSCÓPICO

El epitelio de Barrett se reconoce durante la endoscopia por el aspecto de color rosa salmón y aterciopelado, en contraste



2a.



2b.

Figura 2a. Esófago de Barrett de segmento corto.
2b. Delimitación de la UEG Biopsiar por encima.

con el color blanco nacarado de la mucosa escamosa normal del esófago, en la unión esofagogastrica (UEG). Puede adoptar varias configuraciones: en isletas o parches de mucosa dentro del esófago, por encima de la UEG; en lengüetas o extensiones digitiformes (*Figura 1*) o encontrarse en una UEG de aspecto irregular o prominente, incluso normal (EB de segmento corto (*Figura 2a*).

En un estudio se encontró que la probabilidad de encontrar metaplasia especializada se incrementa directamente con la longitud de las lengüetas encontradas, por lo tanto pacientes con extensión de la mucosa cilíndrica 3 cm o más, el hallazgo de metaplasia intestinal excede al 90%,²⁴⁻²⁶ sin embargo la frecuencia de EB de segmento corto, es decir metaplasia intestinal dentro de los 2 cm de esófago por encima de la UEG, se ha reportado de 37 a 48%, con un riesgo aparentemente mayor de aparición de adenocarcinoma que el segmento largo.²⁷

Pese a que el Consenso Mundial para el estudio del esófago de Barrett en 1990²⁸ no recomendó obtener especímenes de rutina de una UEG de aspecto normal, trabajos recientes justifican lo anterior ante un paciente con historia de reflujo gastroesofágico clínico crónico²⁹ (*Figura 2b*).

El grado de dificultad aumenta si se encuentran esofagitis severa y/o hernia hiatal grande, pues puede ser difícil definir con claridad el cambio de epitelios y dirigir la toma de la biopsia.

SEGUIMIENTO ENDOSCÓPICO DEL ESÓFAGO DE BARRETT

La incidencia de adenocarcinoma, con base en la vigilancia longitudinal en pacientes con EB es de un caso por 52 a 441 años paciente,^{30,31} los individuos con EB tienen 30 a 125 más probabilidades que la población general de desarrollar adenocarcinoma.^{26,32}

Esta neoplasia se desarrolla a partir de una serie de mutaciones genéticas secuenciales en las células metaplásicas, es por ello que se pueden detectar histológicamente cambios morfológicos previos, sobre todo variaciones en el núcleo celular, conocidos como displasia. La vigilancia endoscópica en el EB se encuentra dirigida primariamente a la búsqueda de cambios displásicos para que la resección de este epitelio mediante algún método impida el desarrollo de una neoplasia. Desdichadamente el grado de displasia puede afectarse en su interpretación aún cuando morfológicamente existen criterios para graduarla,³⁶ debido al grado de regeneración de la mucosa como respuesta al daño inflamatorio.³³

Estudios costo beneficio recomiendan que una vez diagnosticado EB se debe seguir al paciente independientemente del tratamiento antirreflujo eficaz- médico o quirúrgico-, con

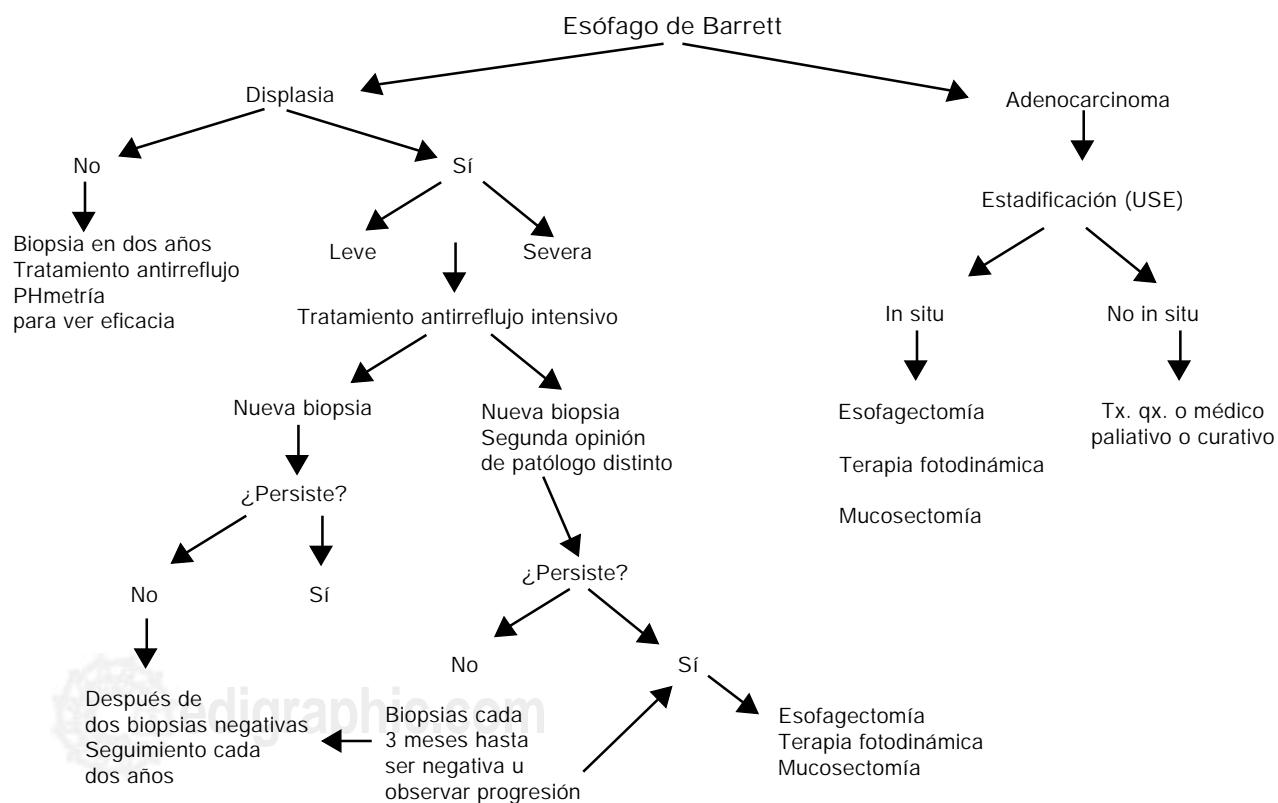
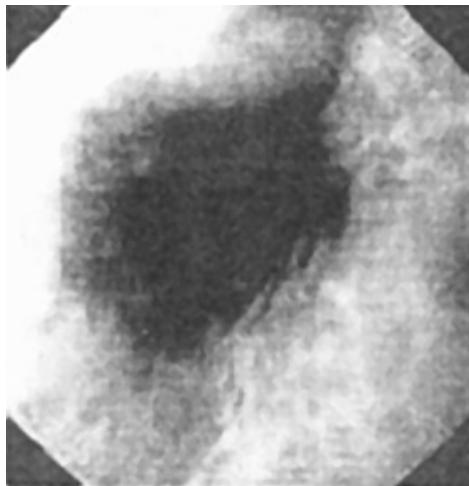


Figura 3. Vigilancia endoscópica en esófago de Barrett y opciones terapéuticas.



4a.



4b.

phic.com

Figura 4. Unión esofagogástrica irregular (a) sospechosa de epitelio metaplásico. (b) Posterior a la aplicación de lugol al 2% (b) se delimita mejor la zona.

endoscopia cada dos años. Debe realizarse toma de biopsia con pinza jumbo (obtención de especímenes mayores) en cada cuadrante cada cm en forma ordenada de distal a proximal, abarcando la totalidad de la longitud del segmento.^{27,34}

El cáncer se desarrolla a partir de una serie de eventos, y la displasia es un marcador de malignidad. En caso de reportarse displasia leve, debe darse terapia antirreflujo efectiva (dosis de 40-80 mg de omeprazol, 30 mg de lanzoprazol o 40 mg de pantoprazol) y repetir la toma de la biopsia en 8 semanas, de persistir debe vigilarse cada 3 meses, para descartar la posibilidad de displasia severa o adenocarcinoma²⁷ (*Figura 3*).

Si se reporta displasia severa, debemos recordar que se encuentra adenocarcinoma oculto en el 30-50% en algún sitio del esófago, y han reportado piezas quirúrgicas posesofagectomía hasta 3% de adenomegalías asociadas.³⁵ Sin embargo el problema existe cuando se asocia a reacción inflamatoria extensa, por lo que se debe analizar la laminilla por un segundo patólogo, pues las alteraciones nucleares pueden tener variabilidad inter-observador.^{35,36} Una de las limitaciones de utilizar a la displasia como biomarcador de transformación maligna es precisamente el desacuerdo inter e intra observador

en el diagnóstico patológico de displasia, es por ello que la aparente regresión de displasia de alto grado, posterior a terapia antirreflujo con inhibidores de bomba, realmente se trate de atipia inflamatoria que se confundió como displasia de alto grado. En la mayoría de los pacientes el diagnóstico de displasia se identifica en una pequeña muestra de todos los especímenes tomados durante la vigilancia, de tal manera que no es posible la identificación del sitio preciso donde fue encontrada. Se ha realizado la técnica del mapeo, pero en la práctica real no ha resultado.³⁷

MEJORANDO LA SENSIBILIDAD DEL DIAGNÓSTICO ENDOSCÓPICO

Si bien el objetivo de la detección oportuna de EB es la búsqueda de displasia y adenocarcinoma, existen técnicas que mejoran la sensibilidad del estudio endoscópico apoyando la revisión del mejor experto.

La cromoscopia es una técnica que se basa en la aplicación de una tinción o un pigmento para mejorar la localización caracterización o diagnóstico de una lesión en la mu-

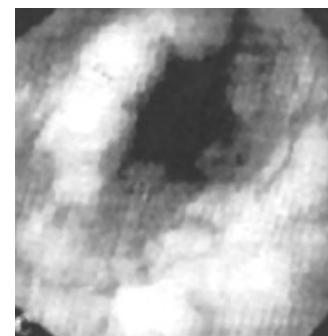
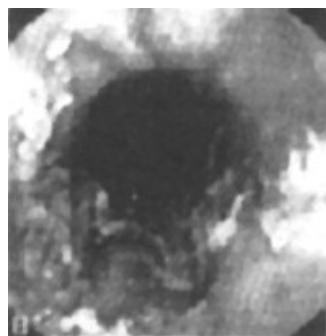
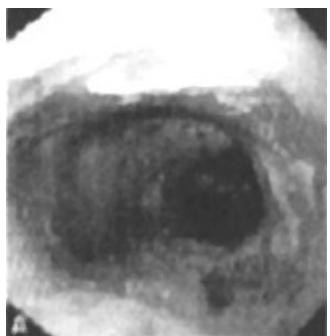
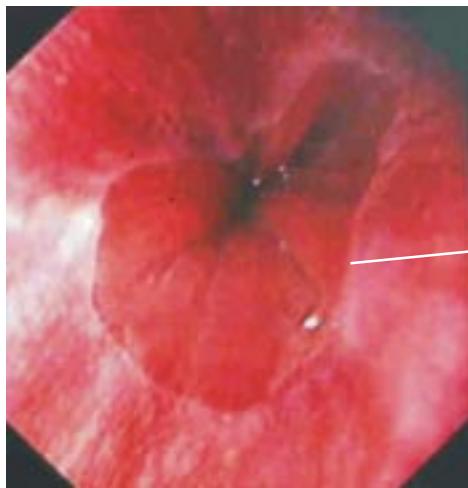


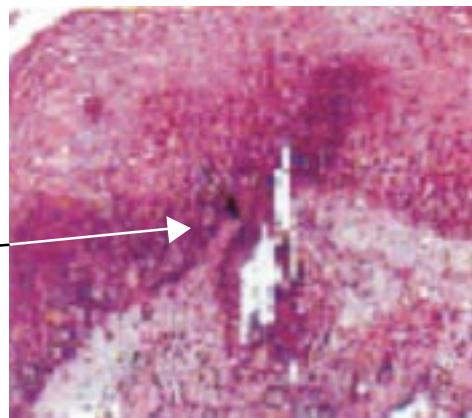
Figura 5. Esófago de Barrett. Posterior a la aplicación de argón. Control 6 meses.



6a.

cosa. Las tinciones vitales como el azul de metileno, lugol y azul de toluidina son absorbidas por los epitelios, en tanto que otras como tinciones de contraste como el índigo carmín o el ácido acético proveen un relieve para diferenciar lesiones. En el EB las tinciones vitales ayudan a delimitar la zona de cambio de epitelios, además de teñir o no áreas de inflamación, metaplasia, displasia o cáncer, lo cual facilita la toma de la biopsia. El azul de metileno se utiliza al 0.5%. Se aplica previamente un mucolítico, en el esófago, basta con 20 cc (n-acetilcisteína), con un irrigador que permite la difusión en haz, cubriendo en forma circunferencial al esófago, posteriormente se esperan dos minutos y se irriga el azul de metileno, se lava con agua inyectable y las zonas metaplásicas se tiñen fuertemente de azul, elevando la sensibilidad al dirigir la toma de biopsia.³⁸ Se han sugerido además otros métodos de contraste con cristal violeta, la finalidad es resaltar. El lugol se utiliza al 1-2%, la base es que se adhiere a epitelios ricos en glucógeno, sanos, como el escamoso no queratinizado del esófago, por lo tanto las células con daño inflamatorio, displásico o neoplásico en la unión no se tiñen y estas zonas "ugol negativas" son las indicadas para la toma de biopsias. Al principio parecería aumentar el tiempo de realización de la endoscopia, facilitar sólo la tinción del personal de enfermería, médico y accesorios, menos al paciente, pero con la práctica y la rutina, es un método eficaz, barato y relativamente rápido, que aumenta un promedio de 7 minutos al estudio endoscópico, y mejora la sensibilidad de las biopsias en forma significativa.³⁸ En la unidad de Endoscopia de nuestro Hospital utilizamos en forma rutinaria para EB lugol al 2% y ácido acético para crear un relieve y delimitar mejor la unión esofagogastrica (*Figura 4*).

Se han encontrado biomarcadores más sensibles que la displasia mediante biología molecular, con excelente correlación para el hallazgo de adenocarcinoma, por lo que estas técnicas



6b.

Figura 6a. Regresión macroscópica aparente, posterior a argón.

6b. Epitelio metaplásico por debajo de la regeneración escamosa.

genéticas constituirán la base en un futuro para predecir el fenotipo de expresión de displasia y adenocarcinoma en un epitelio de Barrett. A partir de la búsqueda de estas aberraciones cromosómicas, oncogenes, alteración en el gen de la proteína de supresión tumoral -p53-, aneuploidía del DNA, se podrán identificar pacientes de alto riesgo.³⁹

Se han descrito nuevos métodos como la inducción de fluorescencia mediante dosis bajas (10-20mg kg/peso) de ácido 5 aminolevulínico (fotosensibilizador utilizado en terapia fotodinámica) y un haz de luz roja, las zonas displásicas fueron fluoresceína-negativas^{40,41} y guiaron el sitio de la toma de biopsia, la espectroscopía con luz infrarroja, (laser) el principio físico es que cada epitelio emite un espectro diferente de acuerdo a la calidad del tejido, de tal manera que se conoce el espectro normal para el epitelio escamoso, el metaplásico de tipo intestinal, displasia y cáncer. El procedimiento consta en introducir una sonda de fibra óptica por el canal del trabajo del endoscopio la cual emite un haz de luz que estimula al tejido para la producción de un espectro que es recogido por el mismo instrumento y se plasma en una gráfica en un monitor alterno al del endoscopio, en tiempo real, la ventaja es también la guía de la toma de la biopsia y la identificación de sitios displásicos y neoplásicos.⁴²

Se tiene la opción recientemente del uso de la tomografía óptica coherente, la cual sigue el principio del ultrasonido y es capaz de identificar, además de epitelio metaplásico, la localización de lesiones submucosas, estadificarlas adecuadamente y es un equipo portátil, con una sonda que se introduce a través del canal del endoscopio.⁴³

Otra opción es la endoscopia de magnificación, que logra aumentos hasta de 40x, y con el auxilio de tinciones como el azul de metileno, lugol, es posible la demarcación del epitelio metaplásico y zonas excavadas o elevadas que sugieren *ca in situ*, procedimiento que se conoce como biopsia óptica.⁴⁴

Con todas estas opciones se trata de identificar durante el diagnóstico y el seguimiento pacientes de alto riesgo para desarrollo de adenocarcinoma y proponer el tratamiento adecuado.

TRATAMIENTO DEL ESÓFAGO DE BARRETT

El objetivo de tratamiento del EB ha sido la reducción de las complicaciones: hemorragia, estenosis, displasia y adenocarcinoma, así como las molestias en relación al reflujo gastroesofágico.

TRATAMIENTO MÉDICO Y QUIRÚRGICO: ¿REGRESIÓN?

Tratamiento médico:

Si bien el daño que origina EB se ha asociado además del reflujo ácido al biliar, pues se ha encontrado reflujo duodenogástrico significativamente mayor que en reflujo gastroesofágico no complicado,^{19,45,46} la supresión ácida ha demostrado disminuir los síntomas mediante la normalización del pH intraesofágico, aunque generalmente el paciente con EB requiere una dosis mayor que los reflujores de ácido no complicados.⁴⁷ De acuerdo a un metaanálisis⁴⁸ que incluye a más de 500 pacientes, en donde se estudiaron grupos de pacientes desde 1980 tratados con altas dosis de bloqueadores H₂ (cimetidina dosis de 600-1200 mg día y ranitidina 600-1800g día) y de inhibidores de la bomba de protones (omeprazol 20-

60 mg día y lanzoprazol 60 mg día), no se encontró regresión del EB, algunos sólo reportan la disminución de la longitud del segmento.

Tratamiento quirúrgico:

Además de proveer la ventaja de la supresión ácida, la funduplicatura tiene la ventaja de limitar el daño por el reflujo biliar, relacionado también a la patogénesis del EB. En cuanto a la regresión, en la misma revisión,⁴⁸ se estudian aproximadamente 450 pacientes, incluyendo funduplicatura tipo Nissen, y la colocación de la prótesis antirreflujo de Angelchik, en donde se demuestra la superioridad de la cirugía sobre el tratamiento médico en cuanto a control de los síntomas, sin embargo aun cuando en dos estudios se reporta regresión, metodológicamente se encuentran algunos errores que invalide esta conclusión.

Métodos endoscópicos: Ablación

El objetivo de la ablación endoscópica en EB es eliminar mediante algún método lo suficientemente profundo al epitelio metaplásico, para permitir la regeneración del epitelio escamoso sano en un ambiente de supresión ácida, ya sea terapia médica o quirúrgica.⁴⁹ Se han utilizado diferentes modali-

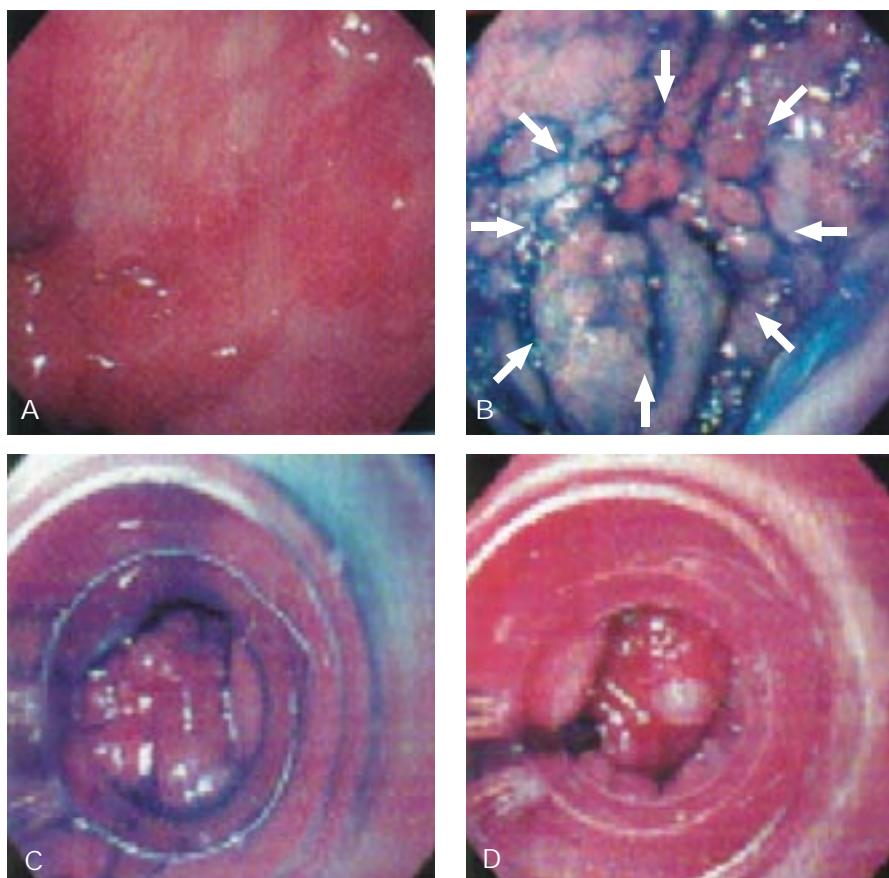


Figura 7. Mucosectomía con asa y capuchón endoscópico.

dades. En general se pueden dividir en métodos de contacto y no contacto y mucosectomía.

Coagulación térmica de contacto

Se ha utilizado la coagulación multipolar, técnicamente para quemar el epitelio metaplásico. Sampliner⁴⁸ trató a 10 pacientes, en forma hemicircunferencial, tomando como control al 50% de la circunferencia restante de cada paciente. El seguimiento fue de 12 meses con supresión ácida con omeprazol, con monitoreo para control adecuado con pHmetría. Se documentó regresión a los 12 meses de las áreas tratadas pero el 30% demostró recurrencia entre los 19-53 meses. Kovacs^{48,49} reportó regresión en 22 de 27 (80%) pacientes, sin embargo él llamó regresión a la disminución de la longitud del segmento. Si bien esta técnica no es tan costosa y el daño de la pared aparentemente no es excesivo, se tuvieron algunas complicaciones como odinofagia, disfagia, dolor torácico y hemorragia por una úlcera esofágica. Montes⁴⁹ reporta su experiencia con coagulación bipolar en paciente posoperados mediante cirugía laparoscópica, sin reportar recurrencia en 14 pacientes estudiados a 21 meses. También se ha utilizado el heat probe y el gold probe (sondas caloríficas usadas regularmente para el tratamiento de hemorragia digestiva por lesiones vasculares o en vasos visibles de úlceras). En un estudio con Heat Probe en 13 pacientes, se logró regresión en 10, sin embargo en estos se demostró epitelio metaplásico por debajo de epitelio escamoso regenerado (23%), con displasia de bajo grado en uno. El seguimiento fue de 12 meses.⁴⁸

Coagulación térmica con argón plasma

Es un método de no contacto. Mediante una sonda que se introduce por el conducto de trabajo del endoscopio, se transmite un haz de gas argón, en la punta existe un electrodo de alta frecuencia que eleva la temperatura del gas, logrando la coagulación de tejido en forma segura, relativamente, pues la penetración no va más allá de 3 mm, disminuyendo la probabilidad de perforación y formación ulterior de estenosis. Tiene la ventaja de tratar zonas extensas de tejido, como en la proctitis posradiación o el estómago en sandía, en una sola sesión. Ha sido utilizado en EB en al menos 10 grupos serios de endoscopia en el mundo, en estudios llevados en forma controlada con supresión ácida médica. En México se tiene la experiencia con pocos pacientes. En nuestra Unidad lo hemos descartado para manejo del EB desde 1997 por las áreas de quemadura extensa, recidiva y aparición de epitelio metaplásico por debajo del escamoso. Si bien se ha reportado regresión a seguimientos mayores a 6 meses, el problema ha sido la necesidad de múltiples sesiones, se han reportado perforación y muerte en el 2% de los casos, pero quizás lo más importante sea la metaplasia por debajo del epitelio regenerado que va del 22 al 29%, en algunos casos con focos de displasia y adenocarcinoma (1%) (*Figuras 5 y 6*).^{48,50,51,56}

Láser

Nd:YAG (neodimio, itrio, aluminio) láser: Son pocos los pacientes que se han incluido, mostrando regresión parcial, además del costo y de requerirse varias sesiones, el tratamiento médico con inhibidores de bomba, debe ser de por vida por la alta recurrencia de la metaplasia intestinal al suspenderlo. Se ha utilizado también el KPT (potasio, titanio, fosfato) láser, quien logra temperatura en la mucosa esofágica de 65°C, manteniendo la adventicia a 21°C, se utilizan dosis de 600-1,000 J en una sola sesión, observando regresión en la mayoría de los pacientes tratados, incluso con epitelio displásico, con pocas complicaciones, sin embargo se documentaron también epitelio metaplásico por debajo del nuevo epitelio escamoso.^{48,49}

Terapia fotodinámica

La TFD involucra el uso de un fotosensibilizador, que es un agente administrado por vía oral o vía intravenosa, que se acumula en el tejido neoplásico o displásico en mayor proporción que el tejido normal en un rango de 2:1, en el caso de la protoporfirina, a dosis de 2 mg/kg de peso administrado IV 48 horas antes de la sesión o el ácido 5 aminolevulínico a dosis de 60 mg/peso, en forma oral, quien no tiene preferencia por el tejido neoplásico pero sí se deposita en forma selectiva en la mucosa, sobre la submucosa. Posteriormente se induce liberación de radicales libres y daño, mediante un haz de luz de longitud conocida como el láser de argón o el KPT láser en una sola sesión, obteniendo la destrucción por necrosis del tejido fotosensibilizado. Con los fotosensibilizadores de segunda generación como el 5-ala, la destrucción es menos profunda y la formación de estenosis menor (32% vs 50% de la protoporfirina), asimismo el efecto fotosensibilizante es de menor duración. La TFD ha demostrado utilidad en cáncer temprano y displasia en EB, que es su primer indicación, sin embargo pese a que se reporta disminución de la longitud del segmento de epitelio metaplásico y regresión, el tratamiento sólo para EB no ha sido exitoso^{49,52} (porcentajes de regresión del 43%). Los efectos secundarios son disfagia transitoria, fiebre y derrame pleural y en casos raros perforación. Se ha completado por algunos autores el uso de Nd:YAG láser para algunos focos metaplásicos.^{52,48}

Nuevos métodos

El uso de nitrógeno líquido, crioterapia, mediante un spray dentro del esófago para destruir por congelación el epitelio metaplásico se encuentra en estudio clínico.⁵³ Se está utilizando en un modelo porcino el cavitrón ultrasónico que es una modalidad de ablación mediante la energía ultrasónica, con resultados promisorios sin producir estenosis,⁵⁴ así como las microondas para el EB y el cáncer temprano.⁵⁵

Importancia real de la ablación

Si bien se han descrito varios métodos ablativos, relativamente seguros, aún teniendo problemas técnicos como la apli-

cación de coagulación en largos segmentos del esófago, en varias sesiones, con la dificultad a veces de una hernia grande o de mala precisión por los movimientos respiratorios del paciente, y las complicaciones, con la gran variabilidad de resultados obtenidos debemos tener en cuenta lo siguiente: Se considera ablación cuando macroscópicamente no se observan lengüetas o isletas de mucosa rosada y se demuestra por histología la presencia de epitelio escamoso, sin embargo el paciente no puede discontinuar el programa de vigilancia endoscópica puesto que se ha descrito metaplasia y aun focos de displasia y cáncer por debajo del nuevo epitelio.^{56,57} La pregunta obligada sería ¿estamos escondiendo, fuera del alcance de la evaluación del endoscopista y de la cromoscopia el sitio donde biopsiar, ocultándolo bajo epitelio aparentemente sano? La mayoría de los reportes presentan regresión parcial o recidiva, entre mayor fue el periodo estudiado.^{49,56,57} Si bien se sabe que el riesgo de adenocarcinoma es mayor en aquellos pacientes con segmentos de Barrett largo, también se reconocen casos aislados de adenocarcinoma en EB de segmento corto, por lo tanto la disminución de la longitud del EB, no necesariamente provee disminución del riesgo de adenocarcinoma. En conclusión: no está claro el impacto real de la regresión con epitelio escamoso como factor que impida la presentación de adenocarcinoma,⁴⁸ incluso existen opiniones sobre que aumenta el riesgo por el daño agudo a la mucosa por el método ablativo.⁵⁴ Se necesitan estudios con mayor número de pacientes, bien controlados y a mayor plazo para determinarlo.

DISPLASIA DE ALTO GRADO Y ADENOCARCINOMA TEMPRANO: ¿QUÉ HACER?

Una vez que se tiene la certeza mediante la toma de biopsia con dos criterios de diferentes patólogos sin evidencia de inflamación por esofagitis de displasia de alto grado, se vienen a la mente una serie de consideraciones. La probabilidad de encontrar adenocarcinoma sincrónico es de 37-73%, así como de metástasis ganglionares del 3%, como se ha descrito en piezas quirúrgicas en esofagectomía,^{58,60} por lo que la recomendación es esofagectomía, siendo curativa o terapia fotodinámica. Sin embargo en la esofagectomía la mortalidad posoperatoria en centros especializados varía entre 0-14% con promedio de 3%.⁵⁸⁻⁶⁰ No todos los centros realizan en forma frecuente esta cirugía. La morbilidad posoperatoria incluye la formación de fistulas, infecciones y complicaciones cardio-pulmonares. A largo plazo, regurgitación crónica, pérdida de peso, vaciamiento rápido en las dos terceras partes de los pacientes estenosis de la anastomosis. Si se realiza esofagectomía distal, el segmento de esófago remanente puede presentar recurrencia de EB y displasia.^{48,57-59} Algunos pacientes se recuperan completamente siendo sólo necesarias medidas higienodietéticas. Además el tiempo de la recuperación tras una esofagectomía es prolongado, el tiempo de hospitaliza-

ción es de dos semanas sin complicaciones, el costo va de 35 mil a 90 mil dólares.⁶⁰ Ciertos pacientes rechazan una cirugía tan grande y otros tienen enfermedades concomitantes que puedan contraindicarla. Por lo anterior se han sugerido otros métodos como la terapia fotodinámica, que en el caso de EB con displasia tiene buenos resultados.^{29,52}

Cuando se reconoce la presencia de adenocarcinoma, y se trata de una lesión excavada o elevada de menos de dos cm y el paciente tiene contraindicaciones para el acto quirúrgico se ha desarrollado la técnica de mucosectomía. Para tener el éxito reportado que es del 80% de sobrevida a 5 años, similar al de la esofagectomía, se debe realizar previamente la estadificación adecuada de la lesión mediante ultrasonido endoscópico con sondas de alta frecuencia (20 y 30 MHz, entre mayor frecuencia menor penetración al tejido pero mejor definición de las capas del tubo digestivo), definiendo de esta manera como cáncer temprano a la lesión que respeta la submucosa.^{60,61,64,65}

INDICACIONES DE MUCOSECTOMÍA EN ADENOCARCINOMA Y DISPLASIA DE ALTO GRADO (MAPERO)

- Lesión menor de 2 cm.
- Lesión tpo 0, IIa, IIb o Iic (clasificación japonesa).
- Ultrasonido endoscópico con sondas de alta frecuencia, mostrando integridad de la submucosa (sensibilidad de 98% y especificidad del 96%).

Se han descrito diferentes técnicas. En general se deben infiltrar 20-30 mL de solución salina con adrenalina con una aguja de escleroterapia estándar en la base de la lesión en cuatro sitios diferentes con lo cual se despega la mucosa y submucosa de la muscular para evitar perforación, se puede auxiliar de cromoendoscopia para delimitar la lesión (*Figura 7a y b*).

Posteriormente se puede realizar la escisión mediante un asa polipectomía o mediante la aspiración dentro de un capuchón transparente colocado en el extremo del endoscopio (*Figuras 7c y d*), cortando la base con un asa que se baja dentro del capuchón, coaptando el tejido aspirado. También se ha descrito la técnica con un endoscopio de doble conducto pasando una pinza fuerte por un conducto, jalando la lesión y cortando la base con un asa de polipectomía, que se introduce por el otro conducto.⁶²⁻⁶⁵ Se ha utilizado también al ácido hialurónico para crear el habón en vez de la solución salina en modelos animales, obteniendo mejores resultados en cuanto a la separación de la submucosa de muscular.⁶⁶

Recientemente Soehendra⁶⁷ describe una nueva técnica de polipectomía, con el ligador para várices esofágicas, ligando la base de la lesión, sin infiltrar y posteriormente la resección con un asa de polipectomía (*Figura 8a, b y c*).

Se obtienen especímenes suficientes para el diagnóstico (20-30 mm) y los bordes se encuentran libres de lesión. En

lesiones excavadas o planas se realiza cromoscopia para definir la lesión y los bordes. Las complicaciones varían entre el 3-7% (hemorragia) y, perforación (1-4%).^{63,64} Se han descrito casos anecdóticos de reparación de perforaciones con hemoclips, con buena respuesta.

Los nuevos procedimientos para la enfermedad por reflujo gastroesofágico como el procedimiento de strettta (aplicación de ondas de radiofrecuencia en la unión esofagogastrica mediante transductores de aguja que estimulan al músculo de la unión esofagogastrica produciendo inflamación y una barrera antirreflujo), la máquina de sutura endoscópica de Paul Swain (que cierra los pilares del diafragma mediante sutura mediante el endoscopio) y la inyección de biopolímeros en la unión esofagogastrica (sustancia inerte, anérgica e insoluble creando una válvula artificial para el reflujo por grupos europeos), se encuentran contraindicados en el manejo del paciente con EB.

CONCLUSIONES

Dentro del protocolo del paciente con enfermedad con reflujo gastroesofágico debe incluirse una endoscopia con búsqueda dirigida de esófago de Barrett mediante la tinción del esófago distal con tinciones vitales o de contraste y la biopsia de zonas sospechosas, sin que ello incremente grandemente el costo y el tiempo de la misma. Aun cuando macroscópicamente la unión esofagogastrica se aprecie normal, se tiene la posibilidad de diagnosticar esófago de Barrett de segmento corto.

La vigilancia endoscópica es indispensable para la búsqueda de displasia y adenocarcinoma en pacientes con esófago de Barrett, independientemente del tratamiento anti-reflujo.

Además de la displasia, existen biomarcadores mediante citometría de flujo que podrán predecir con mayor exactitud

al paciente con riesgo para desarrollar adenocarcinoma. Asimismo técnicas como la cromoendoscopia, espectroscopia, fluorescencia y biopsia óptica mejoran la sensibilidad de la toma de biopsia en la fase de seguimiento del EB:

La dosis usual de inhibidores de bomba para reflujo gastroesofágico en ocasiones no es suficiente para la supresión ácida en pacientes con esófago de Barrett, por lo que idealmente debe monitorizarse el pH intraesofágico durante 24 horas para el ajuste. Después de la cirugía antirreflujo debe asimismo realizarse una pHmetría de 24 horas para cerciorarse del éxito de la cirugía.

Las técnicas de ablación endoscópica han demostrado verdadera regresión a epitelio escamoso sano, sin embargo faltan estudios a largo plazo por la recidiva de epitelio metaplásico y aún más por la presencia de focos metaplásicos, displásicos y neoplásicos por debajo del nuevo epitelio quedando lejos de la vista del endoscopista. Recordar que son métodos no inocuos, requieren varias sesiones y en algunas ocasiones son costosos. No olvidar que cualquier método de ablación debe combinarse con una terapia antirreflujo efectiva, sea médica o quirúrgica. El método de ablación ideal sería aquel que no mostrara recidiva, ni epitelio metaplásico por debajo, barato, práctico y seguro, se continúa investigando con otras técnicas como las microondas y el cavitrón y la crioterapia.

La terapia fotodinámica probablemente sea el método ideal para el epitelio displásico en Barrett, con el advenimiento de nuevas generaciones de fotosensibilizadores y balones que fijan el electrodo de aplicación de la luz al segmento requerido, con mayor exactitud que las sondas, probablemente la incidencia de estenosis sea menor. La desventaja es que queda fuera del alcance de muchos centros.

La mucosectomía es un método alternativo en displasia de alto grado o adenocarcinoma *in situ*, sin olvidar sus indicaciones precisas, se emplea sobre todo cuando existe contrain-

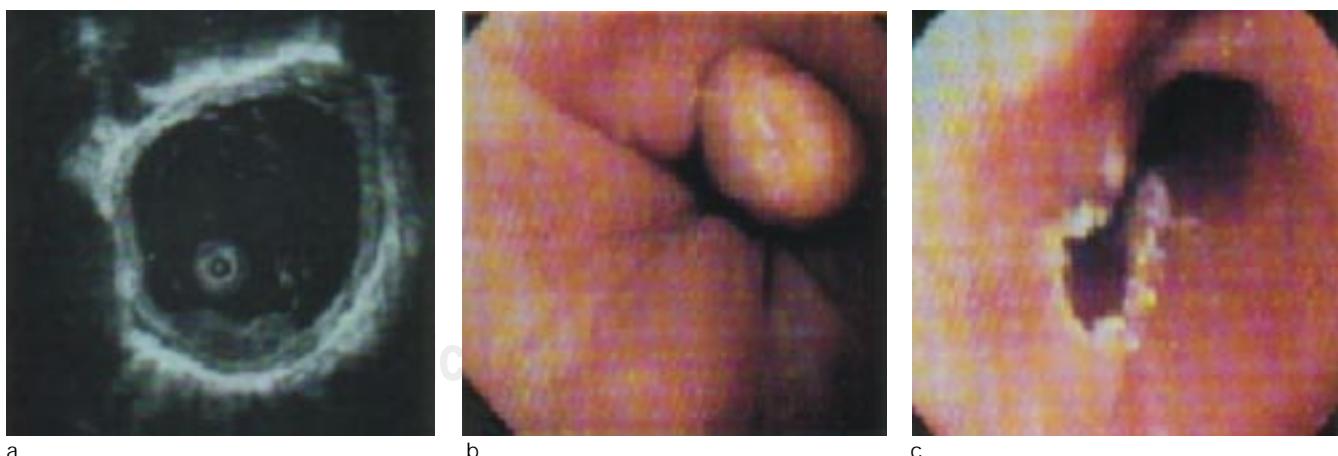


Figura 8a. USE sonda alta frecuencia. b. Liga sobre la lesión. c. Sitio de corte posterior.

dicación para la esofagectomía.

El futuro del manejo del paciente con EB son las técnicas genéticas mediante biomarcadores para detectar pacientes de alto riesgo para el desarrollo de adenocarcinoma, el diagnóstico temprano de displasia de bajo, alto y adenocarcinoma *in situ* mediante el mejoramiento de técnicas para biopsiar y algún método efectivo de ablación que permitiría, en un medio de supresión ácida, la no recidiva de la metaplasia intestinal. Así-

mismo tener en cuenta técnicas alternas de manejo endoscópico como la fototerapia y la mucosectomía en pacientes con adenocarcinoma temprano y displasia de alto grado. Pese a que en México el adenocarcinoma de esófago no es el más frecuente de las neoplasias del tubo digestivo, ha seguido la tendencia mundial del incremento, por lo que se podrían sugerir programas de escrutinio con endoscopia y biopsia por cromoscopía en grupos de alto riesgo como fumadores, bebedores de alcohol y pacientes con reflujo gastroesofágico crónico.

REFERENCIAS

1. Barrett NR. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and "oesophagitis". *Br J Surg* 1950; 38: 175-82.
2. Paull A, Trier JS, Dalton MD et al. The histologic spectrum of Barrett's oesophagus. *N Engl J Med* 1976; 2295: 476-80.
3. Skinner DB, Walther BC, Riddel RH et al. Barrett's oesophagus: Comparison of benign and malignant cases. *Ann Surg* 1983; 198: 554-565.
4. Reid BJ, Weinstein WM. Barret's oesophagus and adenocarcinoma. *Annu Rev Med* 1987; 38: 477-492.
5. Reid BJ, Barret's oesophagus and adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 1991; 20: 817-834.
6. Mann NS, Isai ME, Nair PK. Barrett's oesophagus in patients with symptomatic reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 1494-1496.
7. Sawyer DR, Longo WE, Naunheim S. Barrett's oesophagus a review. *Mo Med* 1995; 92: 645-7.
8. Reynolds JC, Waronker M, Sibayan MP, Rihab RY. Barrett's oesophagus. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 917-18.
9. Cameron AJ, Zinsmeister AR, Ballard DJ et al. Prevalence of columnar-lined (Barrett's oesophagus). *Gastroenterology* 1990; 99: 918-22.
10. Cameron AJ, Tomboy CT. Barrett's oesophagus: Age, prevalence and extent of columnar epithelium. *Gastroenterology* 1990; 99: 918-22.
11. Johnson DA, Winters C, Spurling IJ et al. Oesophageal and sensitivity in Barrett's oesophagus. *J Clin Gastroenterol* 1987; 91: 23-27.
12. Spechler SJ, Goyal RK. Barrett's oesophagus. *N Eng J Med* 1986; 6: 362-71.
13. Flook D, Stoddard CJ. Gastroesophageal reflux (GOR) in patients with oesophagitis or a columnar lined (Barrett's oesophagus). *Gut* 1983; 24: A1007.
14. Winters C Jr, Surling TJ, Chobanian SJ et al. Barrett's oesophagus. A prevalent, occult complication of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1987; 92: 18-24.
15. Falk GW, Richter JE. Reflux disease and Barrett's oesophagus. *Endoscopy* 1996; 28: 6-12.
16. Gillen P, Keeling P, Byrne PJ et al. Barrett's oesophagus pH profiles. *Br J Surg* 1987; 74: 774-776.
17. López AME, Presenda MF. Comportamiento del reflujo en pacientes con esófago de Barrett. *Endoscopia* 1998; 24: 27.
18. Mulholland MW, Reid BJ, Levine DS et al. Elevated gastric acid secretion in patients with Barrett's metaplastic epithelium. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1329-1335.
19. Attwood SEA, De Meester TR, Bremner CG et al. Alkaline gastroesophageal reflux: Implications in the development of complications in Barrett's columnar-lined lower oesophagus. *Surgery* 1989; 106: 764-770.
20. Richter JE, Bradley LA, DeMeester TR et al. Normal 24 hrs ambulatory oesophageal pH values. Influence of study center, pH electrode, age and gender. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 849-56.
21. Menke-Pluymers MB, Hop WC, Dees J et al. Risk factors for the development of an adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett's oesophagus): The Rotterdam Oesophageal Tumor Study Group. *Cancer* 1993; 72: 1155-1158.
22. Gillen P, Keeling P, Byrne PJ et al. Experimental columnar metaplasia in the canine oesophagus. *Br J Surg* 1988; 75: 113-115.
23. Spechler SJ. Barrett's oesophagus: A sequel of chemotherapy (Editorial). *Ann Intern Med* 1991; 114: 243-244.
24. Spechler SJ, Zwroogian JM, Antonioli Daa et al. The frequency of specialized intestinal metaplasia at squamo-columnar junction varies with the extent of columnar epithelium lining the oesophagus. *Gastroenterology* 1995; A: 224.
25. Blot WJ, Devesa SS, Fraumeni JF Jr. Rising incidence of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991; 265: 1287-1289.
26. Cemerion et al. Barret's oesophagus: The prevalence of short and long segments in reflux patients. *Gastroenterology* 1996; 108: A65.
27. Spechler SJ. Oesophageal columnar metaplasia (Barrett's oesophagus). *Gastrointest End Clin North Am* 1997; 7: 17-9.
28. Dent J, Bremner CG, Collen MJ et al. Working party report to the World Congresses of Gastroenterology, Sydney 1990: Barrett's oesophagus. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6: 1-22.
29. Spechler S. What's New in Barrett's AGA Posgraduate Course May 2000.
30. Cameron AJ, Ott BJ, Payne WSS. The incidence of adenocarcinoma in columnar-lined. *N J Engl Med* 1985; 3133: 857-859.
31. Hammeteman W, Tytgat GN. Healing of chronic Barrett's ulcers with omeprazole. *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 7665-766.
32. Spechler SJ, Robbins AH, Rubins HB et al. Adenocarcinoma and Barrett's oesophagus. An overrated risk? *Gastroenterology* 1984; 87: 927-933.
33. Reid BJ, Haggitt RC, Rubin CE. Observer variation in the diagnosis of dysplasia in Barrett's oesophagus. *Human Pathol* 1988; 19: 166-178.
34. Falk GN, Rice TW, Goldblum JR et al. Jumbo biopsy forceps

- protocol still misses unsuspected cancer in Barrett's oesophagus with high grade dysplasia. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 170-76.
35. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DH et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: Standardised classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol* 1983; 14: 931-968.
36. Reid BJ, Haggitt RC, Rubin CE et al. Observer variation in the diagnosis of dysplasia in Barrett's oesophagus. *Hum Pathol* 1988; 19: 166-178.
37. Kim R, Rose S, Shar AO et al. Extent of Barrett's metaplasia: A prospective study of the serial change in area of Barrett's measured by quantitative endoscopic imaging, 1996. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 456-462.
38. Canto MI. Vital Stainig Annual Posgraduate Course ASGE May, 2000: 61-66.
39. Reynolds JC, Waronker M, Sibayan MP, Rihab RY. Barrett's oesophagus. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 934-939.
40. Messman H, Knüchel R, Bäumler W et al. Endoscopic fluorescence detection of dysplasia in patients with, ulcerative colitis, or adenomatous polyps after 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX sensitization. *Gastroint Endosc* 1999; 49: 97-101.
41. Mayinger B, Horner P, Dipli I et al: Light induced autofluorescence spectroscopy for tissue diagnosis of GI lesions. *Gastroint Endosc* 1999; 49: 395-401.
42. Feld M. Laser detection of high-grade dysplasia. Annual Posgraduate Course ASGE May 2000: 67-73.
43. Burbige E, Radigan J. Tomographic optical coherent preliminary useful in gastrointestinal tract a new practical modality. *Gastroint Endosc* 2001; 54: 456-60.
44. Alard AM, Fleischer DE et al. High resolution chromoendoscopy for the diagnosis of diminutive colon polyps: implication for colon cancer screening. *Gastroenterology* 1996; 110: 253-8.
45. Iascone C, De Meester TR. Barrett's oesophagus: Functional assessment, propose pathogenesis and surgical therapy. *Arch Surg* 1983; 118: 543-549.
46. Kauer WKH, Peters JH, DeMeester TR, Ireland AP, Bremner CG, Hagen JA. Mixed reflux of gastric and duodenal juices is more harmful to the oesophagus than gastric juice alone. *Ann Surg* 1995; 222: 525-533.
47. Sharma P, Sampliner RE, Camargo E. Normalization of oesophageal pH with high-dose of proton pump inhibitor therapy does not result in regression of Barrett's oesophagus. *Am J Gastroenterology* 1997; 92: 5822-585.
48. Haag S, Sanjay N, Talley N. Regression of: the role of acid suppression, surgery and ablative methods. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 222-240.
49. Sampliner RE. Ablative therapies for the columnar-lined oesophagus. *Gastroenterol Clin North Am* 1997; 26: 685-94.
50. Van Laethem J, Cremer M, Dalhaye M, Deviere J. Eradication of Barrett's mucous with argon beam and acid suppression: unmediated and mid term results. *Gut* 1998; 43: 747-751.
51. Grade AAJ, Shah IA, Medlin SM, Ramírez FC. The efficacy and safety of argon plasma coagulation in Barrett's oesophagus. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 1810-5.
52. Overholt B, Masoud P, Haydek J. Photodynamic therapy for Barrett's oesophagus: follow-up in 100 patients. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 1-7.
53. Pasricha PJ Hill, Wadwa et al. Endoscopic cryotherapy experimental results and firsts clinical use. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 627-31.
54. Bremner JW, Mason RJ, DeMeester T et al. Ultrasonic epithelia ablation of the lower oesophagus without structure formation. *Surg Endosc* 1998; 12: 342-7.
55. Reeves JW, Birch MJ, Collier Wain CP. Experimental development of microwave system for the treatment of oesophageal cancer and Barrett's oesophagus (Abstract). *Gastrointest Endosc* 1999; 49: AB131.
56. Sharma P, Bhattacharyya A, Garewal et al. Durability of new epithelium after endoscopic reversal of Barrett's oesophagus. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 159-164.
57. Nigra JJ, Hagen JA, De Meester T et al. Occult oesophageal adenocarcinoma; extent of disease and implications for effective therapy. *Ann Surg* 1999; 230: 433-40.
58. Pera M, Trastek V et al. Barrett's oesophagus with high grade dysplasia: An indication for esophagectomy? *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 199-204.
59. Rice T, Falk A, Achkar E. Surgical management of high-grade dysplasia in Barrett's oesophagus. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 832-36.
60. Overholt B. Endoscopic vs surgical therapy. Annual Posgraduate Course ASGE May, 2000: 75-79.
61. Makuchi. Endoscopic mucosal resection for early oesophageal cancer; indication and techniques. *Dig Endosc* 1996; 8: 175-9.
62. Japanese Society for Gastroenterology and Endoscopy, Guidelines for mucosal resection of oesophageal dysplasia and early oesophageal carcinoma. *Gastroenterol Endosc* 1997; 39: 1296-7.
63. Pardeep K, Wang K et al. Endoscopic mucosal resection for lesions with endoscopic features suggestive of malignancy and high-grade dysplasia within Barrett's oesophagus. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 328-332.
64. Harada et al. Endoscopic resection of adenocarcinoma arising in a tongue of Barrett's oesophagus. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 427-29.
65. Waxman I, Saitoh Y. Clinical outcome of endoscopic mucosal resection for superficial GI lesions and the role of high frequency US probe sonography in an American population. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 322-327.
66. Yamamoto H, Yube T, Isoda N et al. A novel method of endoscopic mucosal resection using sodium hyaluronate population. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 252-256.
67. Sohendra N, Binmöller T. Endoscopic mucosal resection with band ligation without infiltration. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 348-352.

Correspondencia:

Dra. María Elena López Acosta

Calz. de Tlalpan 4800 1er Piso, Col. Toriello
Guerra. Tlalpan CP 14000 México, D.F.
Correo Electrónico: endoscmex99@hotmail.com