

## Prevalencia de esófago de Barrett en pacientes con carcinoma colorrectal

Dra. Ma. Isabel Sandoval-Arrieta,\* Dr. Luis G. Alfaro-Fattel,\* Dr. Héctor Bermúdez-Ruiz,\* Dr. José A. Córdova-Charraga,\* Dra. Eréndira A. Domínguez-Pérez,\* Dr. Nelson E. Ramírez-Mazariegos,\* Dr. Arturo Morales-Benítez,\* Dr. Mario Caneda-Mejía,\* Dr. Enrique Aguirre-López,\* Dr. Jaime Soto-Sánchez,\* Dra. Isabel Alvarado C,\*\* Dr. Mario Enrique Rendón M\*\*\*

\*Departamento de Endoscopia y \*\* Departamento de Patología del Hospital de Oncología, y \*\*\*Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica. Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia: Dra. Ma. Isabel Sandoval Arrieta. Av. Cuauhtémoc No. 330. Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc. 06720 México, D.F. Tel: 5578-9790, 5578-4075, ext. 4071

Recibido para publicación: 13 de diciembre de 1999.

Aceptado para publicación: 04 de abril de 2001.

**RESUMEN Objetivo:** determinar la prevalencia del esófago de Barrett (EB) en pacientes con diagnóstico de carcinoma colorrectal (CCR), y posibles factores asociados en un periodo de cuatro meses y 15 días (1 de marzo al 15 de junio de 1999).

**Sede:** Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

**Material y método:** estudio transversal, prospectivo, observacional y comparativo; se estudiaron 48 pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal corroborado histológicamente, a todos se les practicó panendoscopia con toma de biopsia y a ocho pacientes con esófago de Barrett, se les practicó colonoscopia.

**Resultados:** fueron 30 hombres y 18 mujeres con edad promedio de 53 años; la estirpe histológica fue adenocarcinoma en 100% de los casos; el tumor se localizó en 43.7% en el recto. La prevalencia de EB en este estudio fue de 22.9%, lo que implica un OR calculado de 36.43 ( $p = 0.00000$ ) y 3.09 ( $p = 0.00007$ ) de presentar EB cuando se tiene CCR. En la población en general, la prevalencia de EB se ha calculado de 0.78 a 2%. No hubo significancia estadística respecto a edad, hábito tabáquico y/o alcoholismo. De los ocho pacientes con EB sin antecedentes de CCR, en 1 se diagnosticó un pólipo tubulovelloso (12.5%).

**Conclusiones:** si bien los resultados no son concluyentes para afirmar la asociación CCR/EB, la alta prevalencia justifica practicar panendoscopia a pacientes portadores de carcinoma colorrectal y síntomas de enfermedad acidopéptica.

**Palabras clave:** carcinoma colorrectal, esófago de Barrett, panendoscopia.

**SUMMARY Objective:** To determine Barrett's esophagus (BO) prevalence in patients diagnosed with colorectal carcinoma (CC) and feasibility-associated factors in a 10 week period from March 1<sup>st</sup> to June 15, 1999.

**Place:** Endoscopy Department, Oncology Hospital, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

**Method:** A prospective, transversal, observational and comparative assay of 48 patients with histologically confirmed diagnosis of colorectal carcinoma in whom high endoscopy with biopsy harvest was performed; otherwise, colonoscopy was performed in eight patients with confirmed BO.

**Results:** Thirty men and 18 women were studied with an average age of 53 years of age. In 100%, colon cancer was determined as adenocarcinoma and location were rectal in 43.7%. Prevalence of BO was 22.9% in addition to 0.74 to 2% in the general population. This implies an odds ratio calculated at 36.43 ( $p = 0.00000$ ) and 3.09 ( $p = 0.00007$ ), respectively, for risk to present BO concomitant with CC. There was no statistical significance in relation to age, smoking habit, and/or alcoholism. Among eight patients with BO without CCR, only one had a tubulovellous polypus (12.5%) identified.

**Conclusions:** Although the results were not to conclusive to affirm the association of BA with CCR, the high prevalence found justifies the performance of routine endoscopy in CCR carrier patients with reflux symptoms.

**Key words:** Colorectal carcinoma, Barrett's esophagus, endoscopy.

## INTRODUCCIÓN

El Esófago de Barrett (EB) se define como la presencia de metaplasia intestinal especializada (MIE) en cualquier segmento del esófago.<sup>1-3</sup> La prevalencia de EB en pacientes sometidos a endoscopia por cualquier indicación clínica, oscila entre 0.74 y 2%.<sup>3</sup> Cuando se asocia a la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), 50% tiene esofagitis por reflujo no complicada y 5% presenta EB de segmento largo; 10 a 25% de pacientes con EB no tienen síntomas de ERGE.<sup>2,3</sup>

El EB puede ser de segmento largo, corto y de la unión esofagogástrica,<sup>2</sup> suele ser una complicación de la ERGE, es más frecuente en el hombre (2:1) y está asociado a cáncer del esófago (CE) en 13 a 47% (varios autores), se diagnostica más frecuentemente alrededor de la 5ª década de la vida.<sup>3-5</sup> Sontag en 1985 informó por vez primera la relación EB con las neoplasias del colon, de 65 pacientes con EB, 29 tenían neoplasias colónicas (44.6%), de éstos, 19 fueron benignas (65.5%) y 10 malignas (34.4%). De los pacientes a los que se les hizo el diagnóstico de cáncer del colon 38% tenía más de 64 años.<sup>1</sup>

Se ha tratado de relacionar a estos dos tipos de entidades (EB/CCR) con bases biológicas comunes, donde se han postulado aspectos ambientales y genéticos, tales como: anomalías en la mutación del gen p53 y la pérdida alélica del cromosoma 18q. En otros estudios europeos se han asociado estos genes al desarrollo de adenocarcinoma aunque no se han confirmado en forma definitiva.<sup>5</sup> Existen múltiples informes en la literatura mundial que refieren esta asociación, pero los resultados no han sido convincentes. Cauvin en 1995 concluyó que el EB no es un factor de riesgo independiente para CCR y, por lo tanto, por sí mismo no es una indicación para realizar seguimiento en pacientes con EB.<sup>6</sup> Colin después de hacer una revisión metódica, basado en un análisis estadístico rígido, concluye que: el seguimiento de pacientes con EB para investigar CCR debe considerarse sólo si se demuestra un riesgo relativo después de realizar un estudio prospectivo donde se consignent edad, sexo, raza y antecedentes familiares para CCR.<sup>7</sup>

En la literatura médica mundial no se ha informado de la prevalencia de EB en pacientes con CCR. Un porcentaje considerable de pacientes portadores de esta neoplasia maligna (NM) refieren síntomas pépticos (SP) de larga evolución y, ante la posibilidad de diagnosticar EB en este grupo de pacientes, se les convenció para practicárseles estudio endoscópico del tracto digestivo supe-

rior, decisión basada en una sola interrogante: ¿cuántos pacientes con síntomas crónicos de enfermedad ácido-péptica tienen ya establecido EB antes de iniciar la NM?

Los resultados de este trabajo de investigación son interesantes y aunque es un estudio preliminar que requiere seguimiento a un mayor tiempo, podrá ser base para futuras decisiones de seguimiento en pacientes con CCR.

Los objetivos de este trabajo fueron: determinar la prevalencia de EB en pacientes con diagnóstico previo de carcinoma colorrectal y los posibles factores asociados a dichas entidades.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio transversal, prospectivo, observacional y comparativo. Se eligieron pacientes que acudieron a control por CCR o con diagnóstico probable de NM del colon al Servicio de Endoscopia del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social de marzo a junio de 1999. Se incluyeron sólo pacientes con diagnóstico histológico definitivo de CCR, independiente de la edad, el sexo, tiempo de evolución o si existían antecedentes de síntomas pépticos. Después de obtener el consentimiento verbal del paciente, se realiza panendoscopia alta. La toma de muestras se llevó a cabo de la siguiente manera: en aquellos casos en donde los cambios de la mucosa sugerían EB, se tomaron 4 a 6 biopsias de la unión escamocolumnar e inmediatamente por debajo de este sitio. En aquellos pacientes con esófago macroscópicamente normal, las biopsias fueron tomadas al nivel de la unión esofagogástrica (unión de los epitelios) y hasta 2 cm por arriba de este sitio. A 20 pacientes se les realizó cepillado. Las muestras que se obtuvieron por biopsia y cepillado fueron procesadas de acuerdo con protocolos establecidos por el Servicio de Patología del Hospital de Oncología. Las biopsias se procesaron con tinciones de hematoxilina y eosina y el cepillado con técnica de Papanicolaou. La evaluación de biopsias y cepillado fue practicada por un solo patólogo experto en el área y ciego al diagnóstico clínico de los pacientes.

Un segundo grupo de pacientes fue integrado por aquellos con diagnóstico endoscópico de EB y confirmado histológicamente (asociados o no a síntomas pépticos). A éstos, también se solicitó su consentimiento para la realización de colonoscopia en busca de neoplasia maligna o benigna. Se compararon las características demográficas y clínicas de pacientes con CCR, portadores o no de EB. Se determinó la prevalencia real de EB en la población de pacientes con CCR; se obtuvo la razón de

momio estimada y su intervalo de confianza al 95%; la asociación a través de una estimación de la prevalencia de EB en la población normal. Se analizaron las siguientes variables: sexo, edad, tabaquismo, alcoholismo y síntomas pépticos entre los pacientes con o sin EB. Para la significancia estadística se utilizaron pruebas de ji cuadrada o prueba exacta de Fisher con un nivel de significancia de  $p < 0.05$ , U de Mann-Whitney para contrastar edad y tiempo de evolución con apoyo de paquete estadístico SPSS versión 8.

## RESULTADOS

De un total de 70 pacientes con CCR se excluyeron 22, por no aceptar entrar al estudio, los 48 restantes formaron el grupo de análisis; 30 pacientes fueron hombres y 18 mujeres (relación 1.6:1), la edad mínima fue de 25 años, máxima de 82 y una mediana de 53 años. El

tiempo de duración del cáncer colorrectal tuvo una mediana de 9 meses, con una variante de 2 a 33 meses.

La estirpe histológica en todos los casos fue adenocarcinoma (100%); se consigna un adenocarcinoma incipiente en un pólipo tubulovelloso (tratado con polipectomía). En 43.7% de los pacientes la NM se localizó en el recto (*Cuadro 1*).

La prevalencia de EB en nuestra población de pacientes con CCR fue de 22.9% (11/48). Considerando una prevalencia estimada de EB en la población general de 0.74 a 2%, se podría calcular un riesgo de RM (razón de momios) de 36.43 (19.04-69.7 IC 95%,  $p = 0.00000$ ) para la primera prevalencia estimada y 3.09 (2.16-4.42,  $p = 0.00007$ ) para la segunda de presentar EB cuando se tiene un CCR.

Al evaluar al grupo de CCR con relación a la presencia o no de EB se encontró que éste era mayor si los pacientes presentaban sintomatología péptica (RM de 3.09; 0.57-16.6, intervalo de confianza al 95%) y si fueron mujeres (RM: 2.5; 0.63-9.85 95% IC). No se encontró significancia estadística con respecto a la edad, hábito tabáquico y/o alcoholismo (*Cuadro 2*).

De los ocho pacientes con EB (sin patología maligna asociada) sólo en 1 (12.5%) se diagnosticó un pólipo que histológicamente fue reportado como tubulovelloso, dicho paciente se encontraba asintomático.

**CUADRO 1**  
FRECUENCIA Y PORCENTAJE DEL SITIO DE PRESENTACIÓN DE LOS ADENOCARCINOMAS COLÓNICOS EN 48 PACIENTES

Sitio de CC*	Frecuencia	Porcentaje
Derecho	12	25%
Izquierdo	15	32%
Rectal	21	43%
TOTAL	48	100%

\*CC = cáncer colorrectal.

## DISCUSIÓN

La asociación de EB con neoplasias en el colon (NC) ya ha sido informada en la literatura mundial.<sup>1-16</sup> Hasta el momento, existe controversia de si la asociación es real o azarosa, el principal sesgo en todos estos trabajos

**CUADRO 2**  
ASOCIACIÓN ENTRE DIFERENTES FACTORES DE RIESGO Y LA PRESENCIA DE ESÓFAGO DE BARRETT EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL

Factor	EB+	EB-	RM	I.C.95%
Síntomas pépticos	3 (27.3%)	4 (10.8%)	3.09	0.57-16.74
Sexo (femeninos)	6 (45.5%)	12 (32.4%)	2.5	0.63-9.85
Tabaquismo (+)	4 (36.4%)	9 (24.3%)	1.77	0.42-7.50
Alcoholismo (+)	3 (27.3%)	12 (32.4%)	0.781	0.175-3.48
Edad (años)*	26.32	23.96	$p = 0.623$	
Tiempo al Dx* (meses)	28.5	23.30	$p = 0.272$	
Totales	11	37		

EB+ = esófago de Barrett positivo, EB = esófago de Barrett negativo.

\*Mediana, U Mann-Whitney.

de investigación ha sido la falta de un grupo control de sujetos sanos sin sintomatología colónica o péptica que acepten ser sometidos a ambos estudios endoscópicos, por lo que la asociación de estas dos patologías se ha evaluado a través de estudios transversales que no han sido concluyentes para afirmar la asociación EB/NC, por tal motivo y tomando en cuenta que la prevalencia de CCR es muy baja, el consenso actual es no realizar tamizaje de esta patología en pacientes con EB.<sup>8</sup> Por otro lado, la asociación de EB en pacientes con cáncer de colon no ha sido estudiada; al hacer la revisión de la bibliografía existente y al conocer la correlación de promotores oncogénicos en ambas patologías (EB/CCR),<sup>5</sup> se generó la interrogante que originó este trabajo de investigación, llamémosle “a la inversa”, ¿cuántos pacientes con cáncer colorrectal al momento de su diagnóstico tienen esófago de Barrett? Tomando como base esta premisa, se decidió realizar un estudio transversal exploratorio de la prevalencia de EB en pacientes con cáncer colónico. Dicha asociación se desconoce tanto en nuestro medio como en la literatura. Para contestar esta pregunta, se sometieron a panendoscopia pacientes con diagnóstico confirmado de CCR. Por las implicaciones éticas del estudio, se exploró sólo a pacientes que aceptaron voluntariamente el procedimiento.

La principal aportación de este estudio es estimar la prevalencia de EB en pacientes con CCR, que correspondió a 23% (11/48). Con esta cifra se calculó el riesgo potencial de nuestros pacientes, encontrándose un RM de 36. Aunque este riesgo es muy alto, es necesario precisar mejor su valor, es indispensable considerar un grupo control de pacientes sin CCR al hacer más grande la muestra. Cauvin y col.<sup>6</sup> recolectaron un grupo de 134 pacientes a los que practicaron colonoscopia y panendoscopia para buscar la asociación de EB y NC, en su informe señalan no haber detectado EB, sin embargo, se desconoce si intencionadamente tomaron biopsias en busca de metaplasia. En nuestro trabajo se logró determinar una prevalencia real al tomarse biopsias en pacientes sin datos endoscópicos de EB, esta situación incrementó la prevalencia y permitió una mejor evaluación de los casos, dos de 11 pacientes (18.18%).

El riesgo en población seleccionada difiere de los encontrados cuando se evalúa a un paciente con EB para búsqueda de neoplasia maligna colónica. Robertson y col.<sup>8</sup> que informan un OR de 5.3 (1.94-8.69). Post y cols.<sup>9</sup> informan un OR de 0.75. Rothstein y cols. estudiaron dos grupos, uno de 44 pacientes con EB y 55 controles

considerados como de alto riesgo para CCR (anemia por deficiencia de hierro), reportaron: 20 pacientes con adenomas (8.8%) en el grupo de EB y ningún caso de CCR. Concluyen que existe una asociación importante de neoplasias benignas colónicas con EB.<sup>10</sup> Isolauri y cols. compararon 72 pacientes con EB contra 55 pacientes sometidos a cirugía electiva de colon por condiciones no malignas sin encontrar CCR en ningún grupo, informan de 24 adenomas en 17 pacientes del grupo de EB (12.2%) y 10 adenomas en ocho pacientes del grupo control (14.5%), con un OR estimado de 1.36 (95% de IC = 0.52-3.69), concluyendo que no hay asociación de neoplasia colorrectal en pacientes con EB.<sup>11</sup> Poorman y cols. en 79 pacientes con EB encontraron 1 CCR y 25 adenomas, concluyen que no existe diferencia en la prevalencia de CCR o adenomas en pacientes con EB comparándolos con el grupo control de cohorte.<sup>12</sup>

Lyons y cols. en su trabajo conforman dos grupos: en el primero analizan NC en 99 pacientes con EB. En el segundo, analizan 59 pacientes con ERGE complicado con estenosis. En el primer grupo detectaron 12 pacientes con EB y CCR (11.8%) y 34 adenomas. En el segundo grupo, ningún paciente fue portador de CCR y se diagnosticaron 13 pacientes con adenomas colónicos. Concluyen que no hay significancia estadística en cuanto al riesgo de CCR en pacientes con EB.<sup>13</sup> Limburg y cols. en la Clínica Mayo revisaron todos los expedientes de los años 1976 a 1992 estimando el riesgo de cáncer colorrectal en 175 pacientes con EB comparándolos con 2 438 pacientes con úlcera péptica, 351 pacientes con pólipos gástricos y 15 055 pacientes como controles asintomáticos, concluyen: que los pacientes con EB estuvieron asociados a un incremento en el riesgo para CCR distal al ángulo esplénico (OR = 2.17;  $p < 0.05$ ), pero no con el cáncer proximal (OR = 1.50;  $p > 0.05$ ) cuando es ajustado a edad, sexo y fecha en que se realizó la colonoscopia.<sup>14</sup>

En el *cuadro 3* se resumen los estudios comparativos al presente trabajo aunque en situación inversa con respecto a las variables de EB y CCR. En este cuadro los datos demuestran discrepancia con respecto al porcentaje de neoplasias benignas y malignas encontradas en pacientes con EB que van de 15 a 45.4% con respecto a las neoplasias benignas y, de 0-52% para las malignas con una OR significativa sólo en tres estudios. La prevalencia EB/CCR en el presente estudio es alta con una OR significativa comparándola con trabajos previos justificando la panendoscopia en todo paciente con SP y CCR.

**CUADRO 3**  
RELACIÓN DE EB Y NEOPLASIAS COLÓNICAS (%), VARIOS AUTORES

Autor (ref.)	No. de Pacientes	Neoplasias colónicas (%)	CCR (%)	OR de CCR
Sontag et al. (1)	65	29 (44.6%)	10 (15.3%)	9.18
Robertson et al. (8)	32	5 (15.6%)	3 (9.3%)	5.3
Rothstein et al. (10)	44	20 (45.4%)	0	ND
Post et al. (9)	17	3 (17.6%)	0	ND
Cauvin et al. (6)	104	26 (25%)	3 (2.8%)	1.88
Colint et al. (7)*	685	—	52 (7.6%)	5.19
	510	176 (34.5%)	—	
Sandoval et al.**	48(con CC)	—	11 (22.9%) (con EB)	3.09

\*Reanálisis de 9 y 8 publicaciones controladas de neoplasias colónicas en EB.

\*\*Estudio a la inversa relación EB en pacientes con Cáncer Colorrectal (CCR)

ND: No definido

Cuando se determinó la posible influencia de algunas características con relación al riesgo de EB en pacientes con CCR, el presente estudio sólo encontró un riesgo no estadísticamente significativo asociado a la presencia de síntomas pépticos y el sexo. La significancia estadística se altera por el tamaño de muestra, sin embargo, los valores de RM son muy altos. Es necesario incrementar el tamaño de muestra para determinar la validez de estas asociaciones. Con respecto al sexo se ha informado por otros autores la mayor prevalencia de hombres con EB con adenomas colónicos.<sup>8</sup>

### CONCLUSIONES

A pesar de la significancia estadística de este trabajo de investigación, que se obtuvo a partir de un grupo control basado en datos de una población sana estimada en diferentes partes del mundo, los resultados no son concluyentes para afirmar la asociación de CCR a EB. El EB por sí solo no es factor de riesgo independiente para CCR, sin embargo, el riesgo encontrado por la prevalencia alta de esta asociación justifica la búsqueda intencionada sólo en aquellos pacientes que tengan CCR y sintomatología crónica de enfermedad acidopéptica. Es indispensable realizar estudios mejor controlados para determinar correctamente el porcentaje de asociación CCR/EB.

El diagnóstico endoscópico de un pólipo tubulovelloso en el colon de un paciente con EB no justifica realizar colonoscopia a todo paciente con esta enfermedad. Este trabajo debe considerarse como un informe preliminar y exploratorio en esta área.

### REFERENCIAS

- Sontag SJ, Schnell TG, Chejfec G, et al. Barrett's esophagus and colonic tumors. *Lancet* 1985; 1: 946-9.
- Epidemiology and genetics in Barrett's esophagus: Is there really ethnic predominance? AGA Postgraduate course, May 15 16, 1999 p. 121-172.
- Esófago revestido de epitelio cilíndrico. *Clínicas de Gastroenterología de Norteamérica* No.3, 1997.
- Hameeteman W, Tytgat GNJ, Houthoff HJ. Barrett's esophagus development of dysplasia and adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1989; 96: 1249-56.
- Review of Barrett's esophagus and colorectal neoplasia: Scope for screening? Internet. *Gut* 1999; 44: 775-776.
- Cauvin JM, Goldfain D, Le Rhun M, et al. Multicentre prospective controlled study of Barrett's esophagus and colorectal adenomas. *Lancet* 1995; 346: 1391-94.
- Colin WH, Carlton AH. A systematic review of the association between Barrett's esophagus and colon neoplasms. *Gastroenterology* 1995; 90: 1814-19.
- Robertson DAF, Ayres RCS, Smith CL. Screening for colonic cancer in patients with Barrett's esophagus. *Br Med J* 1989; 298: 650.
- Post AB, Achkar E, Carey WD. Prevalence of colonic neoplasia in patients with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 877-80.
- Rothstein RI, Smith RG, Power GC. Barrett's esophagus and colonic neoplasia. *Gastroenterology* 1991; 100: A 150.
- Isolauri J, Laippala P, Laitakari R. Incidence of colorectal neoplasms not increased in patients with Barrett's esophagus: A prospective controlled study. *Gastroenterology* 1994; 106: A397.
- Poorman JC, Liebermann DA, Ippoliti AF, et al. Prevalence of colonic neoplasia in patients with Barrett's esophagus: A prospective assessment in patients age 50-80 (Abstract) *Gastroenterology* 1994; 106: A 429.
- Lyons MF, Tsuchida AM, Chlepp GE, et al. Barrett's esophagus is associated with colon cancer compared to gastroesophageal reflux with stricture (Abstract). *Gastroenterology* 1993; 104: A 139.
- Limburg PJ, Ahlquist DA, Talley NJ, et al. Risk and site predominance of colorectal cancer with Barrett's esophagus: A cohort study. *Gastroenterology* 1994; 106: A409.
- Cooper BT. Barrett's esophagus and colon cancer. *Lancet* 1987; 7: 1084.
- Morgan G. Barrett's esophagus and colorectal carcinoma. *Lancet* 1996; 347: 66-67.