

Vigilancia evolutiva y opciones terapéuticas del esófago de Barrett

P. Sánchez-Fayos Calabuig, M. J. Martín Relloso y J. C. Porres Cubero

Servicio de Aparato Digestivo. Fundación Jiménez Díaz. Facultad de Medicina.
Universidad Autónoma. Madrid.

Nociones básicas

Con el epónimo de esófago de Barrett (EB) se designa al cambio metaplásico del epitelio escamoso del esófago distal por un epitelio columnar especializado de tipo intestinal incompleto al que a veces acompañan retales de epitelio gástricosímil (fúndico o cardial) de dudosa significación¹⁻⁴. Hoy sabemos que la causa más importante de esta metaplasia es la injuria local de un reflujo gastroesofágico (RGE) crónico; que la sintomatología del EB es la propia del RGE y/o de sus complicaciones, aunque son frecuentes los casos oligosintomáticos; que su diagnóstico descansa sobre el hallazgo endoscópico de un epitelio columnar en el esófago distal y de la demostración biópsica en el mismo de una metaplasia de tipo intestinal, con sus células caliciformes características (azul alcian positivas), y que esta metaplasia puede comportarse como un proceso premaligno, ya que es la causa principal del adenocarcinoma esofágico⁵⁻⁷.

Como consecuencia de estos conocimientos se ha intentado realizar un tratamiento etiológico de este proceso con terapéuticas farmacológicas intensas del RGE (antagonistas del receptor H₂ de la histamina y, sobre todo, inhibidores de la bomba de protones) o con algún tipo de cirugía reparadora antirreflujo (técnicas de «funduplicatura» preferentemente endoscópicas). Todos estos tratamientos son muy eficaces para eliminar los síntomas del reflujo y evitar o curar sus complicaciones (esofagitis, ulceraciones, estenosis, etc.), pero no curan el epitelio de Barrett ni parecen aminorar el riesgo oncogénico⁷⁻⁹.

En estos últimos años se está buscando una alternativa terapéutica con diversos tratamientos mucoablativos por vía endoscópica, con técnicas fototérmicas (rayos láser, electrocoagulación multipolar, etc.) o fotoquímicas (terapéutica fotodinámica con derivados de la hematoporfirina, con ácido 5-amino-levulínico, etc.). Estos métodos abrasivos del epitelio de Barrett, aunque han deparado algunos resultados esperanzadores, se encuentran todavía en fase experimental¹⁰⁻¹².

Relación coste-beneficio

En contra de lo que se pensó en un principio, la malignización carcinomatosa del EB sólo parece ocurrir en un 3%-4% de los pacientes, con una incidencia anual que no supera el 0,5% de los mismos^{13,14}. A pesar de ello, la frecuencia diagnóstica del adenocarcinoma esofágico en la raza blanca de los países occidentales se ha cuadruplicado en los últimos decenios. Este riesgo ha planteado la conveniencia y vigilancia evolutiva programadas después del diagnóstico de un EB.

Aunque el beneficio de la salud no tiene precio, evidentemente tiene un coste que conviene conocer. Los siguientes hechos nos darán una idea de la relación coste-beneficio de esta vigilancia endoscópico-biópsica:

1) Mejorar las condiciones diagnósticas de un adenocarcinoma esofágico en 3 ó 4 pacientes requiere montar un programa de vigilancia en 100 casos de EB diagnosticados sin displasia.

2) Sólo una proporción limitada de casos de adenocarcinoma esofágico es remitida a los servicios quirúrgicos desde programas de vigilancia de EB debido a que un 40% de los pacientes con este proceso metaplásico son oligosintomáticos.

3) En un estudio económico realizado en EE.UU. se ha estimado que detectar un solo caso de adenocarcinoma en un programa de seguimiento de pacientes con EB viene a costar unos 38.000 dólares¹⁵.

Toda esta serie de realidades no quita valor a la vigilancia programada de pacientes con EB con la finalidad de hacer, lo más precozmente posible, el diagnóstico de displasia precancerosa que permita elegir la mejor opción terapéutica.

Algoritmo de vigilancia y tratamiento

No existe todavía un acuerdo completo sobre la cronología óptima de la vigilancia de estos pacientes. La Sociedad Internacional de Enfermedades Esofágicas estableció hace pocos años una propuesta de protocolos de vigilancia (estudio endoscópico acompañado de la toma de una biopsia por cuadrante esofágico cada 2 cm de superficie columnar)¹⁶. Esto originó la publicación de diferentes guías de vigilancia y tratamiento, a veces en forma de algoritmos^{15,17,18} parecidos al que hemos resumido, con algunas modificaciones, en la figura 1.

Parece razonable proponer en pacientes con EB sin displasia epitelial un ritmo de vigilancia cada dos o tres años. Podríamos modular este intervalo al alza

Correspondencia: P. Sánchez-Fayos.
Servicio de Aparato Digestivo.
Fundación Jiménez Díaz.
Avda. Reyes Católicos, 2.
28040 Madrid.

Aceptado para su publicación el 26 de abril de 2002.

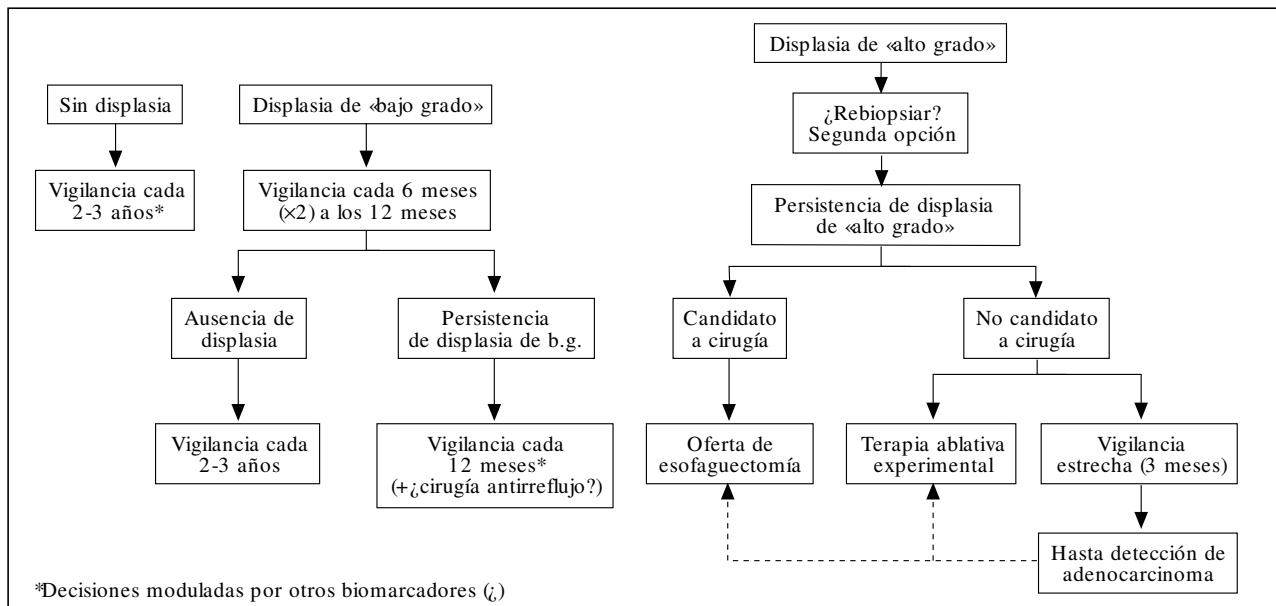


Fig. 1. Algoritmo de vigilancia y tratamiento del esófago de Barrett.

(cada tres años) en sujetos con riesgo oncogénico menor (sexo femenino, no fumadores ni bebedores en exceso de alcohol y/o en casos de EB de «segmento corto», es decir, inferiores a 2-3 cm). Por el contrario, podría reducirse a la baja aquel intervalo (cada dos años) en el caso contrario (varones obesos, fumadores o bebedores de cantidades importantes de alcohol y/o sujetos con EB de «segmento largo», es decir, de más de 2-3 cm). Una vez alcanzada la edad de 70 años, sin que haya aparecido displasía epitelial, parece lógico suspender toda vigilancia. Por supuesto, todo epitelio endoscópicamente columnar sin displasía encontrado en el esófago distal, en el que no se logre objetivar un patrón de metaplasia intestinal en reiterados intentos, no parece que necesite vigilancia programada.

Cuando las atipias morfológicas no sobrepasan la membrana basal de las estructuras glandulares y son discretas, se habla de displasía de «bajo grado» y su descubrimiento aconseja una serie de medidas que a continuación comentaremos.

En primer lugar se deberá someter al paciente a una terapéutica farmacológica intensa del RGE con inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, etc.) durante tres meses con el fin de «apagar» cualquier componente inflamatorio que pueda dibujar imágenes falsas de displasía.

En segundo lugar, someter a sendas revisiones endoscópico-biopsicas a los 6 y 12 meses de aquel hallazgo. Si en el curso de éstas no se volviesen a encontrar signos displásicos, se pasaría de nuevo a una vigilancia convencional cada 2-3 años. Por el contrario, si persistiesen las imágenes de atipia moderada, se debería establecer un ritmo de vigilancia más exigente (cada 12 meses). Quizá fuese éste el momento de plantearse una corrección quirúrgica del RGE (laparoscópica, si es posible), unida o no a una terapéutica continua con inhibidores de la secreción ácida, con el fin de amortiguar al máximo cualquier estimulo

proliferativo procedente de un reflujo sostenido. Si el servicio hospitalario que lleva la vigilancia del paciente tuviese en marcha algún protocolo experimental de tratamiento abrasivo por vía endoscópica del epitelio de Barrett con displasía de «bajo grado», éste sería también el momento de ofertárselo.

Cuando las atipias morfológicas son acusadas, pero no sobrepasan la membrana basal de las estructuras glandulares, se habla de displasía de «alto grado». Este hallazgo plantea las siguientes posibilidades.

En primer lugar, habrá que asegurar la veracidad de este diagnóstico con nuevas biopsias endoscópicas que deben realizarse tras un tratamiento farmacológico del RGE, corto pero intenso (unas 4 semanas), para eliminar todo componente inflamatorio que pudiera falsear las imágenes. Es también aconsejable obtener una «segunda opinión» sobre las muestras histopatológicas. Si después de estas precauciones se confirma el diagnóstico de displasia severa, se abre un abanico de opciones con varias posibilidades. La primera, si el estado del paciente lo permite, convierte a éste en candidato a la esofagectomía parcial. Apoya esta opción las dificultades que tienen los patólogos para diferenciar en el material biopsico una displasía severa de un adenocarcinoma intramucoso (es decir, de una celularidad epitelial atípica que desborda la membrana basal y se interna en la pared esofágica, sin atravesar la *muscularis mucosae*) y la coexistencia frecuente de imágenes de displasía de «alto grado» y adenocarcinoma propiamente dicho y la evolución relativamente rápida de un estadio a otro en algunos pacientes. La segunda opción en pacientes no candidatos a cirugía (por su edad avanzada, por comorbilidad severa o sencillamente, por rechazar la intervención quirúrgica), sería entrar en un programa muy severo de vigilancia (acortando los intervalos de observación a tres meses y aumentando el número y tamaño de las biopsias). A estos pacien-

tes sólo se les volvería a ofertar una cirugía radical cuando se descubriese una imagen tumoral segura. Apoya esta opción la elevada mortalidad (5%-10%) y morbilidad postoperatoria severa (30%-50%) y el hecho de que no siempre el hallazgo de una displasia de «alto grado» anuncie el desarrollo seguro de un adenocarcinoma^{15,19}.

En estos últimos años se viene abriendo camino lo que parece ser una tercera opción para esta situación premaligna: la utilización de alguna técnica abrasiva del epitelio de Barrett por vía endoscópica, fundamentalmente los métodos mucoablativos de naturaleza fotodinámica, apoyados o no por técnicas de ablación fototérmica con rayos láser^{10,11}. Aunque los resultados son prometedores, se trata de una terapéutica todavía experimental.

El hallazgo de otros biomarcadores de malignidad no morfológicos (alteraciones del gen antitumoral p53 y/o la demostración de clinos aneuploides, etc.)^{4,20,21} quizás podría aconsejar el acortar los intervalos de vigilancia y/o acelerar las medidas terapéuticas señaladas en el algoritmo. De todas maneras, habrá que individualizar las decisiones de acuerdo con las características de cada paciente y la estrategia de acción de la unidad gastroenterológica responsable de la vigilancia y tratamiento del mismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bremner CG, Bremner RM. Barrett's esophagus. *Surg Clin North Am* 1997;77:1115-37.
2. Van Eyken P. Definition of Barrett's oesophagus. *Acta Gastroenterol Belg* 2000;45:10-2.
3. Ertan A, Younes M. Barrett's esophagus. *Digestive Dis Sci* 2000; 45:1670-3.
4. Sánchez-Fayos P, Martín MJ, González A, Bosch O, Polo B, Arocena C, et al. Esófago de Barrett: la realidad biológica de una metaplasia columnar premaligna. *Gastroenterol Hepatol* 2002;25:254-66.
5. Weinstein WM, Ippoliti AF. The diagnosis of Barrett's esophagus: goblets, goblets, goblets. *Gastrointest Endosc* 1996;44:91-5.
6. Drewitz DJ, Sampiner RE, Garewal HS. The incidence of adenocarcinoma in Barrett's esophagus. A prospective study of 170 patients followed 4.8 years. *Am J Gastroenterol* 1997;92:212-5.
7. Spechler SJ. Barrett's oesophagus: diagnosis and management. *Baillière's Clin Gastroenterol* 2000;14:857-79.
8. Cameron AJ. Management of Barrett's esophagus. *Mayo Clin Proc* 1998; 73:457-61.
9. Hinder RA, Libbey JS, Gorecki P, Bammer T. Antireflux surgery: indications, preoperative evaluation and outcome. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28:987-1005.
10. Sampiner RE. Ablative therapies for columnar-lined esophagus. *Gastroenterol Clin North Am* 1997;26:685-94.
11. Overholt BF. Results of photodynamic therapy in Barrett's esophagus: a review. *Can J Gastroenterol* 1999;13:393-6.
12. Sampiner RE. Barrett's esophagus: electrocoagulation. *Gastrointest Endosc* 1999;49:17-9.
13. Spechler SJ. Barrett's esophagus: an overrated cancer risk factor. *Gastroenterology* 2000;119:587-9.
14. Haggett RC. Adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: a new epidemic? *Human Pathol* 1992;23:475-6.
15. Spechler SJ. Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2002;346:836-42.
16. Stein HJ. Esophageal cancer: screening and surveillance. *Dis Esoph* 1996;9:3-19.
17. Morales TG, Sampiner RE. Barrett's esophagus. Update on screening, surveillance and treatment. *Arch Intern Med* 1999;159:1411-6.
18. Sampiner RE. Practice guidelines on the diagnosis, surveillance and treatment. *Arch Intern Med* 1999;159:1411-6.
19. Swisher SG, Deford L, Merriman KW, Walsh GL, Smythe R, Vaporiciyan A, et al. Effects of operative volume on morbidity, mortality and hospital use after esophagectomy for cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119:1126-32.
20. Levine DS. Barrett's esophagus and p53. *Lancet* 1994;344:212-3.
21. Reid BJ, Levine DS, Longton G, Blount PL, Rabinovitch PS. Predictors of progression to cancer in Barrett's esophagus: baseline histology ad flow cytometry identify low-and high-risk patients subsets. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1669-76.