

Esófago de Barrett

J. M. Duque, M. T. Betés, S. de la Riva, J. C. Súbtil, M. Muñoz-Navas

Servicio de Digestivo. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

RESUMEN

El esófago de Barrett (EB) es una complicación de la enfermedad por reflujo gastro-esofágico consistente en la sustitución del epitelio escamoso por epitelio columnar metaplásico. Otros agentes lesivos, como los ácidos biliares, pueden favorecer su aparición. Es una lesión premaligna, que puede evolucionar a adenocarcinoma. Este tumor ocasiona síntomas tardíos, lo que obliga a un seguimiento endoscópico con múltiples biopsias, para detectar el grado de displasia o el adenocarcinoma en estadios susceptibles de tratamiento eficaz.

Dada la alta prevalencia de EB, el coste de los programas de vigilancia es alto y su seguimiento difícil. Actualmente dos objetivos son prioritarios: 1) Definir factores predictivos de evolución a displasia-carcinoma, que obligan a un seguimiento estrecho. 2) Conseguir la remisión completa o impedir la progresión a adenocarcinoma. Ninguno de los tratamientos actualmente aceptados ha demostrado efectividad inequívoca. Recientemente se han desarrollado nuevas técnicas endoscópicas con resultados preliminares prometedores, que requieren confirmación en series amplias.

SUMMARY

Barrett's esophagus (BE), a complication of gastroesophageal reflux disease, is the replacement of squamous tissue with specialized intestinal metaplasia. Other noxious factor, as biliary acids, may contribute to the induction of BE. It is a premalignant condition, and adenocarcinoma arises in some cases. An endoscopic surveillance with multiple biopsies is mandatory to detect different grades of dysplasia or intramucosal cancer and allow effective therapy.

Since its prevalence is high, current surveillance protocols become expensive and patient's compliance is difficult. The main medical goals are: 1) To stratify individuals without dysplasia as either lower or higher risk, to screen less often those at lower risk. 2) To obtain complete remission or eliminate the risk of cancer and the need for surveillance. Current treatments have not demonstrate complete regression of metaplasia. Recently, new endoscopic approaches to therapy have been developed. Although they remain experimental and larger series are required, initial results are encouraging.

Palabras clave: Esófago de Barrett, reflujo duodeno-gastro-esofágico, metaplasia esofágica, tratamiento en esófago Barrett.

Key words: Barrett's esophagus, esophageal metaplasia, Barrett's esophagus therapy.

Correspondencia: J. M. Duque Alcorta.
Servicio Digestivo. Clínica Universitaria de Navarra.
Avda. Pío XII s/n. Apdo: 4209 31080 Pamplona.
Tfno.: (948) 255400. FAX: (948) 296500

DEFINICIÓN

El esófago de Barrett (EB) es la sustitución del epitelio escamoso del esófago por epitelio columnar metaplásico que se extiende como mínimo 3 cm en sentido proximal desde el cardias (1). Cuando la extensión del epitelio metaplásico es menor de 3 cm se denomina esófago de Barrett de segmento corto (EBSC). Aunque esta distinción según la longitud se ha definido por consenso arbitrario, es posible que el EBSC tenga diferente epidemiología, fisiopatología y tendencia a la displasia y al adenocarcinoma que el esófago de Barrett convencional (2).

FISIOPATOLOGÍA

El EB es una complicación de la enfermedad por reflujo ácido gastroesofágico (ERGE) que es considerada por algunos autores como una alteración de la motilidad del tracto digestivo superior (esófago-gastroduodenal) (3). Aun cuando el Barrett convencional y el de segmento corto comparten este origen lesivo, el patrón de reflujo parece ser diferente, detectándose mayor exposición al ácido de la mucosa esofágica durante el decúbito en el EB convencional.

El estudio de la motilidad esofágica ha detectado múltiples alteraciones en pacientes con ERGE, que se registran tanto en el cuerpo del esófago (alteraciones en la amplitud de las ondas peristálticas, contracciones terciarias, capacidad de aclaramiento esofágico, etc), como en el esfínter esofágico inferior (aumento del número de relajaciones transitorias del esfínter, disminución de la presión basal de reposo...). Las anomalías esfinterianas son las que mejor se han correlacionado con la exposición del esófago al ácido (5). Además, en los pacientes con EB convencional se ha observado una presión basal del esfínter esofágico inferior menor que la de los sujetos con EBSC, en los que las cifras son muy variables.

Existen discrepancias en los diferentes estudios que asocian reflujo gastroesofágico y retraso en el vaciamiento gástrico (5-9) en probable relación con las distintas técnicas utilizadas para medirlo y las diferentes poblaciones estudiadas (con y sin esofagitis, Barrett,...). Sin embargo, está claro que un retraso en el vaciamiento gástrico facilita el acumulo de material en la luz gástrica y esto ocasiona un aumento en la frecuencia de episodios de relajación completa de esfínter esofágico inferior. En un metaanálisis que engloba estos trabajos parece que existe una subpoblación de pacientes con reflujo gastroesofágico, en torno al 40 %, que presenta retraso en el vaciamiento gástrico (5). Aunque no se ha confirmado, es posible que esta alteración condicione una mayor incidencia de lesiones esofágicas por reflujo, mayor resistencia a tratamiento médico y peor respuesta a la cirugía (5,9).

Existen estudios experimentales que confirman la acción lesiva de los ácidos biliares en contacto con la mucosa esofágica, potenciando la acción del ácido (10,11). Los estudios realizados «in vivo» son contradictorios (12-17), aunque se ha observado que el reflujo alcalino de ácidos biliares conjugados medido con la determinación de sales biliares en el aspirado esofágico es muy frecuente en pacientes con esofagitis por reflujo gastroesofágico, sobre todo en decúbito durante las horas nocturnas (18). La asociación entre reflujo biliar y enfermedad por reflujo es más clara en el esófago de Barrett (19-20), detectándose cantidades superiores de bilis en esófago en el Barrett complicado (úlceras, estenosis...) que en el no complicado y en la esofagitis por reflujo gastroesofágico. Esto sugiere que el reflujo alcalino es un importante factor agresivo que actuaría de forma sinérgica con el reflujo ácido, produciendo lesiones esofágicas más graves. La medición del reflujo biliar no puede realizarse mediante pH-metría de 24 horas, ya que se ha demostrado que no coinciden los periodos de alcalinidad detectados con esta técnica con los episodios de reflujo de ácidos biliares (21-23).

En el esófago de Barrett, el epitelio escamoso es sustituido por un epitelio columnar que es más resistente a la agresión ácida y alcalina. Existen discrepancias en cuanto a cuáles son los orígenes de esta metaplasia: la mayoría de los autores lo atribuyen a la transformación de las células pluripotenciales del epitelio basal esofágico (11), aunque existen otras hipótesis (implantación y colonización de células duodenales o gástricas refluídas, proliferación a partir de glándulas esofágicas y restos de epitelio gástrico en esófago distal, o crecimiento desde la mucosa fúndica y posterior conversión a epitelio intestinal).

Aunque un estudio amplio demostró que la prevalencia del EB convencional aumenta con la edad, no se detectó un aumento de la longitud de la lesión durante el seguimiento, lo que sugiere que el EB convencional se desarrolla por completo en un momento dado, sin progresar en longitud significativamente con el tiempo (24).

Estudios recientes implican la quimioterapia en la génesis de la metaplasia de Barrett, con resultados contradictorios según el momento de realización de la endoscopia (25, 26).

Se puede resumir la posible secuencia fisiopatológica del EB de la siguiente manera: la metaplasia intestinal aparece cuando el reflujo ácido gastroesofágico, facilitado por una alteración del vaciamiento gástrico y sinérgicamente con el reflujo biliar alcalino, lesiona el epitelio escamoso del esófago. Este se reepitelizará en un medio ácido hostil con células cúbicas intestinales más resistentes al efecto dañino del material refluído y originadas probablemente a partir de células pluripotenciales de la capa basal del epitelio esofágico.

DIAGNÓSTICO

Aunque la visión endoscópica es muy orientativa (27), el diagnóstico definitivo de esófago de Barrett se obtiene por el estudio histológico de las muestras obtenidas por endoscopia.

La imagen macroscópica sugestiva de EB (Fig. 1 y 2) es la visualización en el esófago de una mucosa rojiza similar a la gástrica (en contraste con la esofágica que es más blanquecina) que se extiende en sentido proximal desde el cardias. Cuando esta lesión afecta una extensión mínima de 3 cm desde la unión esófago-gástrica (definida por el inicio de pliegues mucosos propios del estómago), se trata de un EB convencional; frecuentemente la lesión termina en forma de lengüetas de mucosa similar a la descrita o de islotes eritematosos rodeados de mucosa esofágica normal. En estos casos la correlación endoscópico-histológica es muy alta. En el EBSC esta correlación es menor, debido a que se trata de lesiones de menor extensión, lo que dificulta el diagnóstico diferencial con otras entidades (esofagitis por reflujo, línea Z irregular y hernia de hiato). Por este motivo se deben biopsiar las lengüetas que asciendan por encima del cardias aunque no lleguen a 3 cm pues se ha descrito que hasta un 30-40% de estos casos presentan metaplasia intestinal en el estudio histológico.

Para facilitar la visualización de la lesión durante la endoscopia se han utilizado distintas tinciones para el epitelio escamoso (lugol), o para el epitelio adenomatoso (azul de toluidina, azul de metileno, ácido acético, técnicas de reflectancia-espectrografía y fluorescencia inducida por láser) (28-29).

Microscópicamente pueden aparecer 3 tipos de epitelio que suelen coexistir en un mismo caso: 1) Epitelio columnar intestinal especializado (Fig. 3): es el más frecuente (en el 83% de los casos), el de localización más proximal dentro de la lesión y con mayor probabilidad de malignización (30). Semeja la mucosa intestinal por su superficie vellosa y la existencia de células caliciformes en sus criptas. La presencia de este epitelio se considera criterio obligado

para el diagnóstico de EBSC (31). 2) Epitelio fúndico atrófico: con células mucosas, parietales y principales con signos de atrofia de mucosa. 3) Epitelio cardial: semeja a la mucosa de la unión esófago-gástrica con células mucosas pero no principales, parietales ni enterocromafines y que suele situarse más distalmente que los dos previos.

La tinción con azul alción es más sensible para el diagnóstico de metaplasia intestinal que la hematoxilina-eosina. (32)

EPIDEMIOLOGÍA Y CLÍNICA

La prevalencia de EB en la población general es de 0,8-3,9%, aunque es mayor si se estudia la población con síntomas propios de la enfermedad por reflujo en la que asciende a 2,5-24%. En un estudio de autopsias se observó una prevalencia de 21 veces mayor que la observada en la población general, lo que indica que se trata de un proceso infradiagnosticado (33,34).

La edad con mayor incidencia de Barrett es de 55 a 65 años y se ha observado un claro predominio de varones de raza blanca sobre mujeres y otras razas.

La clínica del EB es la misma que la de la enfermedad por reflujo: pirosis retroesternal ascendente, regurgitación, disfagia, tos nocturna o matutina, molestias faríngeas, etc. Se ha observado que en los pacientes afectos de Barrett los síntomas comienzan a edad más temprana y son de evolución más prolongada, así como que sufren una mayor incidencia de complicaciones propias de la enfermedad por reflujo (esofagitis, estenosis y úlcera esofágica) (35-36). Sin embargo, la intensidad de los síntomas no es útil para sospechar el EB porque, en un paciente concreto, las molestias se reducen cuando se desarrolla un epitelio más resistente a la agresión ácida como es la metaplasia intestinal propia de esta entidad (1).

RIESGO DE MALIGNIZACIÓN

La incidencia de adenocarcinoma de esófago en la población general ha aumentado en los últimos 20 años y está clara su evolución secuencial desde la metaplasia intestinal en esófago, a displasia (Fig. 4) de diferentes grados y hasta el adenocarcinoma (Fig. 5) (37-40). Por lo tanto, el factor de riesgo más importante de malignización del Barrett es la presencia de displasia. La prevalencia de displasia entre la población con Barrett es de aproximadamente 20-30% y de adenocarcinoma varía entre 0 y 15%. El riesgo de degeneración neoplásica es 30-40 veces mayor que en la población general (1).

Existen varios trabajos que confirman la posible aparición de adenocarcinoma sobre segmentos cortos de EB (41-43). En los pocos estudios de seguimiento prospectivo del EBSC (seguimiento siempre inferior a 4 años) (42-43) la prevalencia de displasia y de adenocarcinoma parecen ser menores a las observadas en el Barrett convencional, pero superiores que en la población general. En una serie quirúrgica reciente (44) se objetivó que un alto porcentaje de los adenocarcinomas sobre EB correspondían a segmentos menores de 3 cm.

SEGUIMIENTO

Un seguimiento estrecho del paciente afecto de Barrett es esencial para la detección de displasia y para un diagnóstico precoz de adenocarcinoma en una fase subsidiaria de tratamiento curativo (tabla 1). Además, aunque costoso, ha demostrado un aumento de la esperanza de vida de estos pacientes (38,45).

La revisión endoscópica debe completarse mediante la toma de biopsias cada 1-2 cm en los 4 cuadrantes (ya que la distribución de la displasia es habitualmente multifocal) y en lesiones sospechosas (46). Algunos autores propugnan que la toma de citología debe incluirse en los protocolos de seguimiento pues aumenta la sensibilidad del diagnóstico de las anomalías histológicas (38,39).

En Barrett sin displasia se debe realizar la revisión endoscópica con periodicidad anual durante 2 años consecutivos tras el diagnóstico y, si no hubiera signos de evolución, continuar cada 2-3 años o, para conseguir una buena relación coste-efectividad, cada 5 años (40,45).

En la actualidad se aconseja restringir el diagnóstico de displasia a dos categorías: leve y grave (37), porque esta distinción permite reducir la subjetividad y aumentar la correlación inter-observador. En casos con actividad inflamatoria en el momento de la realización de biopsias, puede ser difícil distinguir la presencia de displasia de los cambios propios de la inflamación (displasia indefinida). Si se detecta una zona con displasia, este hallazgo debe ser confirmado por la opinión de un segundo patólogo. En casos de displasia leve o indefinida se aconseja repetir las biopsias tras 2-3 meses de tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) para que remita el posible grado de inflamación de la mucosa que pudiera inducir a confusión.

En los casos en los que se evidencie mejoría histológica, se recomendaría vigilancia endoscópica cada 6 meses hasta que 2 biopsias consecutivas no detecten displasia, tras lo que se revisará cada 2 años. En los casos en los que persiste la displasia de bajo grado se requiere seguimiento endoscópico cada 6-12 meses (1).

En caso de displasia de alto grado se debe repetir inmediatamente la exploración tomando biopsias cada 1 cm en los 4 cuadrantes. Si se confirma el hallazgo, la mayoría de los autores recomiendan la esofagectomía, pues un alto porcentaje (33%) presenta tumor invasivo sin lesión macroscópica (37,46,47). Sin embargo, en pacientes con alto riesgo quirúrgico se podría plantear el seguimiento estrecho cada 3-6 meses con endoscopia y ecoendoscopia, indicando la cirugía en caso de aparición de adenocarcinoma. En estos casos se han utilizado también técnicas endoscópicas, preferentemente mediante terapia fotodinámica o láser, con buenos resultados (48).

Dado el alto coste que supone el seguimiento de todos los pacientes con metaplasia de Barrett, y el hecho de que ningún tratamiento de los actualmente establecidos consigue una regresión completa de esta lesión, los objetivos principales de los estudios actuales son: 1) eliminar el epitelio metaplásico y 2) estudiar factores que puedan predecir qué casos evolucionarán a adenocarcinoma y por lo tanto requieren un tratamiento más agresivo y un seguimiento más estrecho. Este campo está en continuo desarrollo y, aunque en la actualidad no hay estudios concluyentes, es posible que a medio plazo podamos definir subgrupos de pacientes según el riesgo de malignización. Entre los marcadores biológicos estudiados recientemente destacan el análisis de DNA mediante citometría de flujo, la detección de trisomía 7, el estudio de la actividad de la enzima ornitina descarboxilasa, el antígeno nuclear de proliferación celular, la expresión de determinados oncogenes, el factor de crecimiento epitelial esofágico (EGF) y la densidad y distribución de los receptores esofágicos para dicho factor.

La alteración de la ploidía de la población celular estudiada por citometría de flujo puede ser un factor de riesgo para evolucionar a tumor independiente de la presencia de displasia y, según algunos autores, es la técnica de biología molecular más precisa de que disponemos en la actualidad para estratificar el riesgo en pacientes con EB (49). Sin embargo, es necesario asegurar su reproducibilidad en estudios más amplios antes de aconsejar su uso de forma rutinaria.

La alteración de la expresión de oncogenes como el p53 (50-52), k-ras y el marcador de proliferación celular Ki67 (53) es frecuente en adenocarcinomas sobre metaplasia de Barrett pero parecen ser fenómenos tardíos en la secuencia displasia-adenocarcinoma. El p53 es el oncogen más estudiado; su mutación supone la codificación de una proteína anómala que se acumula en la célula y puede detectarse por inmunohistoquímica. En diversos estudios se aprecia una correlación positiva entre la acumulación de la proteína alterada y el grado de displasia. Existen estudios que propugnan que la combinación de la acumulación de proteína de p53, el aumento del compartimento celular proliferativo y del índice de marcado de Ki67 pueden tener un valor predictivo de evolución a tumor en los casos de displasia. (54).

La aplicación actual de las técnicas descritas queda limitada a complementar el estudio histopatológico, especialmente en casos dudosos.

TRATAMIENTO

Considerando la importancia de la existencia de reflujo gastroesofágico para el desarrollo de EB, las estrategias terapéuticas aceptadas tratan de eliminar la presencia de ácido en el esófago, con el objetivo de evitar la progresión hacia el adenocarcinoma para lo cual lo deseable sería conseguir su regresión total (tabla 2).

El tratamiento farmacológico ya sea con anti H2 o la IBP consigue un buen control de los síntomas (el 50% y el 100% respectivamente), aunque el 80% de los pacientes sufren una recaída si se indica una pauta a bajas dosis o demasiado breve. Pero el control clínico no es suficiente. En diferentes estudios se observa que durante el tratamiento antisecretor, incluso con inhibidores de la bomba de protones, los pacientes asintomáticos presentan reflujo patológico objetivado mediante pHmetría de 24 horas. Es decir, existe una escasa correlación entre los síntomas y los episodios de reflujo gastroesofágico. Por lo tanto, es importante ajustar las dosis según los resultados de pHmetría durante el seguimiento, con especial cuidado hacia el reflujo nocturno, para conseguir una terapéutica eficaz no sólo para el control de los síntomas sino también para evitar la agresión ácida en el esófago. En algunos trabajos, con objeto de potenciar su acción, se han asociado proquinéticos y/o alcalino-protectores, a cualquiera de estos dos grupos de fármacos (55-57).

Ningún tratamiento farmacológico ha demostrado que consiga la remisión completa del Barrett. Utilizando IBP los resultados son controvertidos: en algunos estudios no se ha demostrado ningún efecto y en otros se ha conseguido una remisión parcial con aparición de islotes de mucosa escamosa dentro de la metaplasia de significado incierto (58-60). Pero se han descrito casos de malignización de EB tras remisión parcial debida a terapéutica farmacológica o quirúrgica, por lo que aquélla no puede ser considerada suficiente (61).

El tratamiento quirúrgico ha demostrado una mejor eficacia en control del reflujo respecto a los anti H2 (62). Respecto a los IBP ha sido comparado en estudios con pocos pacientes y sin ajustar las dosis con pHmetría, por lo que sus conclusiones no son valorables. En las diferentes series no

hay acuerdo en cuanto a los resultados respecto a la regresión del Barrett con funduplicatura. La mayoría de autores comunican una regresión parcial en el tamaño de la lesión en un alto porcentaje de pacientes, sobre todo en relación a los que se ha suprimido la secreción gástrica por vagotomía y en aquéllos con un mejor control de los síntomas y sólo ocasionalmente se ha descrito remisión completa (63).

La intervención quirúrgica clásica está dejando paso al abordaje por vía laparoscópica con resultados comparables y menor morbimortalidad (64,65).

Por lo tanto, en todo paciente con Barrett está indicado el seguimiento endoscópico postquirúrgico sin que existan pautas establecidas. Algunos autores sugieren que la cirugía antirreflujo que consigue anular la agresión continua sobre la mucosa metaplásica, podría evitar la progresión del EB a displasia y adenocarcinoma (66).

En la actualidad las únicas indicaciones establecidas de cirugía en el EB son (tabla 3): 1) Funduplicatura en caso de fracaso del tratamiento médico en el control de los síntomas o negativa del paciente a seguir tratamiento farmacológico prolongado. Algunos autores aconsejan la funduplicatura en pacientes de edad inferior a 45-50 años y sin riesgo quirúrgico, para reducir los costes derivados del tratamiento farmacológico a largo plazo. 2) Esofagectomía en caso de displasia grave o aparición de carcinoma invasivo.

Ultimamente, se han desarrollado nuevas técnicas endoscópicas para el tratamiento del Barrett. El fundamento teórico de estas técnicas se basa en la destrucción del epitelio metaplásico en un medio apropiado que permite la restitución del epitelio escamoso propio del esófago. Por lo tanto, tras conseguir la ablación de la mucosa con cualquier tipo de tratamiento endoscópico, debe evitarse el reflujo gastroesofágico mediante funduplicatura o medicación ajustada individualmente de por vida para prevenir la reaparición de epitelio metaplásico.

La terapia fotodinámica (67-70) utiliza una sustancia (generalmente derivados de hematoporfirinas) como agente sensibilizante que se fija selectivamente a tejido neoplásico o displásico y es activada posteriormente por una luz de determinada longitud de onda, lo que ocasiona la destrucción tisular. Se ha empleado en EB con displasia o neoplasia para los que ha obtenido resultados alentadores. La fotosensibilidad ocasionada obliga a evitar la luz solar durante 4 semanas al menos. Otros efectos secundarios, como dolor torácico y odinofagia, son frecuentes y no son raras las estenosis esofágicas que requieren dilatación.

Las técnicas con láser térmico (de argón y Nd:YAG) (71-74) y de coagulación [electrocoagulación multipolar (75-77) y coagulación con gas argón (62)], pretenden destruir el epitelio metaplásico, aunque no tenga displasia, con pocos efectos secundarios y mínimo riesgo de perforación debido a su escasa penetración. Se han publicado estudios no controlados y con escaso número de casos que han mostrado una regresión del Barrett en la casi totalidad de los pacientes en los que se han aplicado estas técnicas.

De todos modos, son necesarios trabajos más amplios para poder generalizar su uso ya que en el momento actual, el tratamiento endoscópico es experimental y no debe llevarse a cabo fuera de ensayos clínicos controlados. Los resultados a largo plazo no se conocen, ya que son técnicas que se han desarrollado recientemente y existen evidencias de que pueden persistir células metaplásicas bajo la mucosa escamosa reepitelizada (73).

Sus indicaciones potenciales serían: 1) el tratamiento de carcinoma precoz y la displasia para evitar la cirugía. 2) Eliminar la metaplasia de Barrett sin displasia para evitar el riesgo de malignización y la necesidad de seguimiento endoscópico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Spechler SJ. Complications of gastroesophageal disease. In: Castell DO. The esophagus. Boston: Little, Brown.1995: 537-453.
2. Weston AP, Krmpotich PT, et al. Prospective long term endoscopic and histological follow up of short segment Barrett's esophagus: comparison with traditional long segment Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 407-413.
3. Lundell L, Myers JC, et al. Is motility impaired in the entire gastro-intestinal tract in patients with gastroesophageal reflux disease? *Scand J Gastroenterol* 1996; 131-135.
4. Parrilla P, Ortiz A, et al. Evaluation of the magnitude of gastro-oesophageal reflux in Barrett's esophagus. *Gut* 1990; 31: 964-967.
5. Galmiche JP, Janssens J, et al. The pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: an overview. *Scand J Gastroenterol* 1995; 211: 7-18.
6. Benini L, Sembenini C, et al. Gastric emptying and dyspeptic symptoms in patients with gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1351-1354.
7. Collins BJ, Gannon RM, et al. Gastric emptying and gastroesophageal reflux. *Am J Surg* 1982; 144: 58-62.
8. Stein HJ, Hoefl S, et al. Functional foregut abnormalities in Barrett's esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 107-111.
9. Scarpignato C. Gastric emptying in functional oesophageal disorders. In: Scarpignato C, Galmiche JP, editors. Functional evaluation in esophageal disease. *Front Gastrointes Res* 1994; 22: 223-259.
10. Clark GW, Smyrk TC, et al. Effect of gastroduodenal juice and dietary fat on the development of Barrett's esophagus and esophageal neoplasia: an experimental rat model. *Ann Surg Oncol* 1994; 1: 252-261.
11. Gillen P, Keeling P, et al. Experimental columnar metaplasia in the canine oesophagus. *Br J Surg* 1988; 75: 113-115.
12. Mattioli S, Felice V, et al. Duodenogastric and non acid gastroesophageal reflux in patients with reflux oesophagitis. *Hepatogastroenterol* 1995; 42: 360-366.
13. Vaezi MF, Richter JE, et al. Synergism of acid and duodenogastroesophageal reflux in complicated Barretts esopphagus. *Surgery* 1995; 117: 699-704.
14. Penagini R, Yuen H, et al. Alkaline intra-esophageal pH and gastroesophageal reflux in patients with peptic esophagitis. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 675-678.
15. Collins BJ, Crothers G, et al. Bile acid concentrations in the gastric juice of patients with erosive oesophagitis. *Gut* 1985; 26: 495-499.
16. Mittal RK, Renben A, et al. Do bile acids reflux into the esophagus? A study in normal subjects and patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1987; 92: 371-375.
17. Rhodes J. The clinical significance of bile reflux. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1981; 67: 173-175.
18. Gotley DC, Morgan AP, et al. Bile acid concentrations in the refluxate of patients with reflux esophagitis. *Br J Surg* 1988; 75: 587-590.
19. Gillen P, Keeling P, et al. Implication of duodenogastric reflux in the pathogenesis of Barrett's esophagus. *Br Surg* 1988; 75: 540-543.
20. Iftikhar SY, Ledingham S, et al. Bile reflux in columnar lineal Barrett's oesophagus. *Ann R Coll Surg Engl* 1993; 75: 411-416.
21. Iftikhar SY, Ledingham S, et al. Alkaline gastroesophageal reflux dual probe pH monitoring. *Gut* 1995; 37: 465-740.
22. Lirón R, Parrilla P, et al. Quantification of duodenogastric reflux in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 32-36.
23. Champion G, Richter JE, et al. Duodenogastroesophageal reflux: relationship to pH and importance in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1994; 107: 747-754.

24. Cameron AJ, Lomboy CT, et al. Barrett's esophagus: age, prevalence and extent of columnar epithelium. *Gastroenterology* 1992; 103: 1241-1245.
25. Sartori S, Nielsen Y, et al. Barrett's esophagus after chemotherapy with cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluoracil: an iatrogenic disease? *Ann Intern Med* 1991; 114: 210-211.
26. Herrera JL, Uzel C, et al. Barrett's esophagus: lack of association with adjuvant chemotherapy for localized breast carcinoma. *Gastroint Endosc* 1992; 38: 551-553.
27. Kim SL, Waring JP, et al. Diagnostic inconsistencies in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1994; 107: 945-949.
28. Panjehpour M, Overholt BF, et al. Endoscopic fluorescence detection of high grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1996; 111: 93-101.
29. Von Holstein CS, Nilsson AM, et al. Detection of adenocarcinoma in Barrett's esophagus by means of laser induced fluorescence. *Gut* 1996; 39: 711-716.
30. Skinner DW, Walther BC, et al. Barrett's esophagus: comparison of benign and malignant cases. *Ann Surg* 1983; 198: 554-566.
31. Haggitt RC. Barrett's esophagus, dysplasia and adenocarcinoma. *Hum Pathol* 1994; 25: 982-993
32. Nandurkar S, Talley NJ, et al. Short segment Barrett's oesophagus: prevalence, diagnosis and associations. *Gut* 1997; 40: 710-715.
33. Peters JH, DeMeester TR, et al. Surgical therapy for cancer of the esophagus and cardia. In: Castell DO. *The esophagus*. Boston: Little, Brown 1995: 293-335.
34. Cameron AJ, Zinsmeister AR, et al. Prevalence of columnar-lined (Barrett's) esophagus. *Gastroenterology* 1990; 99: 918-922.
35. Eisen GM, Sandler RS, et al. The relationship between gastroesophageal reflux disease and its complications with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 27-31
36. Marshall REK, Anggiansha A, et al. The relationship between acid and bile reflux and symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1997; 40: 182-187.
37. Wright TA. High grade dysplasia in Barrett's oesophagus. *Br J Surg* 1997; 84: 760-766.
38. Geisinger KR, Teot LA, et al. A comparative cytopathologic and histologic study of atypia, dysplasia and adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Cancer* 1992; 69: 8-16
39. Robey SS, Hamilton SR, et al. Diagnostic value of cytopathology in Barrett's esophagus and associated carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1988; 94: 81-90.
40. Wright TA, Gray MR, et al. Cost effectiveness detecting Barrett's cancer. *Gut* 1996; 39: 574-579.
41. Cameron AJ, Lomboy CT, et al. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction and Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1992; 103: 1241-1245.
42. Drewitz DJ, Sampliner RE, et al. The incidence of adenocarcinoma in Barrett's esophagus: a prospective study of 170 patients followed 4,8 years. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 212-215.
43. Sharma P, Morales TG, et al. Dysplasia in short segment Barrett's esophagus: A prospective 3-year follow up. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2012-2016.
44. Cameron AJ, Lomboy CT, Pera M, Carpenter HA. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction and Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1995; 109: 1541-1546
45. Provenzale D, Kemp JA, et al. A guide of surveillance of patients with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1994; 889: 670-680.
46. Levine DS, et al. An endoscopic biopsy protocol can differentiate high grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1993; 105: 40-50.
47. Rusch VW, Levine DS, et al. The management of high grade dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus. A multidisciplinary problem. *Cancer* 1994; 74: 1225-1229.
48. Ertan A, Zimmerman M, et al. Esophageal adenocarcinoma associated with Barrett's esophagus: long term management with laser ablation. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 2201-3220.

49. Menke Pluymers MB, Mulder AH, et al. Dysplasia and aneuploidy as markers of malignant degeneration in Barrett's oesophagus. *Gut* 1994; 35: 1348-1351.
50. Younes M, Lebovitz RM, et al. p53 protein accumulation in Barrett's metaplasia, dysplasia and carcinoma: a follow up study. *Gastroenterology* 1993; 105: 1637-1642.
51. Krishnadath KK, Tilanus HW, et al. Accumulation of p53 protein in normal, dysplastic and neoplastic Barrett's esophagus. *J Pathol* 1995; 175: 175-180.
52. Flejou JF, Potet F, et al. Over-expression of p53 protein in Barrett's syndrome with malignant transformation. *J Clin Pathol* 1993; 46: 330-333.
53. Hong MK, Laskin WB, et al. Expansion of the ki-67 proliferative compartment correlates with degree of dysplasia in Barrett's esophagus. *Cancer* 1995; 75: 423-429.
54. Polkowski W, Van Lanschot JJ, et al. The value of p53 and ki67 as markers for tumour progression in the Barretts dysplasia-carcinoma sequence. *Surg Oncol* 1995; 4: 163-171.
55. Krueger KJ, Di Palma JA, et al. Omeprazole and Barrett's regression: is asymptomatic good enough?. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 177-178.
56. Katzka DA, Castell DO, et al. Successfull elimination of reflux symptoms does not insure adequate control of acid reflux in patients with Barretts esophagus. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 989-991.
57. Katzka DA, Paoletti V, et al. Prolonged ambulatory pH monitoring in patients with persistent gastroesophageal reflux disease symptoms: testing while on therapy identifies the need for more aggressive anti reflux therapy. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2110-2113.
58. Sampliner RE. Effect of up to 3 years of high dose lansoprazole on Barretts esophagus. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1844-1848.
59. Sharma P, Sampliner R, et al. 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: 582-585.
60. Malesci A, Savarino V, et al. Partial regression of Barret's esophagus by long term therapy with high dose omeprazole. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 700-705.
61. Sampliner RE, Fass R , et al. Partial regression of Barrett's esophagus. An inadequate endpoint. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 2092-2094.
62. Ortiz A, Martínez de Haro LF, et al. Conservative treatment versus antireflux surgery in Barrett's oesophagus: long term results of a prospective study. *Br J Surg* 1996; 83: 274-278.
63. Attwood SE, Barlow AP, et al. Barrett's esophagus: effect of antireflux surgery on symptom control and development of complications. *Br J Surg* 1992; 79: 1050-1053.
64. Fuchs KH, Feussner L, et al. Current status and trends in laparoscopic antireflux surgery. Results of a consensus meeting. *Endoscopy* 1997; 29: 298-308.
65. Mc Anena GJ, Willson PD, et al. Physiological and symptomatic outcome after laparoscopic gastric fundoplication. *Br J Surg* 1995; 82: 795-797.
66. Peters HJ. Surgical treatment of Barrett's esophagus. Controversies in the therapy of foregut diseases. Postgraduate Course ASGE. Washington. May, 11. 1997.
67. Bergein F, Overholt MD, et al. Photodynamic therapy in Barrett's esophagus. *J Clinic Laser Med Surg* 1996; 14: 245-9.
68. Laukka MA, Wang KK, et al. Initial resultats using low dose photodynamic therapy in the treatment of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 59-63.
69. Overholt BF, Panjehpour M, et al. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus: clinical update. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1719-1723.
70. Barr H, Sepherd NA, et al. Eradication of high grade dysplasia in columnar lined (Barrett's) oesophagus by photodynamic therapy with endogenously generated photoporphyrin IX. *Lancet* 1996; 348: 584-585.
71. Sampliner RE, Hixson LJ, et al. Regression of Barrett's esophagus by laser ablation in an anacid environment. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 365-368.
72. Malcolm M, Berenson T, et al. Restoration of squamous mucosa after ablation of Barrett's esophageal epithelium. *Gastroenterology* 1993; 104: 1686-1691.

73. Berenson MM, Johnson TD, et al. Restoration of squamous mucosa after ablation of Barrett's esophageal epithelium. *Gastroenterology* 1993; 104: 1686-1691.
74. Brandt LJ, Kauvar DR, et al. Laser induced transient regression of Barrett's epithelium. *Gastrointest Endosc* 1992; 38: 619-622.
75. Kovacs BJ, Chen YK, et al. Reversal of Barrett's esophagus with multipolar electrocoagulation: is acid suppression important? *Gastrointest Endosc* 1997; 45: Ab 72.
76. Guelrud M, Herrera Y, et al. Multipolar electrocoagulation in the treatment of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: Ab 69.
77. Sampliner RE, Fennerty B, et al. Reversal of Barrett's esophagus with acid suppression and multipolar electrocoagulation: preliminary results. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 532-535.

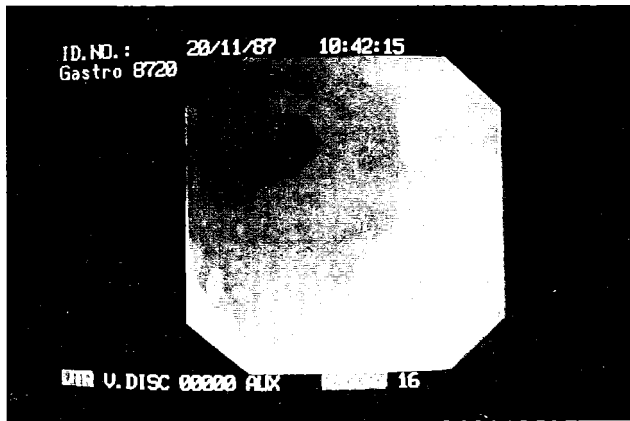


Figura 1. Se observa una mucosa rojiza similar a la gástrica que asciende 3-4 cm desde el cardias en dirección proximal. Presenta una morfología circunferencial dentro de la que aparecen islotes de mucosa escamosa (blanquecinos) y termina en lengüetas.

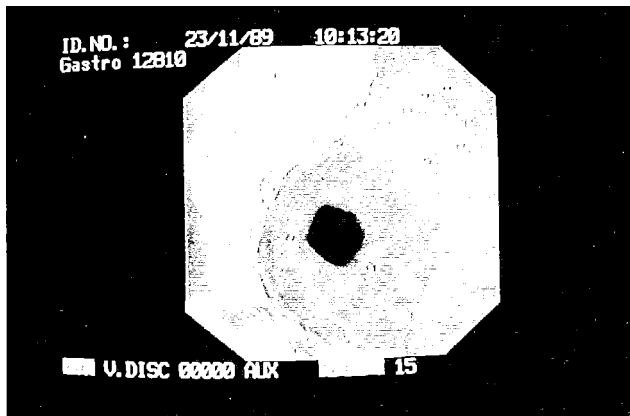


Figura 2. Barrett circunferencial con islotes de mucosa escamosa en su interior y asociado con lesiones eritematosas longitudinales que corresponden a esofagitis activa.

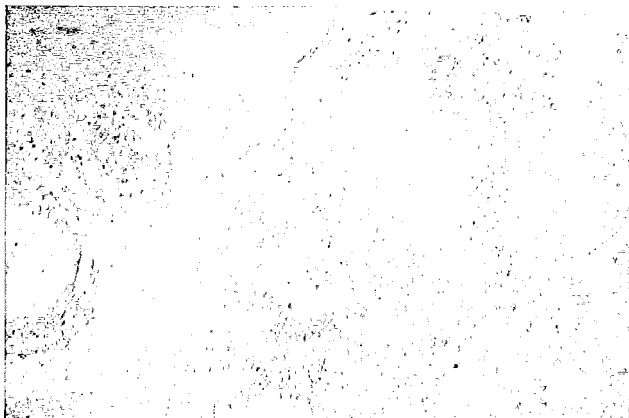


Figura 3. Imagen histológica del esófago de Barrett. En la figura se observa el epitelio plano esofágico sustituido en gran parte por epitelio columnar con abundantes células caliciformes y displasia moderada.

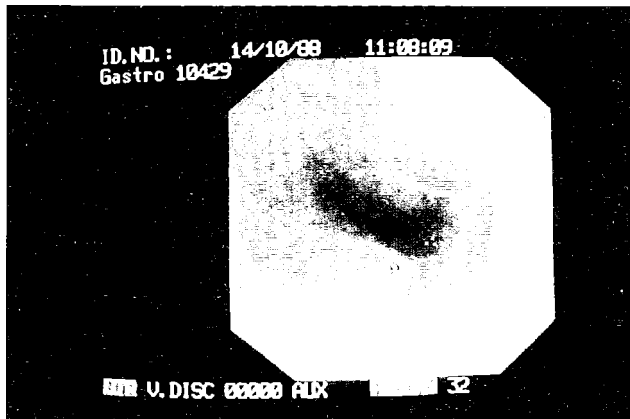


Figura 4. Barrett circunferencial con lengüetas que presenta en su cara anterior (zona inferoderecha de la foto) una pequeña formación pseudopolipoidea de 1-2 mm que se biopsió y cuyo resultado anatomopatológico fue de metaplasia intestinal con displasia grave. En la pieza quirúrgica se evidenció un adenocarcinoma intramucoso.

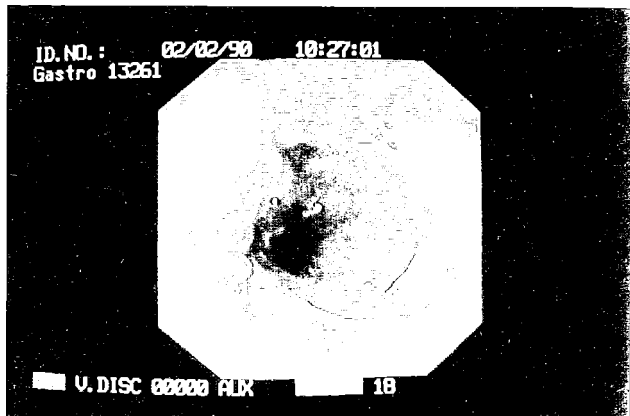


Figura 5. Barrett circunferencial sobre el que asienta un tumor (zona izquierda de la foto) ulcerado, infiltrante y ligeramente estenosante con histología compatible con adenocarcinoma.

Tabla 1

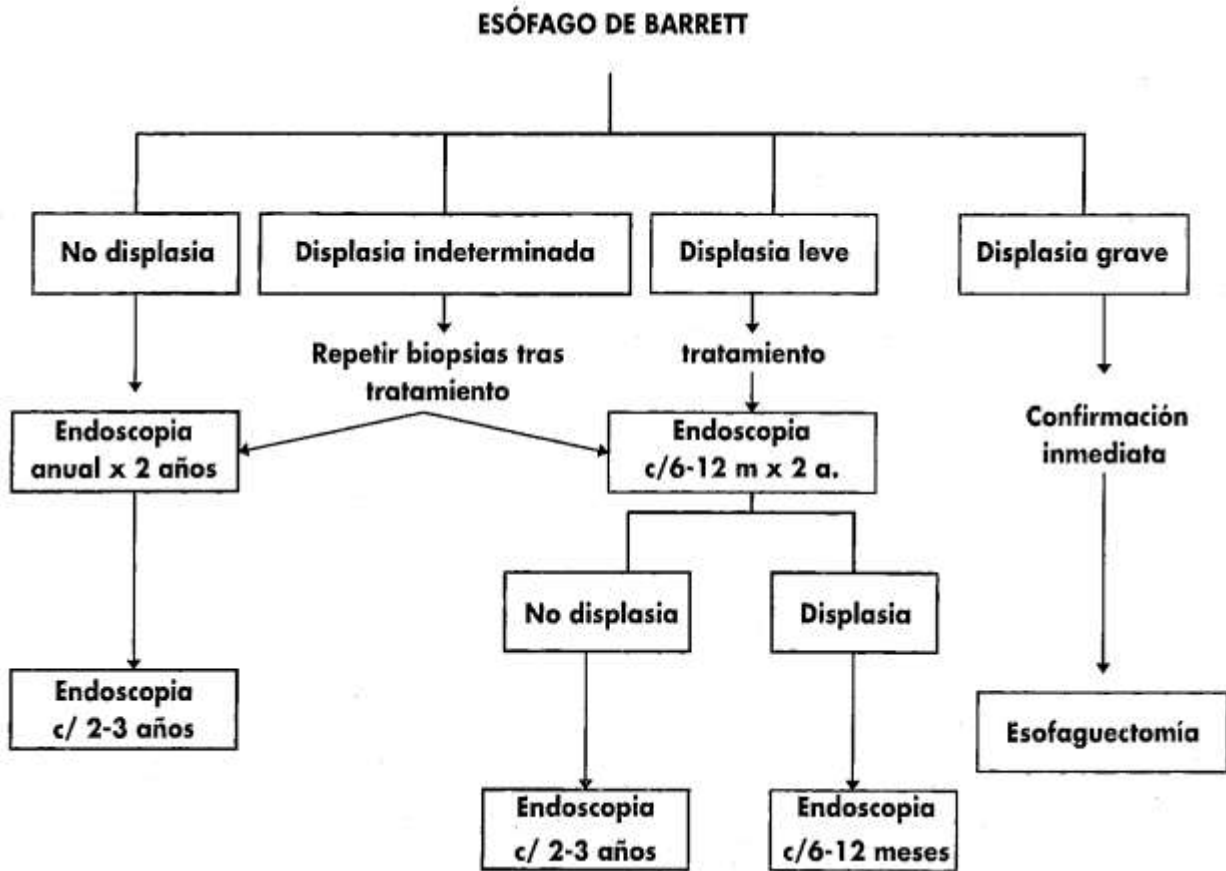


Tabla 2

Tratamiento farmacológico

- Objetivos:**
- 1.- Control sintomático.
 - 2.- Control del reflujo gastroesofágico.
 - 3.- Regresión del epitelio metaplásico (¿?).

- Fármacos:**
- 1.- Antiácidos±proquinéticos.
 - 2.- Anti H₂±proquinéticos.
 - 3.- Inhibidores de bomba de protones ±proquinéticos.

Tratamiento quirúrgico

A) Funduplicatura (convencional o laparoscópica)

- Objetivos:**
- 1.- Control sintomático.
 - 2.- Control del reflujo gastroesofágico.
 - 3.- Regresión del epitelio metaplásico (¿?).

B) Esofagectomía.

Tratamiento endoscópico.

- Objetivos:** Regresión del epitelio metaplásico: siempre asociado a tratamiento antirreflujo (médico o quirúrgico).

- Técnicas:**
- 1.- Terapia fotodinámica.
 - 2.- Láser térmico: Nd:YAG.
Argon.
 - 3.- Electrocoagulación: Electrocoagulación multipolar.
Electrocoagulación con gas argon.

Tabla 3

A) Funduplicatura.

- 1.- Fracaso de tratamiento médico en el control de los síntomas.**
- 2.- Negativa del paciente a seguir tratamiento farmacológico prolongado.**
- 3.- Edad < 45-50 años y sin riesgo quirúrgico (¿?).**

B) Esofaguectomía.

- 1.- Displasia grave.**
- 2.- Carcinoma invasivo.**