MESA REDONDA
XXXVI REUNIÓN ACAD. MADRID.
Rev ACAD 2013; 29 (2):39-42

MESA REDONDA DE RESIDENTES:
AVANCES TERAPÉUTICOS EN PATOLOGÍA DIGESTIVA

Moderadores: *Dra. B. Arberas*. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.
Dr. R. Pajares. Hospital Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Madrid.

DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DEL ESÓFAGO DE BARRET

D^ra^ M Aparicio

Complejo Asistencial de León

El esófago de Barrett (EB) es el principal factor de riesgo para el desarrollo de adenocarcinoma de esófago (ACE), cuya incidencia ha aumentado en torno a un 600% en Estados Unidos y Europa en los últimos 25 años. Es un tumor con una elevada mortalidad a pesar de los tratamientos cuando el diagnóstico se realiza en etapas muy tardías. Por ello, todas las Asociaciones Gastroenterológicas recomiendan el seguimiento endoscópico periódico de los pacientes con EB con la intención de detectar el ACE en estadios iniciales y potencialmente curables.

DEFINICIÓN

Se define Esófago de Barrett (EB) al *cambio de cualquier longitud en el epitelio esofágico distal reconocible de forma endoscópica como mucosa de tipo columnar y cuyas biopsias demuestren metaplasia intestinal* (MI). Sin embargo, hay problemas al trasladar esta definición a la práctica clínica. En primer lugar, no existe un límite universalmente aceptado, validado y preciso que determine dónde termina el esófago y dónde comienza el estómago, es decir, que identifiquen la unión esófago-gástrica, por lo que no es posible averiguar el tipo de epitelio que delimita el esófago distal. En segundo lugar, no está claro si el epitelio columnar tipo gástrico encontrado en el esófago distal es metaplásico. Esto hace difícil establecer un diagnóstico de EB en los pacientes con segmentos cortos de esófago epitelio columnar.

A pesar de que existen tres tipos de epitelio columnar en el EB: tipo fundus gástrico, tipo cardias con células secretoras de mucosa, y tipo intestinal con células caliciformes ("*Gobles Cells*"), solamente éste último, es decir, la metaplasia intestinal (MI) la que ha demostrado en el momento actual predisponer a displasia y por tanto a ACE, y la única en que las Sociedades científicas recomiendan seguimiento. Aunque los datos recientes sugieren que el epitelio de tipo cardias puede también predisponen a la malignidad, la magnitud de ese riesgo no está todavía clara.

Clásicamente se estimó que el riesgo de desarrollar un ACE en pacientes con EB era entre 30-40 veces superior al de la población normal, sin embargo, estos datos estaban basados en estudios con numerosos sesgos tanto de selección como de publicación, contribuyendo a una sobrestimación del riesgo. Recientemente se ha publicado una revisión en la que establecen un riesgo actual en pacientes con EB de 11.3 veces superior a la población normal de presentar ACE. Con una incidencia de 5,3 casos por 1.000 personas-año (0,5% anual), una estimación similar a resultados de anteriores revisiones sistemáticas.

La prevalencia de EB en la población es difícil de conocer ya que para su diagnóstico es precisa la realización de una gastroscopia. Estudios actuales la han estimado en 1% predominando en personas mayores de 60 años, raza blanca y sexo masculino.

Son factores de riesgo bien establecidos para el desarrollo de EB la edad avanzada, sexo masculino, raza blanca, reflujo gastroesofágico, hernia de hiato, elevado índice de masa corporal, y la distribución abdominal de la grasa corporal.

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de EB deben cumplirse dos criterios, endoscópico e histológico, de acuerdo con lo establecido por la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA). Endoscópicamente se va a observar un desplazamiento de la unión escamo-columnar en sentido proximal en el esófago distal, objetivándose la mucosa de color rojizo o asalmonado y aspecto aterciopelado en contraste con el epitelio escamoso normal del esófago que es de color blanquecino. Características endoscópicas del EB se describen utilizando los *Criterios de Praga*, permitiendo mediciones objetivas y la estandarización de la clasificación internacional. Es reproducible y sin

variación del observador significativa en segmentos >1cm. Las mediciones se realizan proximal a la parte superior de pliegues gástricos, refiriéndose con la letra C a la extensión circunferencial de la MI en cm y con la M, a la medida máxima (**Figura 1**).

La distancia entre la unión gastroesofágica y la extensión más proximal de la metaplasia determinará si es un segmento de EB largo (>3cm) o corto (<3cm). En cuanto al criterio histológico, las biopsias tomadas en los segmentos descritos han de estar informadas como metaplasia tipo intestinal. Para aumentar la sensibilidad diagnóstica se recomienda la toma de múltiples biopsias ya que el epitelio metaplásico no se distribuye uniformemente. La AGA recomienda tomar biopsias de los cuatro cuadrantes, iniciándose a la altura del borde proximal de los pliegues gástricos y ascendiendo cada 2 cm hasta la unión escamo columnar. En un reciente estudio retrospectivo de Harrison et al., sugiere que 8 biopsias es el número óptimo necesario para demostrar MI con un rendimiento del 67.9% que se incrementa al 100% si se toman 16. La displasia es el factor de riesgo más importante para desarrollar un cáncer, por ello es de suma importancia identificar su presencia y grado.

PROGRAMA DE CRIBADO O SCREENING

Un programa de cribado o screening para la detección precoz de aquellos pacientes que tendrían mayor probabilidad de presentar un EB es actualmente un aspecto a debate. Esta controversia se debe a que no existe evidencia científica definitiva que apoye que la realización de una gastroscopia a pacientes que poseen un riesgo mayor de presentar esta patología sea beneficiosa, ya que no reduciría la mortalidad por ACE ni sería coste-efectiva. Por ello asociaciones como la Sociedad Americana de Gastroenterología (AGA) y Endoscopia (ASGE) actualmente no lo recomiendan de forma generalizada. En cambio, el Colegio Americano de Gastroenterología (ACG) lo recomienda para aquellos pacientes con riesgo elevado y ERGE de larga evolución, aunque de manera individualizada.

SEGUIMIENTO

El seguimiento endoscópico de los pacientes con EB es controvertido dada la ausencia de evidencia científica que lo apoye. Dicho seguimiento parece que puede disminuir la mortalidad del ACE a través de su diagnóstico precoz, sin embargo, son necesarios estudios prospectivos y randomizados que lo corroboren.

Los intervalos de seguimientos van a venir determinados por la presencia de displasia y su grado, siendo necesaria su confirmación por un patólogo experto. A pesar de que la mayoría de las guías hablan de un riesgo de 0.5% anual de desarrollar un ACE en pacientes con EB, un reciente metanálisis de Desai et al. reduce este riesgo a 0.33% .

La técnica para realizar el seguimiento y detección de displasia, dado que la distribución de la mucosa displásica y neoplásica es parcheada, se basa en la toma de biopsias aleatorias de los cuatro cuadrantes ascendiendo a intervalos de dos centímetros a lo largo de toda la mucosa de EB comenzando por el margen más cercano a los pliegues gástricos. Se ha demostrado que la toma de biopsias a intervalos de un cm junto con la de zonas irregulares de la mucosa (nódulos, cicatrices, depresiones, hiperemia, úlceras…) conocida como *Protocolo de Seattle*, es más efectivo para la detección de displasia y ACE. En la práctica, sin embargo, a menudo la vigilancia no se lleva a cabo de esta manera tan rigurosa, y varios estudios han comprobado la falta de adherencia a estos protocolos, sobre todo cuando la longitud del EB es mayor de 5 centímetros.

En los pacientes sin displasia (EBND) el seguimiento es también controvertido, aunque se ha visto que los tumores que se diagnostican mediante seguimiento en lugar de por la aparición de sintomatología tienen mayor supervivencia, los estudios que existen actualmente no controlados no han mostrado coste-efectividad. Las guías actuales recomiendan vigilancia endoscópica cada 3-5 años tras dos biopsias negativas para displasia tras el primer año de diagnóstico del EB. Las revisiones más recientes hablan de un descenso en la tasa de progresión de las EBND a ACE entre 0.12% y 0.33%, menor de lo conocido hasta ahora, siendo en el subgrupo de pacientes con EB corto de 0.19% anual. Por eso, se habla de la necesidad de revisión de las actuales guía y ampliación de los periodos de seguimiento para estos pacientes.

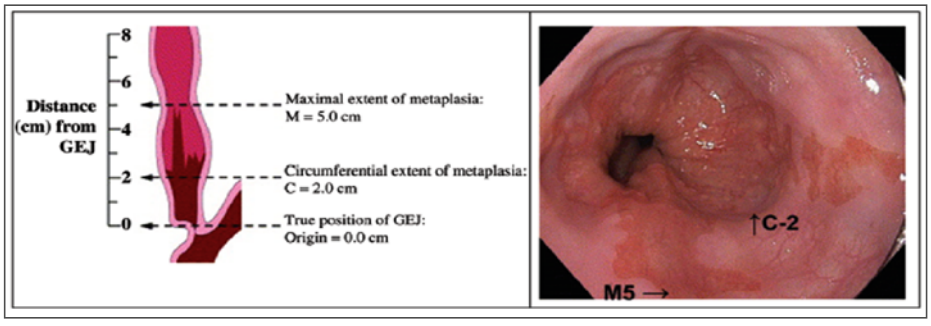

FIGURA 1.- *Sharma et al. Gastroenterology 2006.*

Actualmente se está llevando a cabo en Reino Unido un estudio multicéntico, controlado y randomizado conocido como BOSS (*Barrett Esophagus Surveillance Study*) para evaluar el seguimiento endoscópico y la estrategia de vigilancia más adecuada en estos pacientes sin displasia, cuyos resultados saldrán a la luz en 2023.

En aquellos pacientes con Displasia de bajo grado (DBG), el diagnóstico ha de ser confirmado por un patólogo experto debido a la gran variabilidad interobservador en la interpretación de las biopsias. Además se ha visto, que las tasas de progresión a ACE son mayores si existe concordancia entre los dos patólogos expertos. Ante un hallazgo de DAG se ha de iniciar tratamiento con altas dosis de IBP y posteriormente repetir las biopsias con la intención de reducir la inflamación producida por el ERGE, ya que los patólogos pueden tener dificultades para distinguir la DBG de cambios reactivos causados por la esofagitis. En general, las guías recomiendan vigilancia endoscópica cada 6-12 meses hasta que no aparezca displasia en dos endoscopias consecutivas. Los datos que existen del riesgo de progresión de DBG a ACE son muy dispares, entre 0.6-13.4%. Un reciente estudio multicéntrico habla de un riesgo de desarrollar ACE de 0.44% y de DAG de 1.6%, concluyendo que el riesgo de progresión en pacientes con displasia DBG es similar a los pacientes sin displasia, sin encontrar ningún factor de riesgo asociado a la progresión. Por ello, creen necesaria la revisión de las guía aumentando el intervalo de seguimiento.

El seguimiento en la displasia de alto grado (DAG) tiene como objetivo la detección de focos de Carcinoma in situ o ACE, ya que se asocia con un riesgo de degeneración de un 6% anual. Ante el hallazgo de DAG se ha de confirmar con un segundo patólogo experto, coincidiendo todas las guías en el seguimiento cada 3 meses. Es en estos casos donde es más importante la adhesión al *Protocolo de Seattle*, ya que la tasa de focos de ACE ocultos es muy elevada.

Por tanto, todas las Sociedades y Asociaciones están de acuerdo en el seguimiento de los pacientes con EB, en intervalos que van a variar en función del grado de displasia. Sin embargo estos intervalos están realizados de manera arbitraria por comités de expertos, y no por estudios prospectivos y controlados.

TÉCNICAS DE IMAGEN

En los últimos años se han desarrollado varias técnicas endoscópicas de alta definición que permiten una mejor visualización de la mucosa metaplásica y una mejor detección de lesiones displásicas y de ACE.

La más antigua de ellas es la *Cromoendoscopia*, que precisa de la tinción previa con un colorante (azul de metileno, ácido acético, índigo carmín), ofreciendo resulta-

TABLA I.-

INTERVALOS DE SEGUIMIENTO PARA ESÓFAGO DE BARRETT SEGÚN LAS DIFERENTES SOCIEDADES CIENTÍFICAS

ORGANIZACIÓN	INTERVALOS DE SEGUIMIENTO		
	SIN DISPLASIA	DISPL. DE BAJO GRADO	DISPL. ALTO GRADO
American College of Gastroenterology	Cada 3 años	Repetir en 6 meses y anualmente hasta 2 negativas	Repetir en 3 meses. Si se confirma DAG, terapia endoscópica.
American Gastroenterology Association	Cada 5 años	Repetir al año si se confirma por 2 patólogos, si no cada 2 años	Repetir en 3 meses
American Society for Gastrointestinal Endoscopy	Cada 3 años	Cada 6 meses el primer año y anualmente después	Repetir en 3 meses. Tras 1 año, si hay 2 endoscopias consecutivas sin DAG, aumentar intervalo.
British Society of Gastroenterology	Cada 2 años	IBP 8-12 semanas y gastroscopia. Si persiste DBG, control a los 6 meses	Repetir cada 6 meses si no se realiza terapéutica
Asociación Española de Gastroenterología	Cada 3 años	Cada 6 meses el primer año y un control anual posteriormente	Repetir al 1-3 meses tras dosis doble de IBP. Si se confirma, terapéutica endoscópica

C. Sostres et al. Gastroenterología y Hepatología 2012

dos variables. La *Narrow Band Imaging* (NBI), usa un filtro de iluminación, que es absorbido por la sangre de los vasos de la mucosa y el epitelio. Esto hace junto con endoscopios de alta definición que el endoscopista visualice mejor la mucosa y pueda distinguir focos de displasia. La *Autofluorescencia*, utiliza iluminación con luz azul para detectar los diferentes componentes celulares esofágicos, ya que las áreas displásicas no emiten tanta fluorescencia como las zonas sanas. Tiene una sensibilidad próxima al 100% a cambio de una elevada tasa de falsos positivos. La *Endomicroscopia láser confocal* (EMC) es una técnica desarrollada muy recientemente que incorpora en el extremo distal de un endoscopio un microscopio que amplifica la mucosa y permite ver las células in vivo a la vez que permite ver las estructuras de manera normal. En los últimos tiempos se ha desarrollado el FICE que permite la tinción electrónica o cromoendoscopia virtual teniendo además la capacidad de magnificación óptica y electrónica. Otra técnica, la *Tomografía de Coherencia óptica*, ha ofrecido también resultados variables.

Aunque parecen sistemas de imagen muy prometedores, no existe en el momento actual suficiente evidencia para recomendarlos de manera habitual en la práctica clínica.

BIOMARCADORES

Varios biomarcadores han sido propuestos en los últimos tiempos para predecir el riesgo de progresión tumoral. Pero a día de hoy ninguno de ellos ha sido validado por estudios prospectivos y controlados. La mayoría se basan en la presencia de anormalidades en el DNA nuclear, como aneuploidía o tetraploidias, la pérdida de la heterocigosidad del cromosoma p16 y p53, metilación de genes supresores de tumores como p16, RUNX3 y HPP1.

Es posible que en unos años estos biomarcadores sean útiles para indicarnos qué pacientes tienen más riesgo de ACE y por tanto precisan de un seguimiento endoscópico más exhaustivo, pero por el momento no son recomendados para estratificar dicho riesgo en sustitución a la displasia.

Parece que el futuro será recomendar una vigilancia más exhaustiva para aquellos pacientes con un EB de "alto riesgo", mediante su identificación a través de biomarcadores, nuevas técnicas endoscópicas junto con los factores de riesgo actuales establecidos como la displasia o la longitud del segmento metaplásico. A la vez que se podrán alargar los intervalos de seguimiento en pacientes de "bajo riesgo".