

Esófago de Barrett

Realidades e incertidumbres

Fernando Sierra · Bogotá, D.C.

"Yo se que es lo que tengo que hacer, la cosa es cómo hacerlo interesante "

Zsa Gabor, la noche de bodas con su quinto esposo.

Ya han pasado 50 años desde que Norman Barrett describió el "Esófago corto congénito" el cual él postuló como el factor etiológico del proceso que desde entonces lleva su nombre "Esófago de Barrett" (EB). Barrett inicialmente pensó que el recubrimiento del esófago con epitelio columnar fue de hecho un fragmento del estómago "jaloneado" al tórax por un esófago corto. Sin embargo, en 1952, el cirujano Allison demostró que la reflexión peritoneal que redondea el estómago no coincide con la unión escamo-columnar la cual estaba localizada alta en el mediastino. Este hallazgo refutó la hipótesis de Barrett. Mas tarde Bernstein demostró manométricamente la presencia de peristalsis esofágica dentro del segmento de epitelio columnar del estómago. Solo hasta hace ocho años se ha definido, reconocido y aceptado que el epitelio de Barrett es la presencia de metaplasia intestinal (MI) especializada dentro del esófago; o sea cuando en el esófago encontramos tejido metaplásico ya sea que simule histológica pero no funcionalmente a la mucosa encontrada en el intestino delgado o en el intestino grueso (1).

Con el propósito de cumplir con las recomendaciones de nuestro editor, Dr. Paulo Emilio Archila, para la elaboración de este comentario editorial, y con el deseo de tratar de ser lo más pedagógico posible, pienso que para nuestra comunidad de internistas un acercamiento útil de manejo clínico sobre lo que es y puede significar diagnosticar a un paciente como de poseer un epitelio de Barrett puede responder a la nemotecnia de las cuatro "Es".

1. Establezca el diagnóstico exacto

Para establecer con exactitud el diagnóstico de Epitelio de Barrett el clínico tiene dos herramientas útiles que son: la imagen endoscópica (Figura 1) y la tinción histológica (Figura 2) de las biopsias obtenidas por endoscopia del epitelio reconocido como no escamoso en la porción distal del esófago. Cualquier endoscopista formalmente entrenado es capaz de distinguir con aceptable exactitud el aspecto endoscópico de la mucosa columnar no escamosa que caracteriza al epitelio de Barrett. La imagen endoscópica se caracteriza por la presencia de lengüetas de longitud variable, de mucosa de color salmón oscuro, que se proyectan

desde la porción intra gástrica de la unión cardio-esofágica y se extienden proximalmente dentro de la estructura del esófago (2). Si detallamos la descripción anterior, pareciera fácil identificar un cambio de la apariencia usual de la mucosa del esófago que es de aspecto nacarado por una de

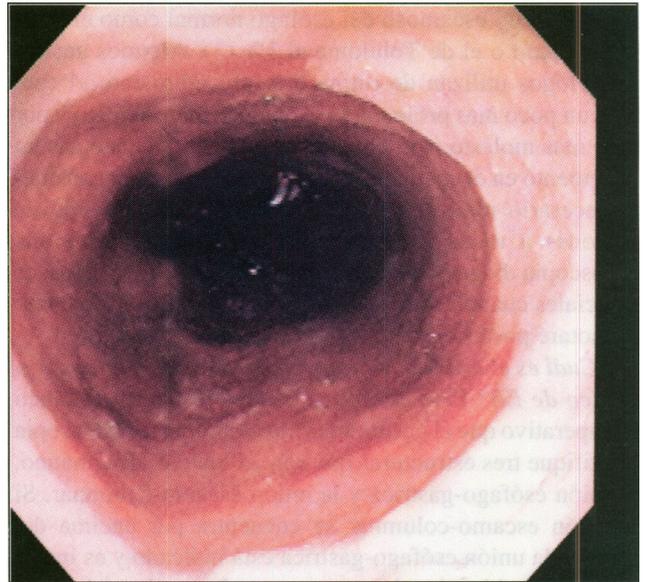


Figura 1. Imagen endoscópica característica de esófago de Barrett de segmento largo.

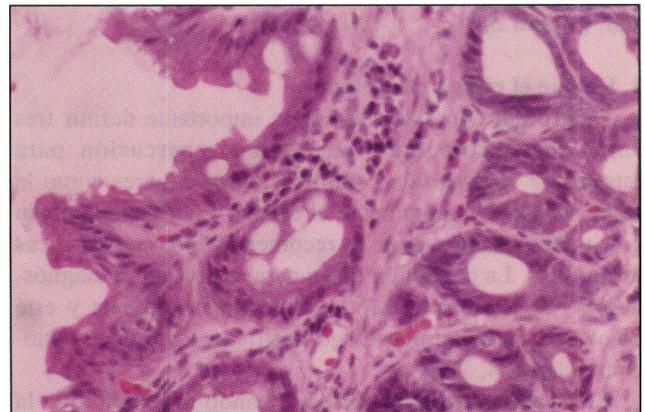


Figura 2. Metaplasia intestinal incompleta. Células Goblet. Departamento de Patología, Fundación Santa Fe de Bogotá.

Dr. Fernando Sierra : Jefe de Sección de Gastroenterología y Hepatología. Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, D.C.

apariencia salmón. Sin embargo, la inexactitud del diagnóstico endoscópico de Barrett no es despreciable, al menos en un estudio (3) se encontró que al repetir la endoscopia en 116 pacientes se presentó un cambio en el diagnóstico de EB en 18% de los casos.

Basado en lo expuesto anteriormente, ¿Cómo podemos incrementar la exactitud en el diagnóstico endoscópico de EB? Para incrementar el poder diagnóstico del epitelio de Barrett durante el examen endoscópico, se han utilizado tinciones de la mucosa distal del esófago con sustancias que, o son afines a la mucosa del esófago dejando libre y sin teñir el epitelio metaplásico de Barrett el cual de esta manera es más fácilmente delimitado como son la solución de Lugol al 2% o el Indigo Carmín al 0.1%, o tinciones que preferencialmente tiñen el epitelio metaplásico dejando libre el epitelio escamoso del esófago normal como el Azul de Metileno o el de Toluidina al 1% (3). Algunos gastroenterólogos utilizan de rutina este procedimiento el cual hace un poco más prolongado el examen endoscópico y por ende más molesto para el paciente añadiéndole además un incremento en el costo; desde mi punto de vista no considero necesario realizar en forma generalizada este tipo de tinciones a todos los pacientes que se les realice una endoscopia diagnóstica; más bien las recomiendo en casos especiales cuando estoy tras la pesquisa de displasia como lo anotaré posteriormente.

¿Cuál es el criterio histológico para establecer el diagnóstico de EB? Para establecer el diagnóstico histológico es imperativo que el gastroenterólogo durante la endoscopia identifique tres estructuras que son: el hiato diafragmático, la unión esófago-gástrica y la unión escamo-columnar. Si la unión escamo-columnar se encuentra por encima del nivel de la unión esófago-gástrica está indicado y es imperativo tomar biopsias de esta mucosa, las cuales deben ser teñidas en forma combinada con Hematoxilina y Eosina-alcian blue a pH 2.5 (4). Con esto se identifica la presencia de MI y células de Goblet; hallazgos que definen la entidad. (Figura 2)

2. Evalúe el riesgo y severidad

Dentro del contexto del EB es importante definir tres entidades nosológicas que tienen repercusión para estratificar el riesgo de complicaciones mayores como la displasia y el eventualmente el cáncer y por ende también de vital importancia para las recomendaciones terapéuticas posteriores. La condición única para establecer el diagnóstico de EB, es que la MI sea del tipo incompleta y esté ubicada entre la unión esófago-gástrica y la unión escamo-columnar (1, 4, 5)

Barrett de segmento largo. Cuando la longitud de la MI es mayor de 3 cm lo denominamos EB de segmento largo (1).

Barrett de segmento corto. Cuando la longitud de la MI es menor de 3 cm lo denominamos EB de segmento corto. Tanto el EB de segmento largo como corto se rela-

cionan inversamente con la presencia del *Helicobacter pylori* en especial con el que expresa el CagA (4).

Metaplasia intestinal del cardias. Denominamos esta entidad cuando la MI se detecta por debajo de la unión esófago-gástrica. Este tipo de metaplasia se detecta entre 6% y 23% de los pacientes sometidos a una endoscopia diagnóstica, se relaciona directamente con la infección por el *Helicobacter pylori* y no se asocia con un riesgo mayor para el desarrollo de displasia o cáncer (5). Como frecuentemente es difícil diferenciar desde el punto de vista endoscópico los puntos de referencia para clasificar adecuadamente los tres entidades mencionadas, desde el punto de vista histológico la tinción de inmunohistoquímica para citoqueratinas puede ayudar enormemente a su diferenciación. Es así como virtualmente en todos los casos de la MI del EB de segmento largo se encuentra una inmunoreactividad tanto superficial como profunda para la citoqueratina 7 y solo superficial para la citoqueratina 20; en cambio en la MI de la mucosa cardial existe una inmunoreactividad para la citoqueratina 20 siendo ausente para la citoqueratina 7(5).

¿Qué tan importante es esta distinción? La importancia de realizar este tipo de distinciones es que el desenlace entre ellas es diferente, por lo tanto su adecuada clasificación estratifica el riesgo de complicaciones graves. De hecho la prevalencia de displasia y cáncer es cuatro veces mayor en el Barrett de segmento largo con respecto al de segmento corto y seis a ocho veces mayor entre este último y la MI del cardias (1). Por lo anterior cuando tenemos un paciente con diagnóstico *de novo* de EB de segmento largo o corto debemos realizar una búsqueda exhaustiva de la presencia o no de displasia y basado en el resultado dirigir el seguimiento y tratamiento oportuno.

¿Cómo debemos determinar si existe o no displasia o cáncer? Para establecer el diagnóstico de displasia o cáncer en el contexto de un paciente con EB se ha recomendado un protocolo que incluye tomar biopsias cada 2 cm en los cuatro cuadrantes del esófago, incluyendo todo el segmento metaplásico (Figura 3).

Hay que anotar que a pesar de ser tan riguroso este protocolo de toma de biopsia, la mucosa examinada solo representa menos de 5% de toda la mucosa metaplásica. Pero ya que la displasia y el cáncer se presentan en focos aislados dentro de la mucosa metaplásica, su identificación durante el examen endoscópico es muy difícil; e incluso siguiendo protocolos de toma de biopsias tan exhaustivos como los recomendados esto no se logra; de hecho en casi 40% de los especímenes quirúrgicos de pacientes con diagnóstico histológico de displasia de alto grado por biopsia tomada a través de una endoscopia se logra identificar focos de adenocarcinoma. Por tal razón se han diseñado estrategias dirigidas a incrementar la capacidad para detectar en forma oportuna y temprana estas temibles complicaciones, entre ellas tenemos: siempre se debe tomar biopsias de áreas ulceradas, con cambio de color o elevadas que se

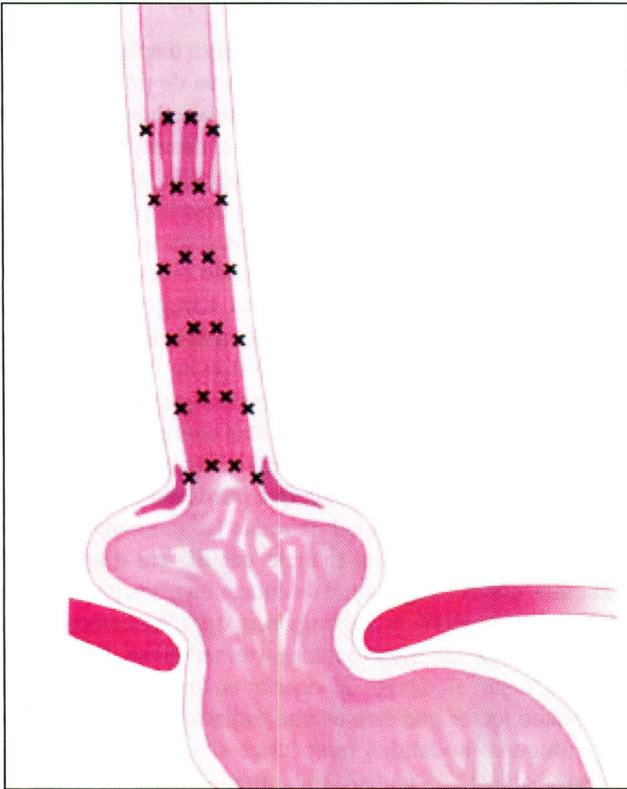


Figura 3. Esquema recomendado para la toma de biopsias en paciente con esófago de Barrett.

identifiquen dentro del epitelio metaplásico, también la utilización de tinciones endoscópicas con índigo carmín o azul de metileno las cuales resaltan las áreas displásicas dentro del epitelio metaplásico, son útiles para dirigir las biopsias y de esta manera incrementan nuestra capacidad para su detección oportuna (3).

Recientemente en centros de referencia especializados se han utilizado nuevas estrategias para incrementar nuestra sensibilidad diagnóstica; entre estas tenemos: la fluorescencia inducida con láser; técnica prometedora que en estudios preliminares ha demostrado inicialmente ser bastante útil para identificar endoscópicamente las áreas de displasia de alto grado dentro del epitelio metaplásico de Barrett; además, la tomografía con coherencia óptica y los endoscopios con capacidad de magnificación de imagen; (casi actuando como verdaderos microscopios) son otras técnicas en investigación que pueden ser útiles en el futuro cercano para cumplir con este objetivo (1). Pero hasta este momento del abordaje operativo del paciente actúa el endoscopista; posteriormente es donde participa el laboratorio de patología y yo personalmente le recomiendo mi estimado colega que siempre tenga una relación laboral integrada con su patólogo ya que los conocimientos de ambos en forma unida puede resultar una de las mejores herramientas para su desempeño clínico. No solamente en el manejo de esta patología en especial se necesita de un patólogo que tenga "sensibilidad y cariño" por la patología

gastrointestinal sino que también cuente con los recursos suficientes que le permitan identificar adecuadamente las estructuras que nosotros como clínicos necesitamos evaluar para así poder brindar una atención adecuada a nuestros enfermos. En especial en la evaluación de un paciente con EB, como lo anoté anteriormente el laboratorio de patología debe contar con los recursos técnicos suficientes para realizar inmunohistoquímica con cito queratinas, herramienta fundamental para distinguir entre la MI del Barrett y la de la mucosa cardial, y con relación a la displasia es fundamental identificar exactamente si la displasia es de alto o bajo grado, o se trata incluso de un cáncer temprano. Además de los hallazgos clásicos descritos en la patología básica para diferenciar estas patologías se requiere de personal con adecuada experiencia y el empleo de anticuerpos monoclonales, citometría de flujo, y de otras técnicas que pueden identificar desarreglos histológicos como la aneuploidia o la expresión de proteína p53 que pueden ser bastante útiles para predecir qué pacientes con displasia de alto grado pueden progresar hasta carcinoma; sobra decir la enorme importancia que esta información nos brinda a los clínicos para dirigir las intervenciones terapéuticas mas adecuadas a nuestros pacientes (1,3).

3. Estime la importancia y el pronóstico

¿Qué tan importante es para su paciente en particular y para sus pacientes en general que tengan un diagnóstico de EB? ¿Tienen ellos un riesgo importante para sus vidas? Dos hechos han marcado la pauta con relación al cáncer de esófago en los últimos años. El primero es que el adenocarcinoma de esófago se ha incrementado dramáticamente y el segundo es que el riesgo de desarrollar cáncer como consecuencia de padecer un EB se ha sobre estimado.

De hecho, la incidencia de cáncer de esófago no ha cambiado en los últimos 25 años en los Estados Unidos, lo que ha cambiado es la proporción de adenocarcinomas dentro del contexto del carcinoma esofágico, ya que ésta se ha cuadruplicado en el último cuarto de siglo. Es así como hace 25 años la incidencia de adenocarcinoma de esófago era el 11% dentro del universo de los cánceres esofágicos y ahora es del 46% (6). Este hecho unido al conocimiento que el EB puede eventualmente inducir la generación de un adenocarcinoma dirigió la percepción y capacidad de los científicos para incrementar la pesquisa de cáncer en estos pacientes. Con un interés mayor, fue ganando aceptación y reputación la asociación entre EB y cáncer lo cual condujo a cometer dos tipos de sesgo: de publicación y de detección.

En primer lugar hubo un mayor registro en la literatura de este tipo de asociación, era fácil publicar artículos que informaran dicha asociación lo cual condujo a crear un enorme sesgo de publicación, que es aquel en donde solo se reportan los estudios que muestren asociación alta entre el factor de interés en este caso el tener un EB y el desenlace en este caso el desarrollo de adenocarcinoma esofágico.

Estudios que involucraban pocos pacientes (que por lo demás son muy inexactos ya que pueden estar cometiendo errores letales de muestreo) y que encontraban un riesgo alto para la asociación eran publicados fácilmente; en cambio estudios con las mismas características y falencias en su diseño que mostraban muy bajo riesgo para la asociación carecían de "motivación" en otras palabras "no vendían", entonces eran rechazados por los editores para su publicación, esto está magistralmente demostrado en un artículo de reciente publicación por Shaheen y colaboradores (7), que aplicando un diagrama de Funnel modificado donde relacionaron por un lado el tamaño del estudio (en este caso los años acumulados de pacientes seguidos con el diagnóstico de EB) contra la medida del efecto (en este caso el riesgo informado de cáncer), demostraron claramente la existencia de este tipo de sesgo.

El otro tipo de sesgo, el de detección también puede explicar la asociación entre el riesgo de cáncer y el tamaño del estudio. Este tipo de sesgo se puede demostrar en múltiples formas. En primer lugar estudios con pocos pacientes tienen la oportunidad de realizar procedimientos endoscópicos más frecuentemente y con mayor rigor lo cual les permite incrementar la capacidad y la oportunidad para detectar cáncer. En segundo lugar, en estudios con poco número de pacientes, el seguimiento endoscópico se hace en intervalos más cortos; es así como si en la primera evaluación endoscópica erróneamente no se detectan algunos cánceres, el número de cánceres incidentes detectados en el seguimiento pueden ser artificialmente inflados por la inclusión de estos casos ya existentes o prevalentes erróneamente no diagnosticados en la primera evaluación; para terminar, estudios con pocos pacientes, tienen menos años de seguimiento por paciente, este hecho puede disminuir el efecto dilucional de los casos prevalentes no detectados en la endoscopia inicial (7). Por las consideraciones anteriores se estimaba que el riesgo anual de desarrollo de cáncer en pacientes con EB era del orden del 2.9%; (6) con estas nuevas ayudas epidemiológicas parece ser que el estimativo más real de desarrollo anual de cáncer en el EB es de 0.4%. con estas cifras en la mente es inaudito que continuemos viendo a estos pacientes con EB como si tuvieran una "seuda-penosa" enfermedad, limitándolos en factores dietéticos y sociales que en realidad no aportan significativamente a cambiar favorablemente un desenlace que de por sí es muy raro; pero que sí contribuyen a alterar su calidad de vida.

Lo que debemos hacer es estratificar el riesgo de cáncer en forma individual en cada uno de nuestros pacientes; teniendo en cuenta que los factores que más se asocian al desarrollo de cáncer son: la raza blanca, el género masculino, el hábito de fumar, el índice de masa corporal por encima de 25 y la ausencia de *Helicobacter pylori* en la cavidad gástrica. En este tipo de pacientes se deben corregir los factores controlables y además recomendar un tamizaje endoscópico adecuado en cuanto a técnica y frecuencia como lo describiremos en la última sección.

4. Empiece el plan de tratamiento

Hasta el momento ningún tratamiento disponible: ya sea farmacológico (inhibidores de la bomba de protones), quirúrgico (cirugía de Nissen) o endoscópico (Láser o Argon), ha demostrado ser útil para prevenir el desarrollo de la más temida aunque rara complicación del EB, el adenocarcinoma. La única intervención que realmente puede cambiar el desenlace más funesto en EB es detectar tempranamente la presencia de displasia de alto grado o de carcinoma *in situ* y realizar una esofagectomía (6). Cirugía que de por sí exige la actitud de un cirujano adecuadamente entrenado y con suficiente experiencia en este tipo de intervención ya que su morbilidad en manos inexpertas puede acercarse al 25% y el riesgo incluso de mortalidad casi es igual al riesgo de mortalidad en pacientes con EB no tratados (2).

Utilicemos otro argumento que puede ser más didáctico para demostrar la futilidad de todas las intervenciones terapéuticas existentes en el manejo del EB sin displasia. Si sabemos que el riesgo anual de cáncer en estos pacientes es del orden de 0.4% y supongamos optimísticamente que cualquiera de las intervenciones terapéuticas disponibles puedan bajar el riesgo de cáncer en un 50%, (recuerde apreciado lector que esto es una estimación, la realidad es que ninguna modalidad terapéutica sirve). Siguiendo con nuestra suposición nuestro tratamiento bajaría el riesgo de cáncer de 0.4% a 0.2% por año. Lo cual representa una reducción absoluta de riesgo de 0.20%, o 0.0020. De esta manera el número necesario de tratar NNT, sería $1/0.0020 = 500$. Esto significa que aún utilizando como ejemplo este escenario tan optimista necesitaríamos tratar 500 pacientes para prevenir el desarrollo de un solo caso de cáncer.

Si existiera un tratamiento cómodo, barato, seguro y económico, no importaría mucho someter a 499 pacientes a un tratamiento "estéril" para lograr que en sólo un paciente se pueda prevenir el cáncer. Pero en el contexto del EB el tratamiento médico es costoso y no libre de efectos colaterales, el tratamiento endoscópico es costosísimo, se asocia a múltiples efectos adversos y su disponibilidad es muy limitada a centros de referencia y con alta especialización y finalmente para "rematar" la cirugía laparoscópica de Nissen se asocia con una mortalidad similar a la disminución del riesgo absoluto de cáncer propuesto en nuestro optimístico ejemplo o sea 0.2% (6), en otras palabras morirían los mismos pacientes por la intervención que los que morirían sin ella.

Mensajes para llevar a casa

La presencia de **MI** incompleta o tipo **II**, en el tercio distal del esófago define al EB.

La presencia de **MI** completa o tipo **I**, en el tercio distal del esófago define la entidad denominada metaplasia intestinal cardinal.

El riesgo de displasia y cáncer es cuatro veces mayor en el EB de segmento largo (>3 cm) comparado con el EB de segmento corto (< 3 cm), y éste a su vez tiene un riesgo de-

seis veces mayor de desarrollar estas temibles complicaciones comparado al que se encuentra en la MI de la mucosa cardial.

En paciente con EB sin displasia se recomienda tratamiento médico y seguimiento endoscópico cada tres a cinco años.

A todo paciente con EB de segmento largo se le debe practicar una endoscopia preferencialmente con tinciones y toma exhaustiva de biopsias para detectar displasia o cáncer.

En casos de displasia se debe suministrar un tratamiento intensivo con dosis tope de inhibidores de la bomba de protones y repetir el examen endoscópico en tres a seis semanas, si la displasia persiste se debe someter el paciente a una esofagectomía, si la displasia desaparece se continua el tratamiento médico intensivo y se sigue el monitoreo con biopsias cada tres a seis meses.

La incidencia anual y real de cáncer en EB es de 0.4%, la raza caucásica, el género masculino, un IMC mayor de 25, el tamaño del epitelio de Barrett, el consumo de cigarrillo y la ausencia de infección por *Helicobacter pylori* en especial Cag A Positivo, son los factores que mas se asocian con el desarrollo de cáncer de esófago en estos pacientes.

Ninguna intervención terapéutica hasta el momento ya sea médica, endoscópica o quirúrgica ha demostrado que disminuya la posibilidad de desarrollar un cáncer en el contexto de un paciente con EB.

En ningún caso se justifica la realización "profiláctica" de cirugía para "supuestamente prevenir" el desarrollo de cáncer en un paciente con EB sin displasia de alto grado.

Esperamos que en los tiempos venideros contemos con técnicas endoscópicas o histológicas que nos permitan identificar clara y tempranamente los escasos pacientes que eventualmente van ha desarrollar o tienen displasia de alto grado antes que presenten el cáncer. Finalmente esperamos que existan nuevas intervenciones terapéuticas que efectivamente puedan regresar los cuadros de displasia y así prevenir el desarrollo de cáncer, al parecer el uso de inhibidores de la COX-2 enzima que participa en la génesis de prostaglandinas inducibles prometen en los estudios preliminares ser útiles para cumplir con este objetivo.

Referencias

1. **Wong RKH.** Barrett's Esophagus. *Practical Gastroenterology* 2000:137-145.
2. **Shaheen N, Ransohoff DF.** Gastroesophageal Reflux, Barrett Esophagus, and Esophageal Cancer. *Jama* 2002; **287**:1972-1981.
3. **Axon A, Lambert R, Robaszkiewicz, Rosch T, Sonnenberg A.** The Second European Endoscopy Forum: Twenty Questions on the Esophagogastric Junction. *Endoscopy* 2000; **32**: 411-418.
4. **Falk GW.** Barrett's Esophagus. *Clinical Perspectives in Gastroenterology* 2001: 267-275.
5. **Goldblum JR.** Gastric Cardia: Controversial Topics. *Pathology Case Reviews* 2002; **7**: 12-18.
6. **Spechler SJ.** Barrett's esophagus: an overrated cancer risk factor. *Gastroenterology* 2000; **119**: 587-589.
7. **Shaheen NJ, Crosby MA, Bozynski EM, Sandler RS.** Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus?. *Gastroenterology* 2000; **119**: 333-338.