

## Esofagitis, Barret y adenocarcinoma del esófago. ¿Dónde estamos en 1999?

Dr. Jorge Valenzuela E.

Profesor Emérito de Medicina, Universidad de California del sur, Profesor de Medicina  
Universidad de Chile. Clínica Las Condes

Hay un considerable aumento de la incidencia de adenocarcinoma del esófago en el mundo occidental la que alcanza en el presente el 0.03% por paciente/año entre los pacientes con reflujo gastroesofágico (RGE) sin complicaciones y 0.10% entre aquellos que tienen esofagitis complicada con ulceraciones, estenosis o sangramiento. Estos datos representan aproximadamente un aumento en la incidencia del adenocarcinoma del esófago de más del 70% en las dos últimas décadas en los EEUU de Norteamérica.

Un excelente estudio epidemiológico recientemente publicado de los casos de adenocarcinoma observados en Suecia, confirmó que el RGE sintomático es un importante factor de riesgo del adenocarcinoma esofágico y del carcinoma del cardias y que el riesgo relativo puede ser aproximadamente 40 veces mayor cuando el RGE era más prolongado y más severo. Esta publicación confirma la interrelación probablemente causal que hay entre el RGE y el adenocarcinoma de esófago. La condición más comúnmente asociada a cáncer es el esófago de Barrett. La esofagitis por RGE puede llevar al adenocarcinoma del esófago ya sea por evolución del esófago de Barrett, presente en el 62% de los pacientes con adenocarcinoma según los autores suecos por evolución propia del epitelio pavimentoso esofágico. En el caso de la evolución progresiva al esófago de Barrett y al adenocarcinoma la secuencia evolutiva es: - Esofagitis crónica—> metaplasia gástrica—> metaplasia intestinal—> displasia de bajo grado—> displasia de alto grado —> neoplasia. Revisaremos algunos conceptos sobre el esófago de Barrett que vale la pena aclarar para que nos permitan delinear conductas diagnósticas y terapéuticas.

Definición: Por esófago de Barrett se entiende la presencia de mucosa metaplásica columnar que compromete el segmento distal de la mucosa esofágica, por encima de la unión esófago-gástrica (EG) y puede aparecer como un desplazamiento hacia proximal de toda la unión epitelial, o como digitaciones o islotes de mucosa metaplásica (Figura 1). En la práctica este hallazgo se hace fundamentalmente por endoscopia y convencionalmente se ha señalado la distancia de 3 cm o más de metaplasia hacia proximal de la unión esófago-gástrica, para tener cierta uniformidad en el criterio endoscópico. El esófago de Barrett además se observa más frecuentemente en presencia de úlceras y estenosis esofágicas por RGE y más raramente en otras condiciones como escleroderma (con RGE severo), esofagitis cáusticas y en algunos casos operados por acalasia.

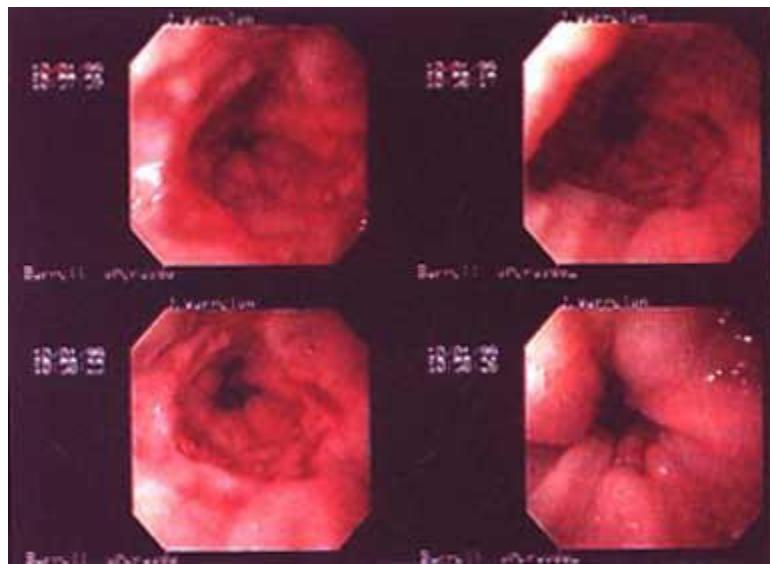


Figura 1.  
Fotografía endoscópica del esotago distal de un paciente con Barrett. Nótese la metaplasia que se extiende hacia proximal 4-5 cm y está caracterizada por mucosa enrojecida, friable con límites irregulares. La mucosa esofágica proximal aparece rosada y lisa.

La definición convencional agrega que en este epitelio columnar se debe encontrar metaplasia intestinal para definir el riesgo de malignidad. Esto último solo se puede certificar con biopsias que demuestran células de tipo mucinoso que se tiñen con azul de alcian. Sin embargo, su identificación en la endoscopia se puede facilitar con la instilación de azul de metileno precedida de irrigación de la mucosa con N-acetil-cisteína. Una variante económica y simple es la instilación de ácido acético al 1,5% previa a la perfusión con azul de metileno durante la endoscopia.

La observación endoscópica de metaplasia que se extiende menos de 3 cm, se ha llamado esófago de "Barrett corto" y así se puede llegar a metaplasias muy leves y difíciles de precisar cuando se describen metaplasias de uno o dos centímetros. El diagnóstico en estos casos es más variable y sujeto a error de interpretación de la extensión de la metaplasia por artefactos técnicos relacionados con la endoscopia como son los movimientos del esófago causados por la deglución, movimientos del diafragma durante la respiración, insuflación, etc. Es necesario en todo caso aclarar que la presencia de metaplasia intestinal está directamente relacionada con la extensión de la mucosa columnar: cuando se extiende < de 1 cm la prevalencia es 18%, si es > de 1 cm y < de 2 cm, 36%, cuando es > de 2 cm y < 3 cm, 38% y si es > 3 cm, 93%, es decir, a mayor extensión de la metaplasia columnar, mayor es la frecuencia con que se encuentra metaplasia intestinal. Incluso la metaplasia intestinal puede observarse en algunos casos en los que las biopsias se obtienen de la unión epitelial esófago-gástrica ubicada sin evidencias endoscópicas de esófago de Barrett, o sea, sin desplazamiento proximal de la unión de las mucosas. Se desconoce el significado de este hallazgo en el seguimiento a largo plazo e incluso no es adecuado rotular a estos últimos pacientes como portadores de esófago de Barrett.

Usando el criterio señalado se encontró esófago de Barrett entre el 0.3% a 2% de una población norteamericana y lo observamos en el 1.8% de 4.104 de las endoscopias hechas en Clínica Las Condes de Chile entre 1996 y 1998 en una población que incluye pacientes sintomáticos y chequeos en individuos sanos.

La mayor importancia del esófago de Barrett es que constituye una condición premaligna y seguimiento de grandes series revelan que se desarrolla adenocarcinoma en aproximadamente 1/100 y 1/200 pacientes/años de seguimiento. Un elemento de la mayor importancia en la predicción del curso del Barrett es la presencia de displasia que según el criterio histológico puede ser clasificada en:

negativa,  
indefinida,  
positiva de bajo y  
positiva de alto grado.

Esta última debe ser confirmada por biopsias repetidas y si merece dudas, por la opinión de otros patólogos, ya que prácticamente implica "carcinoma in situ".

Para asistir en el diagnóstico precoz de evolución hacia la malignidad se han ideado marcadores a nivel celular como son la ploidía del ADN y a nivel molecular como es la mutación del gen supresor de tumores p53. En el proceso evolutivo del esófago de Harrett al cáncer hay una alteración clonal que se caracteriza por inestabilidad genómica asociada frecuentemente a anomalías en el contenido de ADN o aneuploidía. En un estudio, en pleno desarrollo, hemos analizado la ploidía del ADN por citometría de flujo en núcleos de células obtenidos por técnicas de digestión enzimática y teñidos con un fluorocromógeno en 31 pacientes. Encontramos que 11 pacientes eran aneuploides y 20 eran diploides (Figura 2). En el seguimiento de estos enfermos que alcanza en algunos casos hasta 3 años, ninguno de ellos ha evolucionado hacia displasia o neoplasia. (Cao C. Corvalán A y Valenzuela J). Por lo observado hasta ahora, podemos concluir que la evolución en estos pacientes es lenta y es posible que estos métodos nos permitan anticipar cambios antes de que se establezca la displasia.

### Análisis de Contenido de ADN y ciclo celular Mucosa esofágica fresca

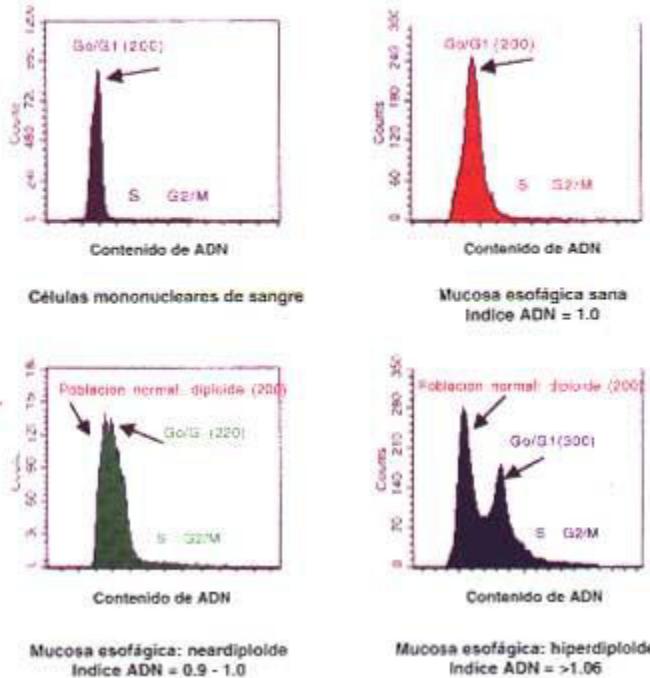


Figura 2.  
Estudio de ploidia del ADN de biopsias esofágicas por citometría de flujo.

La fisiopatología del Barrett es multifactorial pero en general se ha observado que estos pacientes tienen un RGE más severo, con episodios de reflujo más frecuentes y más prolongados; en estos pacientes el esfínter GE es más hipotensivo, con más marcada disminución en la amplitud de las contracciones del cuerpo esofágico y por lo tanto, mayor ineficiencia en el barrido esofágico; presentan hipersecreción gástrica de ácido y mayor presencia de reflujo de sales biliares al estómago y al esófago. Además el adenocarcinoma de esófago es más frecuente en fumadores y en alcohólicos y no es infrecuente que pacientes con esófago de Barrett no tengan síntomas de reflujo GE.

En general se recomienda que pacientes mayores de 50 años con larga historia de síntomas de RGE sean investigados con endoscopia para detectar esófago de Barrett. Dado que se observan casos de esófago de Barrett aparentemente asintomáticos debe observarse atentamente el esófago en mayores de 50 años a quienes se les haga endoscopia por otras razones.

El manejo del Barrett una vez vez diagnosticado, debe orientarse a:

- 1) Educar al paciente, explicando claramente los riesgos cuando hay metaplasia intestinal y displasia. Se debe advertir que en presencia de metaplasia intestinal en mucosa glandular los pacientes deben realizarse evaluaciones periódicas cada 12 meses, con biopsias múltiples y si no se observa displasia las endoscopias pueden espaciarse cada 2 ó 3 años. Si hay displasia de bajo grado persistente deben practicarse dos endoscopias separadas por seis meses y si no hay cambios realizarlas anualmente. Cuando se detecta displasia de alto grado se recomienda repetir las biopsias para confirmar el diagnóstico y si este diagnóstico persiste considerar la resección esofágica.

Además, debe señalarse que si bien hay riesgo de malignización,

ésta demora varios años y puede ser que los pacientes mueran de otras causas durante el seguimiento. La presencia de metaplasia columnar sin metaplasia intestinal o de metaplasia intestinal en la unión esofago-gástrica, sin metaplasia columnar, no están necesariamente definidas como pre-cancerosas y su seguimiento con endoscopias y biopsias no es estrictamente necesario (salvo en protocolos de investigación clínica).

- 2) Corregir el RGE con tratamiento médico vigoroso (altas dosis de inhibidores de la bomba de protones) o cirugía anti-refujo. Sin embargo no hay evidencias convincentes que estas modalidades terapéuticas llevarán a una regresión del esófago de Barrett o prevendrán completamente el desarrollo de adenocarci- esofágico.
- 3) El tratamiento médico con dosis altas de inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol o pantoprazol) por tiempo prolongado ha reducido la longitud del Barrett mínimamente por lo que parece más promisorio para erradicar el Barrett el manejo endoscópico con destrucción del epitelio columnar al que se agrega tratamiento con altas dosis de supresores de la acidez gástrica. En la terapia endoscópica se puede usar el Nd:YAG láser, la terapia fotodinámica, la electrocoagulación multipolar o por argón plasma. El seguimiento de estos pacientes tratados con coagulación con argón plasma revela, sin embargo, que a pesar de haber aparente erradicación del epitelio metaplásico se observó reaparición de islotes de tejido metaplásico en un poco menos del 50% de los pacientes seguidos por más de un año.
- 4) El tratamiento quirúrgico del esófago de Barrett con técnicas que disminuyen el reflujo GE tampoco ha reducido en forma concluyente el riesgo de malignización. Algunas técnicas quirúrgicas diseñadas para reducir además del reflujo ácido el reflujo intestinal con contenido biliar y pancreático, si bien parecen tener base fisiopatológica, no se ha establecido con certeza que evitan la progresión al adenocarcinoma y se pueden acompañar de complicaciones tales como severa malabsorción y dumping, además que limitan la posibilidad de hacer una esofagrectomía y gastrectomía proximal en caso de documentarse un carcinoma en el seguimiento posterior. Cuando se diagnostica adenocarcinoma del esófago el mejor tratamiento es la cirugía radical con esofagrectomía la que se puede asociar a quimioterapia adyuvante con 5-fluorouracilo, cisplatin y radioterapia previa o posterior a la cirugía.

Finalmente mencionaremos que publicaciones recientes señalan la presencia de niveles importantes de la enzima ciclo-oxigenasa-2 (COX-2) y de la forma inducible de la sintetasa del óxido nítrico (iNOS) en la metaplasia intestinal en casos de esófago de Barrett y de adenocarcinoma del esófago. En este momento se están introduciendo drogas con acción inhibidora más específica de la COX2 y también hay drogas que inhiben la iNOS por lo que se podría especular que tratamientos con combinaciones de estas drogas podrían ser usados en el futuro para detener la progresión de la metaplasia a displasia y a neoplasia como se está estudiando en casos de cáncer de colon.

Hay que hacer notar que el adenocarcinoma esofágico puede desarrollarse sin pasar por la etapa previa de esófago de Barrett, como ya se citó en el trabajo sueco. Es por lo tanto importante definir los síntomas de reflujo GE como factor de riesgo lo cual hace compleja la decisión clínica de quienes deben ser sometidos a endoscopia y seguidos en el tiempo. Recordamos que no siempre hay relación entre la severidad de los síntomas clínicos y el grado de daño mucoso.

El RGE sintomático es una condición muy frecuente citándose que entre el 4% y el 9% de los adultos norteamericanos tienen pirosis diariamente. Este problema parece ser aún mayor en la población chilena ya que en una encuesta que realizamos entre sujetos sanos, acompañantes de pacientes que asistían a Clínica Las Condes, 16% de ellos relataron pirosis diaria, otro 10% acusaban pirosis y regurgitación por lo menos una vez por semana y otro 22% relató estos síntomas por lo menos una vez al mes. Siendo el RGE una entidad tan frecuente es comprensible que el trabajo de los autores suecos, ya citado, haya provocado una justificada alarma incluso en la población general. Sin embargo, se hacen necesarios mayores estudios para identificar los grupos de más alto riesgo antes de proponer políticas masivas de detección y seguimiento endoscópico masivos.

En resumen, parece recomendable primero, alertar a los pacientes que presentan síntomas severos de RGE y por tiempo prolongado, especialmente cuando son mayores de 50 años, fumadores y bebedores, ya que ellos representan factores de riesgo en el desarrollo de adenocarcinoma del esófago. Segundo, el riesgo de adenocarcinoma esofágico aumenta cuando se ha detectado esófago de Barrett para cuyo seguimiento hay bastante consenso. Tercero, debe considerarse el costo/beneficio que representa una política de pesquisa y tratamientos muy invasivos en la gran población de pacientes con RGE sin Barrett. Cuarto, el RGE severo es una condición crónica que generalmente requiere terapia de mantención para controlar los síntomas y la esofagitis. Sin embargo no está firmemente establecido si el tratamiento médico o quirúrgico previenen la progresión a esófago de Barrett y/o adenocarcinoma del esófago.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW et al. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastriccardia. *JAMA* 1991, 265: 1287.
2. Logergren JL, Bergstrom R, Lindgren A et al. Symptomatíc gastoesophageal reflux os a risk for esophageal adenocarcinoma. *N Eng J Med* 1999. 340: 825.
3. Sampliner RE. Guidelines on the diagnosis surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Amer J Gastroenterol* 1998. 93: 1028.
4. Guelrud M, Herrera J. Acetic acid improves identification of remnant islands of Barrett's epithelium, after endoscopic therapy. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 512.

5. Nandukar S, Talley NJ. *Barrett's esophagus: the long and the short of it*. Amer J Gastroenterol 1999; 94 : 30.
6. Spechler SJ, Zeroogian JM, Wang HH et al. *The frequency of specialized intestinal metaplasia at the squamo-columnar junction varies with the extent of columnar epithelium lining the esophagus*. Gastroenterology 1995; 108: A224.
7. Hirota WK, Loughney TM, Lazas W et al. *Specialized intestinal metaplasia, dysplasia, and cancer of the esophagus and esophagogastric junction: prevalence and clinical data*. Gastroenterology 1999; 116: 277.
8. Phillips RW, Wong RKH, *Barrett's esophagus: Natural history, incidence, etiology and complications*. Gastroenterol Clin North Am 1991; 20: 791.
9. O'connor JB, Falk GW, Richter JE. *The incidence of adenocarcinoma and dysplasia in Barrett's esophagus*. Amer J Gastroenterol 1999; 94: 2037.
10. Casson AG, Mukhpadhyay T, Cleary KR et al. *p53 mutations in Barrett's epithelium and esophageal cancer*. Cancer Res. 1991; 51: 449
11. Cawley HM, Meltzer SJ, De Benedetti VMG et al. *Anti-p53 antibodies in patients with Barrett's esophagus or esophageal carcinoma con pdate cancer diagnosis*. Gastroenterology 1998; 115: 19.
12. Peters FTM, Ganesh S, Kuipers EJ et al. *Endoscopic regression of Barrett's oesophagus during omeprazole treatment; a randomised double blind study*. Gut 1999; 45: 489.
13. Csendes A, Braghetto I, Burdiles P et al. *Longterm results of classic antireflux surgery in 152 patients with Barrett's esophagus. Clinical, radiologic, endoscopic, manometric and acid reflux test analysis before and late after operation*. Surgery 1998; 123: 645.
14. Sampiere RE. *Ablative therapies for the columnar-lined esophagus*. Gastroenterol Clin North Am 1997; 26 : 685
15. Van Laethem J-L, Cremer M, Peny MO et al. *Eradication of Barrett's mucosa with argon plasma coagulation and acid suppression: immediate and mid term results*. Gut 1998; 43: 747
16. Kelsen D. *Multimodality therapy for adenocarcinoma of the esophagus*. Gastroenterol Clin N Amer. 1997; 26:635.
17. Zimmerman KC, Sarbia M, Weber A-A -, et al. *Cyclooxygenase-2 expression in human esophageal carcinomas*. Cancer Res. 1999; 59: 198.
18. Wilson KT, Fu S, Ramanujam KS et al. *Increased expression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in Barrett's esophagus and associated adenocarcinomas*. Cancer Res. 1998; 58: 2929.
19. Nebel OT, Fornes MF, Castell DO. *Symptomatic gastroesophageal reflux: incidence and precipitating factors*. Dig Dis Sci 1976; 21: 953.

