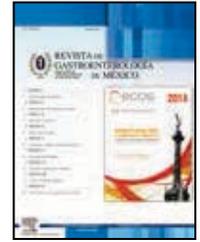


REVISTA DE  
GASTROENTEROLOGÍA  
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



## TRASTORNOS ESOFÁGICOS Y GASTRODUODENALES

# Esófago de Barrett

J. L. Tamayo de la Cuesta

Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud (CIDOCS), Universidad Autónoma de Sinaloa, Hospital Civil de Culiacán

Recibido el 3 de junio de 2014; aceptado el 13 de junio de 2014

El esófago de Barrett (EB) es aquella condición que se desarrolla cuando el epitelio escamoso que normalmente recubre al esófago, es reemplazado por epitelio columnar simple que contiene células caliciformes. Es bien conocido que esta entidad es un factor de alto riesgo para desarrollar adenocarcinoma del esófago (AcE). La incidencia de AcE en una cohorte de 29,536 pacientes del sistema de Administración de Veteranos de los Estados Unidos de Norteamérica<sup>1</sup> fue de 3.21 (IC 95% 2.94-3.52) por 1000 personas-año de seguimiento, es decir mayor a la reportada previamente.

En todas las guías de diagnóstico y tratamiento del EB, se recomienda la vigilancia endoscópica para la detección temprana de AcE y poder ofrecer así un tratamiento oportuno que disminuya la mortalidad asociada<sup>2</sup>. En la cohorte antes mencionada de más de 29 mil pacientes con EB, se identificaron 433 casos de AcE, de los cuales 192 (44.3%), fueron diagnosticados durante la vigilancia endoscópica lo cual permitió detectar más tumores en estadios 0 y I (OR 2.94, IC 95% 1.87-4.64), siendo posible ofrecer tratamiento endoscópico o quirúrgico oportuno, con la consecuente disminución significativa de la mortalidad asociada a esta malignidad (HR 0.51, 0.38-0.60)<sup>1</sup>.

Se conoce que existe baja concordancia interobservador en el diagnóstico histopatológico de displasia asociada al EB, incluso entre los patólogos GI experimentados. Con el sistema de biopsia transepitelial de un área amplia (WATS<sup>3D</sup>), se obtiene muestra de tejido de una zona amplia que abarca todo el espesor del epitelio sospechoso, la cual se somete a

un análisis especializado, tridimensional, asistido por computadora que selecciona y ordena matemáticamente a las 200 células con mayor potencial de malignidad, para ser analizadas por el patólogo experto, de tal manera que la impresión inicial de éste no se basa en la evaluación de unas pocas células seleccionadas al azar, eliminando así el "sesgo de confirmación" como fuente de variabilidad interobservador. En un estudio presentado en la DDW 2014<sup>3</sup>, se seleccionaron al azar 149 laminillas con grados diversos de displasia en EB y fueron distribuidas a 4 patólogos entrenados en el análisis de muestras WATS<sup>3D</sup>. Cada diapositiva se evaluó de forma ciega y se calificó como no displasia, displasia de bajo grado (DBG) o displasia de alto grado/adenocarcinoma esofágico (DAG/AcE). La media del valor *kappa* global para los 3 diagnósticos de los 4 observadores fue de 0.86 (IC 95% 0.75-0.97). Los valores *kappa* para la DAG/AcE, indeterminado para displasia/DBG y *sin* displasia fueron de 0.95 (0.88-0.99), 0.74 (0.61-0.85) y 0.88 (0.81-0.94), respectivamente. De lo anterior se concluye que el diagnóstico de EB y de displasia asociada mediante WATS<sup>3D</sup> tiene un elevado grado de concordancia interobservador y representa una mejora significativa con respecto a la evaluación histopatológica convencional. En otro estudio<sup>4</sup> se revisó de manera retrospectiva la información obtenida de forma prospectiva, de pacientes de 28 gastroenterólogos con práctica comunitaria, con diagnóstico endoscópico de ERGE, EB probable o comprobado. En total 2,498 muestras fueron analizadas por patólogos GI experimentados, quienes detectaron EB en 377

Autor de correspondencia: Eustaquio Buelna No. 91 Colonia Gabriel Leyva. Culiacán, Sinaloa C.P. 80030. Teléfono: (667)713-2606. Correo electrónico: gastrotamayo@gmail.com (J. L. Tamayo de la Cuesta)

casos en las muestras tomadas con pinza de biopsia tradicional y al analizar de forma adyuvante las muestras obtenidas por WATS<sup>3D</sup>, se identificaron 258 casos adicionales (15% vs. 25%), lo cual incrementó el rendimiento diagnóstico a 68.4%. De los casos de EB identificados, con pinza de biopsia convencional se detectaron 17 casos con displasia y con WATS<sup>3D</sup> adyuvante se identificaron 10 casos más de displasia y 1 caso de cáncer. El incremento en la detección de displasia/neoplasia con WATS<sup>3D</sup> fue de 64.7%.

Otra nueva tecnología que se ha desarrollado para mejorar el rendimiento diagnóstico, sobre todo durante la vigilancia de los pacientes con EB, es la endomicroscopía láser volumétrica (nELV). Con este nuevo sistema óptico se obtienen imágenes tridimensionales de alta resolución en secuencia ininterrumpida de la mucosa y submucosa del esófago distal en escala de 10 micras. Un estudio de 67 pacientes en 3 hospitales de referencia de EUA, en el cual 6 expertos en esta modalidad, quienes desconocían el diagnóstico histológico final, revisaron las imágenes obtenidas; la sensibilidad para diagnosticar EB fue del 100% pero la especificidad fue de tan solo 33% y en el caso de displasia, la sensibilidad fue de 98% y la especificidad 23%; sin embargo, la concordancia interobservador fue adecuada<sup>5</sup>. La experiencia que se está acumulando con esta tecnología permitirá desarrollar criterios para detectar displasia en EB<sup>6-9</sup>. En el momento actual, lo que se encuentra más disponible en todo el mundo es la endoscopia con imagen de banda estrecha (NBI), que ha demostrado mayor eficacia que la endoscopia con luz convencional para el diagnóstico de EB y de neoplasia asociada<sup>10</sup>. El contar con una evaluación más precisa y consistente de la displasia nos permitirá tomar decisiones con mayor confianza acerca de las estrategias de tratamiento y vigilancia<sup>11</sup>.

El tratamiento de ablación con radiofrecuencia (ARF) para el EB, combinado en algunos casos con la resección endoscópica de lesiones focales de la mucosa (REM), es una alternativa segura y eficaz, pero existe la posibilidad de recurrencia de la metaplasia intestinal (MI) una vez lograda su erradicación. Se ha reportado que con la técnica de ablación multimodal combinada (ARF + REM) existe menor incidencia (< 1%) de progresión a AcE en los casos de EB con DAG<sup>12</sup>. Un estudio retrospectivo realizado en hospitales de Carolina del Norte<sup>13</sup> reveló que el consumo de tabaco era un factor de riesgo modificable para la recurrencia de MI posterior a ARF y que el ingerir bebidas alcohólicas disminuye el riesgo de recurrencia, hecho reportado previamente y que llama la atención. Los resultados a 5 años del *AIM Dysplasia Trial*<sup>14</sup>, revelan que durante ese lapso de tiempo, solo 7 (6%) de 119 pacientes tratados con ARF presentaron progresión histológica del EB: 5 de DBG a DAG, 1 de DBG a cáncer intramucoso (CaIM) y 1 de DAG a CaIM. En 22% de los pacientes hubo recurrencia de la MI, en la mayoría de ellos sin displasia y fue fácil de re-tratar con ARF. La probabilidad de recurrencia fue menor después de permanecer 2 años libre de MI. Un estudio de 21 centros de referencia en el Reino Unido<sup>15</sup>, reporta la experiencia de los últimos 5 años con tratamiento endoscópico de ARF sola o combinada con REM, en pacientes con EB y DAG (n = 367) o con CaIM (n = 125). Este último grupo presentó con mayor frecuencia lesiones visibles que requirieron de REM (78% vs. 45%,  $p < 0.0001$ ), pero finalmente no hubo diferencia significativa entre los grupos en cuanto a éxito de tratamiento a corto y mediano plazos,

en lo referente a desaparición de la MI, displasia, recurrencia o progresión hacia cáncer invasor.

Debido a la baja tasa de progresión del EB sin displasia hacia DAG o AcE, así como al elevado costo de los métodos de vigilancia endoscópica con tecnología cada vez más sofisticada, parece que los biomarcadores ocuparán un lugar importante para disminuir el costo de la vigilancia. En un estudio prospectivo se buscaron predictores genéticos de progresión en muestras de tejido de pacientes con EB sin displasia obtenidas por medio de cepillado y analizadas por hibridación in situ por fluorescencia (FISH)<sup>16</sup>, encontrando que la presencia de aneuploidia y la positividad para P16 pueden ser predictores histológicos útiles de progresión a DAG/AcE y para estratificar a los pacientes con EB sin displasia en sujetos con bajo o alto riesgo. Muchos otros biomarcadores histológicos están siendo investigados<sup>17-19</sup>, pero también se han buscado biomarcadores plasmáticos en pacientes con EB y AcE tales como el nivel circulante de microARN. En un estudio se incluyeron 10 pacientes con EB, 10 con AcE y 10 controles normales y se analizó la expresión por medio de PCR de 6 microARN, encontrando que la combinación de 3 o más de ellos puede ser un método no invasivo en el escrutinio y vigilancia del EB y AcE<sup>20</sup>.

Con el propósito de identificar los factores de riesgo de progresión a AcE de los pacientes con diagnóstico de EB, se revisó una gran base de datos que contiene información de más de 8 millones de pacientes tratados por médicos generales del Reino Unido<sup>21</sup>, y se encontró que los hombres de edad más avanzada y con obesidad o sobrepeso (mayor IMC), son quienes tienen riesgo elevado para desarrollar AcE; en el mismo estudio se encontró que el consumo crónico de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y estatinas disminuye el riesgo de progresión. Por otro lado, los resultados de un estudio prospectivo de una cohorte de 3,635 pacientes con EB realizado en EUA<sup>22</sup>, se detectaron 506 casos de DAG/AcE. En el análisis de variable única se observó que el sexo masculino, raza blanca, edad avanzada, tabaquismo, hernia hiatal, longitud mayor del segmento de EB y presencia de lesiones visibles, son factores de riesgo asociados a DAG/AcE y el consumo crónico de un inhibidor de bomba de protones, ejerce efecto protector significativo (OR 0.41, 0.22-0.75,  $p = 0.004$ ). Curiosamente el consumo de estatinas no mostró tener efecto protector (OR 0.73, 0.5-1.7,  $p = 0.10$ ), ya que en otro estudio de casos y controles, el consumo de estatinas<sup>23</sup> más no el de AINE<sup>24</sup>, demostró ser un factor protector para desarrollar EB sobre todo en sujetos con factores de riesgo establecidos como la obesidad. Hasta el momento no se cuenta con la evidencia necesaria para recomendar el utilizar alguna estrategia de quimiopreención en la práctica clínica.

## Financiamiento

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este trabajo.

## Conflicto de intereses

El autor es speaker de AstraZeneca, Takeda, Alfa Wassermann, Mayoly Spindler y Almirall de México.

## Bibliografía

1. Shakhareh MH, Duan Z, Kramer JR, et al. The risk of esophageal adenocarcinoma in US veterans with Barrett's esophagus: A retrospective national cohort study. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6; Chicago, IL. Mo1113.
2. El-Serag H, Kramer JR, Duan Z, et al. Surveillance endoscopy is associated with improved outcomes of esophageal adenocarcinoma (EA) detected in patients with Barrett's esophagus (BE). Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6; Chicago, IL. 709.
3. Vennalaganti P, Kanakadandi V, Parasa S et al. Inter-observer agreement among pathologists using wide area transepithelial sampling of Barrett's esophagus with computer-assisted analysis. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6; Chicago, IL. 165.
4. Gross SA, Kaul V, Infantolino A, Smith MSI. Esophageal brush biopsy with computer-assisted tissue analysis increases detection of Barrett's esophagus and dysplasia in a multi-site community-based setting. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6; Chicago, IL. 371.
5. Wallace M, Aranda-Michel EC, Leggett CL, et al. Accuracy and inter-observer agreement of volumetric laser endomicroscopy (nVLE) for detection of Barrett's esophagus and dysplasia: a prospective multicenter trial. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6; Chicago, IL. 603.
6. Leggett CL, Gorospe EC, Chan D, et al. Volumetric laser endomicroscopy signal heterogeneity: new criteria for detection of dysplasia in Barrett's esophagus. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6; Chicago, IL. Mo1528.
7. Leggett CL, Gorospe EC, Chan D, et al. Design and validation of new diagnostic criteria for dysplasia in Barrett's esophagus using volumetric laser endomicroscopy. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6; Chicago, IL. Mo1500.
8. Swager AF, Boerwinkel DF, De Bruin DM, et al. Volumetric laser endomicroscopy in Barrett's esophagus: a study on histological correlation. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6; Chicago, IL. Su2004.
9. Alsop B.R, Gupta N, Able K.L et al. Performance of novel criteria for distinguishing dysplastic from non-dysplastic Barrett's esophagus (NDBE) using volumetric Laser endomicroscopy (VLE) among experts and GI trainees. Sesión de carteles presentados en: DDW; 2014 May 3-6 Chicago, IL. CA. Su2006.
10. Daly C, Hornnung B, Soudagar AS, et al. Randomized controlled trial of self-directed vs in-classroom didactic teaching of narrow band imaging in diagnosing Barrett's esophagus associated neoplasia. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6; Chicago, IL. 434.
11. Konda VJ, Siddiqui UD, Xiao SH, et al. Potential role for volumetric laser endomicroscopy in Barrett's esophagus. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6; Chicago, IL. Su2008.
12. Saligram Sh, Hall M, Vennalaganti P, et al. Efficacy of multimodality endoscopy eradication therapy in the treatment of Barrett's Esophagus (BE): A systematic review and meta-analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6; Chicago, IL. Mo1110.
13. Wolf WA, Cotton CC, Li N, et al. Modifiable risk factors predict recurrence of Barrett's esophagus after successful radiofrequency ablation. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6; Chicago, IL. 163.
14. Wolf A, Overholt BF, Li N, et al. Durability of radiofrequency ablation (RFA) in Barrett's esophagus with dysplasia: the AIM dysplasia trial at five years. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6; Chicago, IL. 778.
15. Hidry RJ, Banks MR, Gupta A, et al. Patients treated with radiofrequency ablation for intramucosal carcinoma arising in Barrett's esophagus have similar outcomes to those with high grade dysplasia: data from the United Kingdom Registry Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6; Chicago, IL. 353.
16. Timmer MR, Lau CT, Rosmolen W, et al. A FISH biomarker panel for the prediction of high-grade dysplasia and adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's esophagus; results from a long-term prospective cohort study. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6; Chicago, IL. 164.
17. Chak A, Moinova H, Lutterbaugh J, et al. Aberrant vimentin methylation in esophageal brushings: a biomarker for detecting Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6; Chicago, IL. 545.
18. Van Olphen SH, Biermann K, Kastelein F, et al. SOX2 As a novel marker to predict neoplastic progression in Barrett's esophagus. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6; Chicago, IL. 706.
19. MacCarthy FP, Duggan ShP, Feighery R, et al. IL-1B and SERPINA-3 are novel markers of aggressive Barrett's oesophagus phenotype using RNA deep sequencing analysis. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6; Chicago, IL. 708.
20. Van Baal JW, Bus P, Kestens Ch, et al. Comprehensive profiling of plasma microRNAs reveals potential biomarkers for Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6; Chicago, IL. 544.
21. Iyer PG, Borah BJ, Heien H, et al. Rates and predictors of progression to adenocarcinoma in a large population based Barrett's esophagus cohort. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6; Chicago, IL. 705.
22. Gaddam S, Thota PN, Vennalaganti P, et al. Proton pump inhibitor use but not statin use is associated with decreased risk for high-grade dysplasia and esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's Esophagus: results from a large, multicenter cohort study. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6; Chicago, IL. 710.
23. Nguyen T, Khalaf N, Ramsey DJ, et al. Statin use may decrease the risk of Barrett's esophagus: a case-control study of U.S. veterans. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6; Chicago, IL. Mo1116.
24. Khalaf N, Nguyen T, Ramsey DJ, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Barrett's esophagus. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6; Chicago, IL. Mo1118.