Guía de diagnóstico y tratamiento del esófago de Barrett. Tratamiento médico, quirúrgico y endoscópico

Coordinador general: Luis Uscanga Domínguez
Coordinador: Francisco Huerta-Iga
Participantes: Octavio Alonso Lárraga
Adolfo Montes López

1. Manejo del reflujo en el esófago de Barrett: tratamiento médico o quirúrgico. ¿Cuándo, cómo y resultados?

El principal objetivo del tratamiento farmacológico es el control de los síntomas.[1] Estudios realizados *in vitro* en cultivo de células con metaplasia muestran que, tras normalizar la exposición esofágica al ácido, se reducen la inflamación del tejido y la progresión a displasia y adenocarcinoma.[2] Esta hipótesis aún no se demuestra *in vivo*.

La mejor opción farmacológica son los inhibidores de la bomba de protones (IBP). Algunos estudios sugieren que la utilización de IBP disminuye la proliferación celular,[3] mientras que otros estudios retrospectivos demuestran disminución en el desarrollo de displasia.[4] En general, se acepta que el empleo de IBP a largo plazo es efectivo en los pacientes con esófago de Barrett.[5-9]

En los enfermos con Barrett de segmento largo (metaplasia >3 cm de longitud), se ha demostrado reflujo ácido más intenso, tanto diurno como nocturno; éstos requieren dosis dobles de IBP.[10-11] Algunos pacientes de este subgrupo pueden continuar con síntomas a pesar de dosis altas de IBP.[12]

No hay evidencia convincente demostrativa de que la normalización de la exposición esofágica al ácido reduce el riesgo de cáncer en personas con esófago de Barrett, aunque algunas observaciones, como la regresión parcial de la metaplasia por la supresión del reflujo ácido mediante IBP o fundoplicatura, sugerirían un efecto profiláctico de los IBP o la cirugía.[7-9,13,14]

Nivel de evidencia III, grado de recomendación D.

Los enfermos pueden elegir la opción quirúrgica para controlar los síntomas y disminuir la inflamación, sin dejar de insistir en que la fundoplicatura no cura el esófago de Barrett. Los resultados con el tratamiento quirúrgico han sido variables y se informa un porcentaje nada despreciable (20%) de falla terapéutica.[15-17]

Nivel de evidencia II, grado de recomendación B.

Por otro lado, la incidencia de cáncer en pacientes con esófago de Barrett después de una operación antirreflujo se informa con frecuencia variable.[13,18-20] Un gran estudio epidemiológico no demostró disminución de la frecuencia de adenocarcinoma esofágico en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) después de fundoplicatura.[21] En otras series, algunos enfermos desarrollaron displasia de alto grado o cáncer invasor cinco años después de la intervención quirúrgica.[13,22]

La evidencia actual no apoya que la fundoplicatura prevenga el cáncer o condicione la regresión del esófago de Barrett.[2,23,24]

Nivel de evidencia III, grado de recomendación A.

2. ¿Qué hay de la quimioprevención?

Está demostrado que la ciclooxigenasa 2 (COX-2) se expresa de manera excesiva en el tejido metaplásico.[25] La COX-2 se relaciona con la adaptación de la mucosa inflamada o lesionada y su expresión aumenta de manera progresiva a lo largo de la secuencia metaplasia-displasia-cáncer.[26-28] Esta expresión está ligeramente elevada en la displasia

de bajo grado, pero se incrementa varias veces en la de alto grado.[26]

La mejor evidencia de quimioprevención se tiene con el ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que han demostrado una disminución del riesgo de 0.57 (0.47-0.71), ya sea en forma intermitente (0.82) o frecuente (0.54).[29] Los inhibidores de la COX-2 no selectivos (ácido acetilsalicílico) se vinculan con disminución de la incidencia de cáncer de esófago,[30] incluso cuando se usan de manera infrecuente.
Nivel de evidencia II, grado de recomendación A.

3. ¿Cuál es el manejo de la neoplasia intraepitelial (NIE)?

Depende de la experiencia local, tanto endoscópica como quirúrgica, de la edad del paciente, de la comorbilidad asociada y de la preferencia del paciente. En términos generales, se acepta que la NIE puede tratarse por métodos endoscópicos o quirúrgicos. La esofagectomía no siempre es el único tratamiento para la displasia de grado alto.

En sitios con poca experiencia y recursos tecnológicos limitados, la conducta más apropiada es la referencia a un centro especializado.

Niveles de evidencia II y III, grado de recomendación B.

4. ¿Qué métodos endoscópicos se recomiendan en la actualidad? Indicaciones, técnicas y resultados.

El tratamiento endoscópico se limita a los casos con NIE de grado alto y carcinoma incipiente. Se requiere una evaluación cuidadosa a fin de descartar invasión de la submucosa y los ganglios linfáticos.

Los métodos endoscópicos para la resección mucosa del esófago pueden agruparse de la siguiente manera:

Térmicos:

Dependen de la aplicación directa de calor al tejido a través de diferentes métodos.

Plasma de argón: es el método más utilizado para la ablación de esófago de Barrett no displásico. Consiste en un catéter monopolar de alta frecuencia que utiliza plasma ionizado de gas argón que, sin entrar en contacto con el epitelio metaplásico, favorece la coagulación de la superficie del tejido con una profundidad máxima de hasta 3 mm. El éxito de la erradicación histológica del esófago de Barrett a corto plazo es de 55% a 100%,[31] con una recaída de hasta 68% en el seguimiento a largo plazo. Incluso se demuestran glándulas intestinales sepultadas bajo el epitelio escamoso regenerado en 0 a 44% de quienes se suponía haberlas eliminado.[32] Las complicaciones son hemorragia, estenosis y perforación en 10%.

Coagulación multipolar: se basa en la aplicación directa de calor generado por medios eléctricos a través de una sonda diseñada para este efecto. Se usa sobre todo en esófago de Barrett no displásico. En combinación con IBP a dosis altas, se logró la regresión de la metaplasia en 78% de los casos; sin embargo, esta técnica carece de estudios de seguimiento mayores de seis meses.[32] Las complicaciones descritas son dolor y fiebre leve autolimitada, estenosis en menos de 1% de los casos, así como áreas residuales de epitelio de Barrett en alrededor de 8% de los pacientes.[33]

Radiofrecuencia: este método utiliza un generador de energía de radiofrecuencia y un balón de forma tubular que facilita la aplicación de la corriente eléctrica y el calor en forma directa en el tejido metaplásico. En los pacientes con NIE, la ablación con radiofrecuencia ha demostrado erradicación de 90.5% del tejido en la presentación de grado bajo y 90.2% en la de grado alto en seguimientos de hasta un año.[34,35] Se requieren estudios con más pacientes y seguimientos más prolongados para estimar el verdadero valor de este método.

Fototérmico:

Láser: se han estudiado tres tipos de láser en el intento de erradicar tejido metaplásico en el esófago: diodo, KTP y NdYAG. La diferencia principal entre ellos es la penetración y la capacidad para generar temperaturas que permitan la coagulación del tejido metaplásico sin ocasionar temperaturas extremas en la superficie externa del esófago. De todos, el KTP parece ser el más seguro; actúa con una fuerza de 15 a 20 W por segundo en pulsos de 1 segundo de duración y produce temperaturas hasta de 65°C en el epitelio y de 21°C en la superficie externa del esófago.[33]

Endoscópico:

Resección endoscópica de mucosa (REM), también llamada mucosectomía, implica la extirpación del tejido metaplásico con o sin inyección de sustancias. Resulta ideal para pacientes con lesiones

confinadas a la mucosa o submucosa superficial que están bien o moderadamente diferenciadas y sin evidencia de permeación vascular y linfática.[36] Debe realizarla un endoscopista experimentado. Estudios de REM para NIE de grado alto y adenocarcinoma incipiente de bajo riesgo han demostrado una supervivencia a 5 años de 84% a 98%.[37,38] Las complicaciones son hemorragia (7%) y estenosis (0%-30%). La perforación se reporta en entre 1% y 5%. Por desgracia, la enfermedad puede recurrir en los bordes laterales y los márgenes profundos en más de 50% de los casos.[39]
Nivel de evidencia I, grado de recomendación A.

Fotodinámico:
Aplicación endoscópica de una luz láser asociada con la administración previa de un fotosensibilizador, el cual se acumula de manera selectiva en áreas neoplásicas y produce radicales libres citotóxicos que dañan las células y la microvasculatura al causar necrosis. Los agentes más utilizados son el ácido 5-aminolevulínico y el porfímero de sodio. El resultado es una necrosis hasta de 3 o 4 cm de profundidad, ligeramente más profunda que el epitelio escamoso normal (0.5 mm).[40] Este agente se relaciona con una alta incidencia de estenosis (30%-40%);[41] la incidencia de glándulas enterradas después del tratamiento alcanza hasta 51%.[42] Aunque el éxito en la ablación de la displasia de alto grado es de 81%, en 18% esta displasia recurre con el tiempo;[43] es más efectiva que el omeprazol solo (77% *vs*. 39% a 5 años). El desarrollo de cáncer se retrasa de modo significativo (15% *vs*. 29% a 5 años).[44,45]
Nivel de evidencia II, grado de recomendación B.

5. ¿Cuáles son los resultados de la esofagectomía en la displasia de alto grado o carcinoma incipiente?

Esta opción terapéutica sólo debe practicarse en centros de alta especialidad que cumplan con la recomendación de por lo menos 20 esofagectomías anuales. En México no existen publicaciones al respecto.

La esofagectomía se considera el tratamiento estándar para la displasia de alto grado en pacientes con esófago de Barrett con base en el hecho de que los programas de seguimiento no son capaces de detectar cáncer incipiente hasta en 43% de los pacientes y es posible que se pierda la oportunidad para instituir el tratamiento oportuno antes del desarrollo de metástasis.[46] Puesto que en fecha reciente el análisis histológico de esófagos resecados por displasia de alto grado mostró cáncer incipiente sólo en 17% de los casos,[47] se cree que las primeras cifras fueron sobrevaloradas. Un meta-análisis de hallazgos histológicos post-esofagectomía por displasia de alto grado reveló cáncer invasivo en apenas 13% de los casos y la mayoría de ellos tenía lesiones visibles.[48] De igual manera, estudios recientes identificaron que el riesgo de metástasis en casos de cáncer intramucoso es de 4%, en especial si no hay evidencia macroscópica de lesión en la mucosa.[49]

Los resultados de la esofagectomía (toracoabdominal, transhiatal y de Ivor-Lewis) en pacientes con displasia de alto grado o cáncer *in situ* son favorables, con una mortalidad reportada a 30 días de cero. Un total de 77% de los pacientes estuvo vivo a 4 años de seguimiento con morbilidad mínima y 5% murió por cáncer. Esto es mucho mejor que la mortalidad general para cáncer de esófago, en que la supervivencia a 5 años es de apenas 30%.[50] Un reporte reciente encontró una supervivencia a 5 años de 93% en individuos tratados por displasia de alto grado o cáncer *in situ*.[51]

La esofagectomía también puede realizarse mediante laparoscopia o toracoscopia.[52] Sin embargo, en una serie de 206 pacientes se informó una tasa de complicaciones mayores de 32%, un promedio de estancia intrahospitalaria de siete días y una duración promedio del procedimiento de 4 h, datos bastante similares a los reportados para la esofagectomía abierta.[53] Los pacientes que requieren esofagectomía deben referirse a instituciones en las que se practica un gran volumen de este tipo de procedimientos. Un análisis de la bibliografía sugirió que son necesarias al menos 20 operaciones al año para disminuir la mortalidad a 5% o menos.[54] No hay estudios clínicos controlados que comparen el método laparoscópico y el abierto.

Niveles de evidencia II y III, grado de recomendación B.

Referencias

1. Kenneth K, Wang MD, Richard E, Sampliner MD. Updated Guidelines 2008 for the Diagnosis, Surveillance and Therapy of Barrett's Esophagus. Am J Gastroenterol 2008;103:788-97.
2. Ouatu-Lascar R, Fitzgerald RC, Triadafilopoulos G. Differentiation and proliferation in Barrett's esophagus and the effects of acid suppression. Gastroenterology 1999;117:327-5.
3. Ouatu-Lascar R, Fitzgerald RC, Triadafilopoulos G. Differentiation and proliferation in Barrett's esophagus and the effects of acid suppression. Gastroenterology 1999:117:327-35.

4. El-Serag HB, Aguirre TV, Davis S, *et al.* Proton pump inhibitors are associated with reduced incidence of dysplasia in Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol 2004;99:1877-83.
5. Sharma P, Sampliner RE, Camargo E. Normalization of esophageal pH with high dose proton pump inhibitor therapy does not result in regression of Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol 1997;92:582-5.
6. Sampliner RE. Effect of up to 3 years of high-dose lansoprazole on Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol 1994;89:1844-1848.
7. Peters FT, Ganesh S, Kuipers EJ, *et al.* Endoscopic regression of Barrett's oesophagus during omeprazole treatment; a randomized double blind study. Gut 1999;45:489-494.
8. Srinivasan R, Katz PO, Ramakrishnan A, Katzka DA, Vela MF, Castell DO. Maximal acid reflux control for Barrett's oesophagus: feasible and effective. Aliment Pharmacol Ther 2001;15:519-524.
9. Wilkinson SP, Biddlestone L, Gore S, Shepherd NA. Regression of columnar-lined (Barrett's) oesophagus with omeprazole 40 mg daily: results of 5 years of continuous therapy. Aliment Pharmacol Ther 1999;13:1205-1209.
10. Robertson D, Aldersley M, Shepherd H, Smith CL. Patterns of acid reflux in complicated oesophagitis. Gut 1987;28:1484-1488.
11. Stein HJ, Barlow AP, DeMeester TR, Hinder RA. Complications of gastroesophageal reflux disease. Role of the lower esophageal sphincter, esophageal acid and acid/alkaline exposure, and duodenogastric reflux. Ann Surg 1992;216:35-43.
12. Basu KK, Bale R, West KP, De Caestecker JS. Persistent acid reflux and symptoms in patients with Barrett's oesophagus on proton-pump inhibitor therapy. Eur J Gastroenterol Hepatol 2002;14:1187-1192.
13. McDonald ML, Trastek VF, Allen MS, Deschamps C, Pairolero PC, Pairolero PC. Barrett's esophagus: does an antireflux procedure reduce the need for endoscopic surveillance? J Thorac Cardiovasc Surg 1996;111:1135-1138.
14. Klaus A, Hinder RA. Medical therapy versus antireflux surgery in Barrett's esophagus: what is the best therapeutic approach? Dig Dis 2000-2001;18:224-231.
15. Bammer T, Hinder R, Klaus A, Trastek VF, Achem SR. Rationale for surgical therapy of Barrett esophagus. Mayo Clin Proc 2001;76:335-342.
16. Oberg S, Cleark GWB, DeMeester TR. Barrett's esophagus. Update of pathophysiology and management. Hepatogastroenterology 1998;45:1348-1356.
17. Hofstetter WL, Peters JH, DeMeester T, *et al.* Long-term outcome of antireflux surgery in patients with Barrett's esophagus. Ann Surg 2001;234:532-39.
18. Corey KE, Schmitz SM, Shaheen NJ. Does a surgical anti-reflux procedure decrease the incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus? A meta-analysis. Am J Gastroenterol 2003;98:2390-2394.
19. Spechler SJ, Lee E, Ahnen D, *et al.* Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow-up of a randomized controlled trial. JAMA 2001;285:2331-2338.
20. Csendes A, Braghetto I, Burdiles P, *et al.* Long-term 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;123:645-657.
21. Ye W, Chow WH, Lagergren J, Yin L, Nyren O. Risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux diseases and after antireflux surgery. Gastroenterology 2001;121:1286-1293.
22. Hofstetter WL, Peters JH, DeMeester TR, *et al.* Long-term outcome of antireflux surgery in patients with Barrett's esophagus. Ann Surg 2001;234:532-539.
23. Csendes A, Burdiles P, Braghetto I, *et al.* Adenocarcinoma appearing very late after antireflux surgery for Barrett's esophagus: long term follow up, review of the literature, and addition of six patients. J Gastrointest Surg 2004;8:434-41.
24. Chang EY, Morris CD, Seltman AK, *et al.* The effect of antireflux surgery on esophageal carcinogenesis in patients with Barrett esophagus a systematic review. Ann Surg 2007;246:11-21.
25. Abdalla SI, Lao-Sirieix P, Novelli MR, *et al.* Gastrin-induced cyclooxygenase-2 expression in Barrett's carcinogenesis. Clin Cancer Res 2004;10:4784-92.
26. Morris CD, Armstrong GR, Bigley G, Green H, Attwood SE. Cyclooxygenase-2 expression in the Barrett's metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence. Am J Gastroenterol 2001;96:990-996.
27. Shirvani VN, Quatu-Lascar R, Kaur BS, Omary MB, Triadafilopoulos G. Cyclooxygenase 2 expression in Barrett's esophagus and adenocarcinoma: ex vivo induction by bile salts and acid exposure. Gastroenterology 2000;118:487-496.
28. Souza RF, Shewmake K, Beer DG, Cryer B, Spechler SJ. Selective inhibition of cyclooxygenase-2 suppresses growth and induces apoptosis in human esophageal adenocarcinoma cells. Cancer Res 2000;60:5767-72.
29. Corley DA, Kerlikowske K, Verma R, *et al.* Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2003;124:47-56.
30. Thun MJ. NSAIDs and esophageal cancer: ready for trials but not yet broad clinical application. Gastroenterology 2003;124:246-257.
31. Manner H, May A, Miehlke S, *et al.* Ablation of nonneoplastic Barrett's mucosa using argon plasma coagulation with concomitant esomeprazole therapy (APBANEX): a prospective multicenter evaluation. Am J Gastroenterol 2006;101:1762-69.
32. Deviere J. Barrett's oesophagus: the new endoscopic modalities have a future. Gut 2005;54:33-7.
33. Barr H, Stone N, Rembacken B. Endoscopic therapy for Barrett's oesophagus. Gut 2005;54:875-84.
34. Ganz RA, Overholt BF, Sharma VK, *et al.* Circumferential ablation of Barrett's esophagus that contains high-grade dysplasia: a U.S. Multicenter Registry. Gastrointest Endosc 2008;68:35-40.
35. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, *et al.* Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. N Engl J Med 2009;360:2277-88.
36. Bierd- Lieberman EL. Barrett's Esophagus. Gastroenterol Clin North Am 2008;37:921-942.
37. Ell C, May A, Pech O, *et al.* Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinomas (Barrett's cancer). Gastrointest Endosc 2007 65:3-10.
38. Pech O, Behrens A, May AD, *et al.* Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. Gut 2008;57:1200-6.
39. Conio M, Ponchon T, Blanchi S, *et al.* Endoscopic mucosal resection. Am J Gastroenterol 2006;101:653-63.
40. Ackroyd R, Brown NJ, Stephenson TJ, *et al.* Ablation treatment for Barrett oesophagus: what depth of tissue destruction is needed? J Clin Pathol 1999;52:509-12.
41. Kelty CJ, Marcus SL, Ackroyd R. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus: a review. Dis Esophagus 2002;15:137-44.
42. Ban S, Mino M, Nishioka NS, et al. Histopathologic aspects of photodynamic therapy for dysplasia and early adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus. Am J Surg Pathol 2004;28:1466-73.
43. Foroulis CN, Thorpe JA. Photodynamic therapy (PDT) in Barrett's esophagus with dysplasia or early cancer. Eur J Cardiothorac Surg 2006;29:30-4.
44. OverholtBF, Lightdale CJ,Wang KK, *et al.* Photodynamic therapy with porfimer sodium for ablation of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: international, partially blinded, randomized phase III trial. Gastrointest Endosc 2005;62:488-98.
45. Overholt BF, Wang KK, Burdick JS, *et al.* Five-year efficacy and safety of photodynamic therapy with photofrin in Barrett's high-grade dysplasia. Gastrointest Endosc 2007;66:460-8.
46. Nigro JJ, Hagen JA, DeMeester TR, *et al.* Occult esophageal adenocarcinoma. Extent of disease and implications for effective therapy. Ann Surg 1999;230:433-40.
47. Tseng EE, Wu TT, Yeo CF, *et al.* Barrett's esophagus with high grade dysplasia: surgical results and long-term outcome - an update. J Gastrointest Surg 2003;7:164-71.
48. Konda VJ, Ross AS, Ferguson MK, *et al.* Is the risk of concomitant invasive esophageal cancer in high-grade dysplasia in Barrett's esophagus overestimated? Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:159-64.
49. Curvers WL, Fockens P, Bergman JJ, *et al.* Endoscopic trimodal imaging improves the detection of high-grade dysplasia (HGD) and early cancer (EC) in Barrett's esophagus: an international multicenter study. Gastroenterology 2008;132:2586.
50. Chang AC, Ji H, Birkmeyer NJ, *et al.* Outcomes after transhiatal and transthoracic esophagectomy for cancer. Ann Thorac Surg 2008;85:424-9.
51. Wang VS, Hornick JL, Sepulveda JA, *et al.* Low rate of invasive adenocarcinoma at esophagectomy for high-grade dysplasia or intramucosal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus. Gastrointes Endosc 2009;69:777-83.
52. Nguyen NT, Schauer P, Luketich JD. Minimally invasive esophagectomy for Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. Surgery 2000;127:284-90.
53. Luketich JD, Landreneau RJ. Minimally invasive resection and mechanical cervical esophagogastric anastomotic techniques in the management of esophageal cancer. J Gastrointest Surg 2004;8:927-9.
54. Maish MS, DeMeester SR. Endoscopic mucosal resection as a staging technique to determine the depth of invasion of esophageal adenocarcinoma. Ann Thorac Surg 2004;78:1777-82.