UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Resultados de la Radiofrecuencia Ablativa Endoscópica
en Pacientes con Esófago de Barrett
con Tratamiento Médico y Quirúrgico Eficaz.
Estudio Clínico e Inmunohistoquímico

D.ª María Muñoz Tornero

2022

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Pascual Parrilla, que actualmente disfruta de su merecida jubilación, por su interés en la patología esofágica, su gran labor y trayectoria profesional como cirujano e investigador en el estudio y tratamiento del esófago de Barrett que ha sido objeto de esta tesis doctoral.

A la Profesora Luisa F. Martínez de Haro por su apoyo y cariño, que me ha ayudado a mantener viva la motivación y el interés durante el largo proceso que ha resultado ser este estudio prospectivo.

A la profesora Mª Ángeles Ortiz Escandell por todo su tiempo, esfuerzo y paciencia infinita. Gracias a este proyecto nos hemos descubierto mutuamente y siempre tendrá un lugar destacado en mis recuerdos y trayectoria profesional.

A Vicente Munitiz Ruiz por su ayuda en la realización de este trabajo y en la práctica clínica diaria. Ha sabido orientarme durante todo el proceso, particularmente en mis dos grandes momentos de pérdida, el primero fue en la vorágine bibliográfica y el segundo en la vorágine estadística, simplificándome lo que percibía como de gran complejidad.

A David Ruiz de Angulo por sus consejos y disposición cada vez que lo he necesitado.

A Fernando Alberca de las Parras, que fue mi jefe en Endoscopias al inicio de la realización de este trabajo y jefe de Servicio de Aparato Digestivo, en el momento de su culminación. Él fue quien me propuso formarme más específicamente en la patología esofágica y supo contagiarme del entusiasmo que le caracteriza en todas las facetas de su vida.

A mi inseparable compañera Miriam Alajarin Cervera, que me ha enseñado las diferentes técnicas endoscópicas existentes para el tratamiento del esófago de Barrett. Sus palabras de aliento me han ayudado a superar momentos del proyecto en los que veía lejano alcanzar resultados.

Tanto Fernando, como Miriam han sido los maestros de mi escuela esofágica a nivel endoscópico y clínico. Su dedicación ha asentado las bases de mi conocimiento y aplicabilidad en nuestro medio.

A Eduardo Ortiz por su constante gran labor como patólogo especialista en patología esofágica. Soy consciente de que la realización masiva de biopsias esofágicas de esta tesis doctoral ha supuesto una sobrecarga de trabajo durante años que ha ejecutado de forma brillante y desinteresada.

A todos los compañeros "invisibles" que trabajan en la sombra de la investigación básica y traslacional. He de mencionar en especial a Carlos Martínez Cáceres por su gran implicación y por descubrirme el maravilloso mundo de los biomarcadores y su potencial.

El presente trabajo es el resultado de una ardua labor en la que han participado de forma directa o indirecta grandes trabajadores, como el personal de enfermería de la Unidad de Endoscopias del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, que me acompañaban de buen grado mientras me dedicaba a inspeccionar minuciosamente el esófago, tomar biopsias y realizar la terapia ablativa con radiofrecuencia, objeto de estudio de esta tesis.

A los pacientes, por su generosidad y participación en el estudio, aceptando nuestras propuestas terapéuticas con el propósito de aliviar parte de su sufrimiento y avanzar en el conocimiento.

A Iban, que, a su vuelta de Adelaida, ciudad natal de Norman Barrett, se convirtió en mi compañero de vida y cuya comprensión ha resultado inestimable tanto para la tesis como para otras circunstancias de nuestra vida juntos. Gracias por aportarme tanto.

A mi familia, en especial a mis hermanos y mi madre, por su amor incondicional.

Esta tesis llega a su fin coincidiendo con la amarga ausencia de dos pilares fundamentales en mi vida.

Por ellos y para ellos va dedicada esta tesis.

A mi querido padre que fue mi primer maestro y me enseñó a trabajar con perseverancia para conseguir lo que me propusiera y a celebrar cada pequeña alegría que me regalara la vida.

A mi abuelita Antonia, la persona que más ha celebrado cada uno de mis pequeños logros.

Aunque hoy no pueda abrazarlos físicamente, los abrazo con el alma.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN 11

1.1. ESOFAGO DE BARRETT 12

1.1.1. RESEÑA HISTÓRICA 12
1.1.2. DEFINICIÓN ACTUAL 15
1.1.3. IMPORTANCIA DEL EB 16
1.1.4. EPIDEMIOLOGÍA 16
1.1.5. FACTORES DE RIESGO 17
1.1.6. ETIOPATOGENIA 22
1.1.7. CLINICA 22
1.1.8. DIAGNÓSTICO 23
1.1.9. TRATAMIENTO 33
1.1.10. SEGUIMIENTO 40

1.2. RADIOFRECUENCIA ABLATIVA ENDOSCÓPICA 40

1.2.1. INTRODUCCIÓN 40
1.2.2. INDICACIONES 43
1.2.3. CONTRAINDICACIONES Y EFECTOS ADVERSOS 43
1.2.4. BARRETT ENTERRADO U OCULTO 44
1.2.5. RECURRENCIA 45

1.3. BIOMARCADORES 45

1.3.1. p53 46
1.3.2. Ki67 46
1.3.3. ÍNDICE DE APOPTOSIS 47
1.3.4. USO COMBINADO DE BIOMARCADORES 47
1.3.5. MICROARN 48

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS 49

3. PACIENTES Y MÉTODOS 52

3.1. GRUPO DE PACIENTES 53
3.2. RECOGIDA DE DATOS 54
3.3. METODOLOGÍA DE ESTUDIO 55

3.3.1. ESTUDIO ENDOSCÓPICO 55
3.3.2. ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO 56
3.3.3. ESTUDIO INMUNOHISTOQUÍMICO 57
3.3.4. MATERIAL DE RADIOFRECUENCIA 61
3.3.5. PROCEDIMIENTO ABLATIVO CON RADIOFRECUENCIA 63
3.3.6. PREPARACIÓN DEL PACIENTE 66
3.3.7. SEGUIMIENTO ENDOSCÓPICO POSTERIOR 67
3.3.8. FINANCIACIÓN 67

4. ANALÍSIS ESTADÍSTICO 69

5. RESULTADOS 71

5.1. ANALISIS DESCRIPTIVO GLOBAL 72
5.2. ANALISIS UNIVARIANTE SEGÚN TIPO DE TRATAMIENTO 78

6. DISCUSIÓN 87

6.1. EFICACIA DE LA RADIOFRECUENCIA 88
6.2. EFECTOS ADVERSOS Y COMPLICACIONES DE LA RADIOFRECUENCIA 89
6.3. RECURRENCIA DEL ESÓFAGO DE BARRETT 90
6.4. INMUNOHISTOQUÍMICA 93

7. CONCLUSIONES 97

8. ANEXOS 99

8.1. CONSENTIMIENTO INFORMADO: RADIOFRECUENCIA ABLATIVA 100
8.2. CONSENTIMIENTO INFORMADO: BIOBANCO 102
8.3. HOJA REGISTRO DE MEDICIÓN 109

9. BIBLIOGRAFÍA 111

INDICE DE FIGURAS:

Figura 1. Fotografía de Norman Rupert Barrett y su artículo original "The lower esophagus lined by columnar epithelium" publicado en Surgery en 1957. Adaptación de Modlin IM, Sachs G (4). 12

Figura 2. 1. Mucosa de tipo cardial. 2. Glándulas con MI, donde se observan algunas células caliciformes y células de Paneth (*). 3. Epitelio escamoso. 4. Celularidad inflamatoria de la lámina propia. Fuente: cortesía del Dr. Eduardo Ortiz, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. 13

Figura 3. Mucosa de tipo fúndico, donde se identifican células parietales con citoplasmas eosinófilos. Fuente: cortesía del Dr. Eduardo Ortiz, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. 13

Figura 4. 1. Mucosa de tipo fúndico. 2. Epitelio especializado o MI (células caliciformes resaltadas con flechas). Fuente: cortesía del Dr. Eduardo Ortiz, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. 14

Figura 5. Clasificación C& M de Praga. La figura muestra un EB con una clasificación endoscópica C3M5. C: 3 cm de extensión de circunferencial de la metaplasia; M: 5 cm de extensión máxima que alcanza el segmento metaplásico. Fuente: figura editada por la autora. 15

Figura 6. Imágenes endoscópicas de EB. En la primera imagen se observa EB con morfología en lengüetas e islotes (asalmonados) que contrasta con el epitelio escamoso (pálido) y la presencia de HHD. Podemos observar la punta del catéter difusor (*), por donde se va a instilar ácido acético diluido. En la segunda imagen endoscópica se observa el efecto de la cromoendoscopia por tinción sobre el segmento metaplásico. Fuente: Archivo de la autora. 24

Figura 7. Imágenes endoscópicas de EB. En la primera imagen se observa EB con morfología en lengüetas e islotes (asalmonados) que contrasta con el epitelio escamoso (pálido). En la segunda imagen endoscópica se observa el efecto de la cromoendoscopia virtual con el sistema NBI de Olympus. Fuente: archivo de la autora. 25

Figura 8. Representación esquematizada del protocolo de Seattle. A: Representación de esófago. Toma de biopsias según protocolo de Seattle, cada 1-2 cm, iniciando la toma desde esófago distal y avanzando proximalmente. B. Representación de secciones trasversales por niveles. Se puede observar la localización habitual de la toma de biopsias aleatorias en los cuatro cuadrantes coincidiendo con las agujas del reloj a las 12h, 3h, 6h y 9h. C. Imagen endoscópica del protocolo de Seattle. Fuente: A y B creado por la autora y C archivo de la propia autora. 25

Figura 9. 1. Epitelio columnar con MI. 2. Epitelio escamoso. Tinción hematoxilina-eosina. Fuente: cortesía del Dr. E. Ortiz, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. 26

Figura 10. 1. Epitelio foveolar gástrico. 2. Células caliciformes donde se puede observar la vacuola citoplasmática llena de mucina. Tinción hematoxilina-eosina. Fuente: cortesía del Dr. Eduardo Ortiz, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. 27

Figura 11. Histología que muestra EB con displasia indefinida. Tinción hematoxilina-eosina. 1. Mucosa columnar con focal MI. 2. Epitelio focalmente pseudoestratificado, con núcleos hipercromáticos. 3. Asociado a focos de inflamación aguda (neutrófilos). Fuente: cortesía del Dr. Eduardo Ortiz, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. 29

Figura 12. Histología que muestra EB con DBG. Tinción con hematoxilina-eosina. 1. Mucosa columnar con epitelio pseudoestratificado, donde se observan núcleos hipercromáticos. 2. Se pueden apreciar algunas células caliciformes aisladas. Fuente: cortesía del Dr. Eduardo Ortiz, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. 29

Figura 13. Histología que muestra EB con DAG. A. Imagen con tinción de hematoxilina-eosina. Se observan núcleos estratificados (1), con núcleos grandes, hipercromáticos e irregulares (2), con pérdida de la polaridad nuclear (3) y figuras de mitosis altas (4). Se sigue observando células caliciformes (5). B. Sobreexpresión de p53. Fuente: cortesía del Dr. Eduardo Ortiz, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. 30

Figura 14. Histología que muestra EB con displasia de las criptas basales. A. Observamos grupo de glándulas de pequeño tamaño en el centro de la imagen (1), de características displásicas y alejadas del epitelio de superficie. B.

A mayor aumento podemos apreciar glándulas agrupadas (1), revestidas por células de núcleos grandes irregulares, hipercromáticos, pseudoestratificados (2) y con presencia de un llamativo nucleolo (3). C. Intensa inmunotinción con sobreexpresión para p53. En este contexto la inmunopositividad para p53 confinada a las criptas junto con la atipia nuclear apoya el diagnóstico. Fuente: cortesía del Dr. Eduardo Ortiz, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. 31

Figura 15. Histología con EB con CIM (A), donde se observan focos de necrosis intraluminal con tinción de hematoxilina-eosina y (B) sobreexpresión de p53. Fuente: cortesía del Dr. Eduardo Ortiz, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. 32

Figura 16.. Funduplicatura Nissen. A. Representación anatómica. B. Representación de un corte transversal. C. Retroflexión endoscópica. Fuente: A y B editada por la autora, C archivo de la propia autora. 35

Figura 17. Imágenes endoscópicas de EB y secuencia de mucosectomía con banda. A: EB con lesión visible. B: Efecto de la cromoendoscopia con ácido acético, donde aparecen resaltadas en rojizo las áreas con displasia. C: La lesión incluida dentro de una banda endoscópica (fecha) conformando un seudopólipo. D: Escara tras la resección mediante asa de diatermia. Fuente: archivo de la autora..... 37

Figura 18. Comparativa de la superficie sometida a RFA según los tipos de catéter de ablación focal versus superficie afectada tras el uso de la técnica ablativa APC. Fuente: cortesía de Medtronic. 41

Figura 19. Imagen de procesador histológico convencional Excelsior, Thermo Scientific (imagen izquierda). Imagen sistema de inclusión modular Histostar, Thermo Scientific (imagen derecha). Fuente: cortesía de Carlos Martínez Cáceres, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB), Murcia. 56

Figura 20. Imagen de microtomo de rotación tipo Minot, Thermo Scientific. Fuente: cortesía de Carlos Martínez Cáceres, IMIB, Murcia. 57

Figura 21. Biomarcador p53 en paciente con EB negativo para displasia, en campo epitelial a 200x (izquierda) y a 400x campo de gran aumento (derecha). Fuente: cortesía de Carlos Martínez Cáceres, IMIB, Murcia. 58

Figura 22. Biomarcador p53 en paciente con EB negativo para displasia, en campo glandular a 200x (izquierda) y a 400x campo de gran aumento (derecha). Fuente: cortesía de Carlos Martínez Cáceres, IMIB, Murcia. 58

Figura 23. Biomarcador p53 en paciente con EB con displasia, en campo epitelial a 200x (izquierda) y a 400x campo de gran aumento (derecha). Fuente: cortesía de Carlos Martínez Cáceres, IMIB, Murcia. 58

Figura 24. Biomarcador p53 en paciente con EB con displasia, en campo glandular a 200x (izquierda) y a 400x campo de gran aumento (derecha). Fuente: cortesía de Carlos Martínez Cáceres, IMIB, Murcia. 59

Figura 25. Biomarcador Ki67 en paciente con EB negativo para displasia, en campo epitelial a 200x (izquierda) y a 400x campo de gran aumento (derecha). Fuente: cortesía de Carlos Martínez Cáceres, IMIB, Murcia. 59

Figura 26. Biomarcador Ki67 en paciente con EB negativo para displasia, en campo glandular a 200x (izquierda) y a 400x campo de gran aumento (derecha). Fuente: cortesía de Carlos Martínez Cáceres, IMIB, Murcia. 59

Figura 27. Biomarcador Ki67 en paciente con EB con displasia, en campo epitelial a 200x (izquierda) y a 400x campo de gran aumento (derecha). Fuente: cortesía de Carlos Martínez Cáceres, IMIB, Murcia. 60

Figura 28. Biomarcador Ki67 en paciente con EB con displasia, en campo glandular a 200x (izquierda) y a 400x campo de gran aumento (derecha). Fuente: cortesía de Carlos Martínez Cáceres, IMIB, Murcia. 60

Figura 29. Índice de apoptosis mediante kit TUNEL en paciente con EB negativo para displasia, en campo epitelial a 200x (izquierda) y a 400x campo de gran aumento (derecha). Fuente: cortesía de Carlos Martínez Cáceres, IMIB, Murcia. 61

Figura 30. Índice de apoptosis mediante kit TUNEL en paciente con EB negativo para displasia, en campo glandular a 200x (izquierda) y a 400x campo de gran aumento (derecha). Fuente: cortesía de Carlos Martínez Cáceres, IMIB, Murcia. 61

Figura 31. Observamos el generador de energía conectado al cable de salida y el interruptor de pie (pedal color gris para la insuflación de aire y color azul para la ablación). Fuente: cortesía de Medtronic®. 62

Figura 32. Carro transportable para el sistema de RFA. Fuente: cortesía de Medtronic®. 62

Figura 33. Capuchón de limpieza desechable. Fuente: cortesía de Medtronic®. 62

Figura 34. Representación ilustrada de la secuencia de ablación con catéter circunferencial, donde se puede observar que la matriz de electrodos debe situarse aproximadamente 1 cm por encima del extremo proximal del EB para la aplicación de RFA e ir progresando hacia los pliegues gástricos hasta la completa ablación del segmento a tratar. Fuente: cortesía de Medtronic®. 64

Figura 35. A. Inspección endoscópica con luz blanca del EB. B. Inspección de la superficie con cromoendoscopia virtual. C. Colocación de la matriz de electrodos de catéter circunferencial inmediatamente por encima del extremo proximal del segmento metaplásico. D. Imagen del segmento metaplásico tras la ablación con catéter circunferencial, donde se puede observar la guía endoscópica. Fuente: archivo de la autora. 65

Figura 36. Representación ilustrada de la secuencia de ablación con focal Barrx 90®, donde se puede apreciar que el dispositivo está acoplado en la punta del endoscopio. Este catéter contacta con focos de EB de pequeño tamaño y realiza la ablación con dos descargas seguidas. Fuente: cortesía de Medtronic®. 65

Figura 37. A. Imagen endoscópica donde se aprecian islotes de EB residuales. B: Imagen endoscópica con catéter Barrx 90® acoplado a la punta del endoscopio (situado a las 12 h) e islote recién tratado con ablación. Fuente: archivo de la propia autora..... 66

Figura 38. Representación ilustrada del catéter focal Barrx ® TTS, donde se aprecia su salida a través del canal de trabajo del endoscopio. Fuente: cortesía de Medtronic®. 66

Figura 39. Distribución por IMC según la clasificación de la SEEDO. 72

Figura 40. Distribución de la sintomatología tras terapia ablativa. 76

Figura 41. Distribución de la eficacia tras terapia ablativa. 77

Figura 42. Histograma de seguimiento endoscópico. 77

Figura 43. Representación gráfica de los pacientes al final del estudio. 78

Figura 44. Distribución de sintomatología por tipo de tratamiento. 79

Figura 45. Distribución por IMC según tipo de tratamiento. 80

Figura 46. Efectos adversos derivados de la RFA según tipo de tratamiento. 82

Figura 47. Distribución de la eficacia de RFA según el tipo de tratamiento aplicado. 83

Figura 48. Representación gráfica de los pacientes al final del estudio según el tipo de tratamiento aplicado. 84

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Recomendaciones de vigilancia endoscópica según las diferentes guías de práctica clínica de las principales sociedades científicas 21

Tabla 2. Clasificación de la esofagitis péptica según Los Ángeles (138) 24

Tabla 3. Resumen de las principales clasificaciones endoscópicas. 26

Tabla 4. Definición de EB según las principales guías de práctica clínica 27

Tabla 5. Diferentes tipos de catéteres de ablación focal disponibles y sus tamaños. Fuente: iconografía cortesía de Medtronic. 41

Tabla 6. Comparativa de los diferentes tipos de catéteres, junto con el protocolo de ablación y la densidad de energía correspondiente. 43

Tabla 7. Clasificación de obesidad de la SEEDO. 55

Tabla 8. Comparación iconográfica de los distintos tipos de catéteres de RFA utilizados en el presente estudio. Fuente: cortesía de Medtronic. 63

Tabla 9. Distribución según peso, altura e IMC de la población total de estudio. 72

Tabla 10. Sintomatología previa al diagnóstico de EB. 73

Tabla 11. Edad de inicio de la sintomatología y su duración. 73

Tabla 12. Parámetros de pHmetría. 73

Tabla 13. Datos globales referentes al total de endoscopias y biopsias realizadas. 74

Tabla 14. Clasificación de Praga. 74

Tabla 15. Biomarcadores previos y posteriores a RFA. 74

Tabla 16. Biomarcadores en la recidiva de EB. 75

Tabla 17. Biomarcadores en los campos epiteliales y glandulares según histología basal. 75

Tabla 18. Tratamiento con sistema Barrx®. 76

Tabla 19. Eficacia tras la aplicación terapia ablativa. 77

Tabla 20. Clasificación de los pacientes al final del estudio. 78

Tabla 21. Variables derivadas de la exploración física según tipo de tratamiento. 79

Tabla 22. Datos funcionales previos a tratamiento antirreflujo, previo a RFA y tras RFA. 80

Tabla 23. Endoscopias y biopsias según tratamiento aplicado. 80

Tabla 24. Clasificación de Praga pre y post terapia ablativa con RF. 81

Tabla 25. Biomarcadores según tipo de tratamiento antes y después de la terapia ablativa. 81

Tabla 26. Número de sesiones de RFA según catéter utilizado y tipo de tratamiento. 82

Tabla 27. Eficacia de RFA según tipo de tratamiento aplicado. 83

Tabla 28. Resumen del estudio del grupo médico. 85

Tabla 29. Resumen del estudio del grupo quirúrgico. 86

ABREVIATURAS

ACG	:	American College of Gastroenterology
ADC	:	Adenocarcinoma
ADCE	:	Adenocarcinoma de Esófago
AGA	:	American Gastroenterological Association
AINE/AINEs	:	Antiinflamatorio/s no esteroideo/s
AF	:	Antecedentes familiares
Anti-H2	:	Antagonistas de los receptores H2
APC	:	Electrocoagulación con gas argón (Argon Plasma Coagulation)
ARNm	:	ARN mensajero
ASGE	:	American Society of Gastrointestinal Endoscopy
BSG	:	British Society of Gastroenterology o Sociedad Británica de Gastroenterología
BOB CAT	:	Benign Barrett's and Cancer Taskforce
CCR	:	Cáncer colorrectal
CE-D	:	Completa erradicación de displasia
CE-MI	:	Completa erradicación de MI
CIM	:	Carcinoma intramucoso
DAG	:	Displasia de Alto Grado
DBG	:	Displasia de Bajo Grado
DES	:	Disección endoscópica submucosa
EB	:	Esófago de Barrett
EDA	:	Endoscopia Digestiva Alta
EEI	:	Esfínter Esofágico Inferior
ERGE	:	Enfermedad por reflujo gastroesofágico
ESGE	:	European Society of Gastrointestinal Endoscopy
FDA	:	Food and Drug Administration
FP	:	Funduplicatura
FPN	:	Funduplicatura de Nissen
IBP/IBPs	:	Inhibidor/es de la Bomba de Protones
IMC	:	Índice de Masa Corporal
IMIB	:	Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria
HP	:	Helicobacter pylori
HHD	:	Hernia de hiato por deslizamiento
IC	:	Intervalo de confianza
MI	:	Metaplasia intestinal
miARN	:	MicroARN
N/C	:	Núcleo/Citoplasma
RFA	:	Radiofrecuencia Ablativa
REM	:	Resección Endoscópica Mucosa
RGE	:	Reflujo gastroesofágico
SEEDO	:	Sociedad Española de Obesidad
TEG	:	Tránsito esofagogástrico
TFD	:	Terapia fotodinámica
UEG	:	Unión esofagogástrica

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ESOFAGO DE BARRETT

1.1.1. RESEÑA HISTÓRICA

El esófago de Barrett (EB) es una patología esofágica que lleva el nombre del cirujano torácico Norman Rupert Barrett (Adelaida, Australia, 1903), el cual trabajó en el Hospital St. Thomas desde 1935 hasta su jubilación y fue editor de la revista Thorax durante más de 25 años. Curiosamente Norman Barrett no fue el primero en describir la condición que ahora lleva su nombre y su teoría sobre esta enfermedad no era correcta.

En 1950 publicó un artículo en el British Journal of Surgery, donde definió el esófago como "aquella parte del tracto digestivo superior, distal al esfínter cricofaríngeo, que está cubierto por un epitelio de tipo escamoso" y describió una serie de pacientes con úlceras en lo que aparentemente correspondía al esófago, pero cuya porción distal estaba revestida por epitelio columnar de tipo gástrico, en lugar de escamoso. Interpretó que el órgano revestido por epitelio columnar de tipo gástrico correspondía a un segmento tubular del estómago que había ascendido dentro de la cavidad torácica por un esófago congénitamente corto (1).

Allison y Johnstone (2) establecieron en 1953 que el órgano intratorácico considerado erróneamente por Norman Barrett como estómago, en realidad correspondía a esófago cubierto por epitelio columnar. Justificaron esta afirmación debido a la ausencia de células oxínticas y de revestimiento mesotelial, junto con la presencia de glándulas submucosas y capa muscular idéntica a la del esófago. Barrett (3) aceptó los argumentos presentados y en un artículo publicado en 1957 sugería que dicha condición debía llamarse "esófago inferior recubierto por epitelio columnar", atribuyéndole un origen congénito (Figura 1).

SURGERY

Vol. 41 June, 1957 No. 6

Original Communications

THE LOWER ESOPHAGUS LINED BY COLUMNAR EPITHELIUM

N. R. Barrett, London, England

Figura 1. Fotografía de Norman Rupert Barrett y su artículo original "The lower esophagus lined by columnar epithelium" publicado en Surgery en 1957. Adaptación de Modlin IM, Sachs G (4).

En 1959 Moersch y colaboradores (5) sugirieron que el epitelio columnar podría no ser de origen congénito y ser secundario a una esofagitis por reflujo, lo que apoyó Hayward en 1961 en la revista Thorax (6). Diez años antes, en 1951, Bosher y Taylor (7) fueron los primeros en describir la presencia de células caliciformes (*goblet cells*) en lo que aparentaba ser una mucosa gástrica situada en la luz esofágica. Un año después Morson y Belcher (8) sugirieron el potencial neoplásico de las mismas, al detectar un paciente con adenocarcinoma de esófago (ADCE) sobre una mucosa esofágica que tenía "muchas células caliciformes".

En los años 60 y 70 los trabajos publicados respecto al EB fueron escasos y con aspectos histológicos controvertidos. En 1976 Paull et al. (9) confirmaron y completaron lo publicado por Morson y Belcher, para ello analizaron las biopsias guiadas por manometría esofágica realizadas a 11 pacientes, estableciéndose una clasificación por tipo de epitelio y su localización (de distal a proximal). En su estudio describieron 3 tipos de epitelio: fúndico (caracterizado por la presencia de células principales y parietales), de la unión o cardial (con presencia de células secretoras de mucus sin

células parietales) y epitelio columnar especializado o metaplasia intestinal (MI), destacando la presencia de células caliciformes, sin células parietales ni principales, siendo este último el que presenta riesgo de progresar a adenocarcinoma (ADC) (véanse Figura 2, Figura 3 y Figura 4).

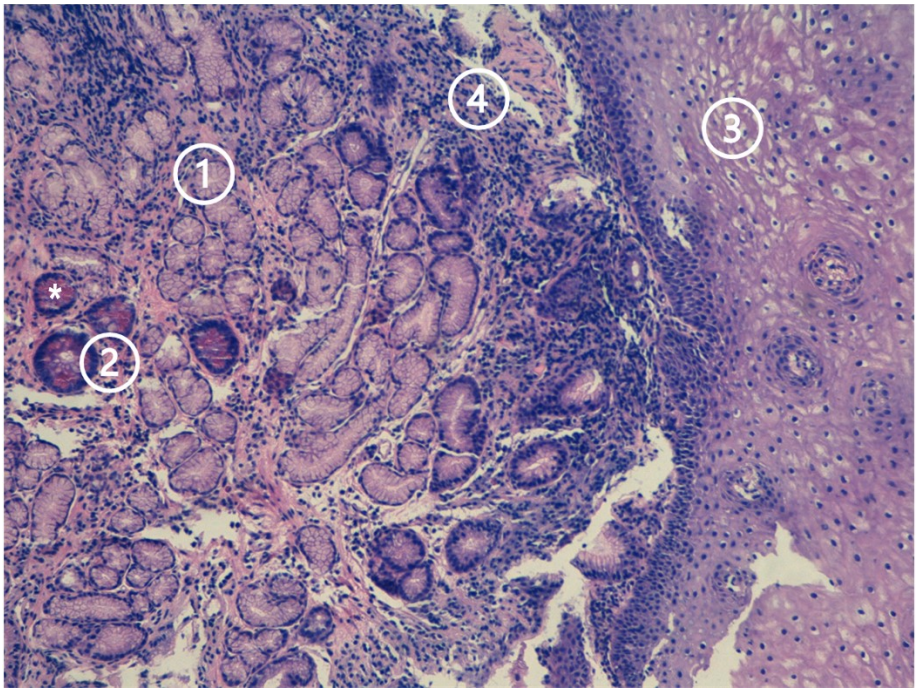


Figura 2. 1. Mucosa de tipo cardial. 2. Glándulas con MI, donde se observan algunas células caliciformes y células de Paneth (*). 3. Epitelio escamoso. 4. Celularidad inflamatoria de la lámina propia. Fuente: cortesía del Dr. Eduardo Ortiz, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

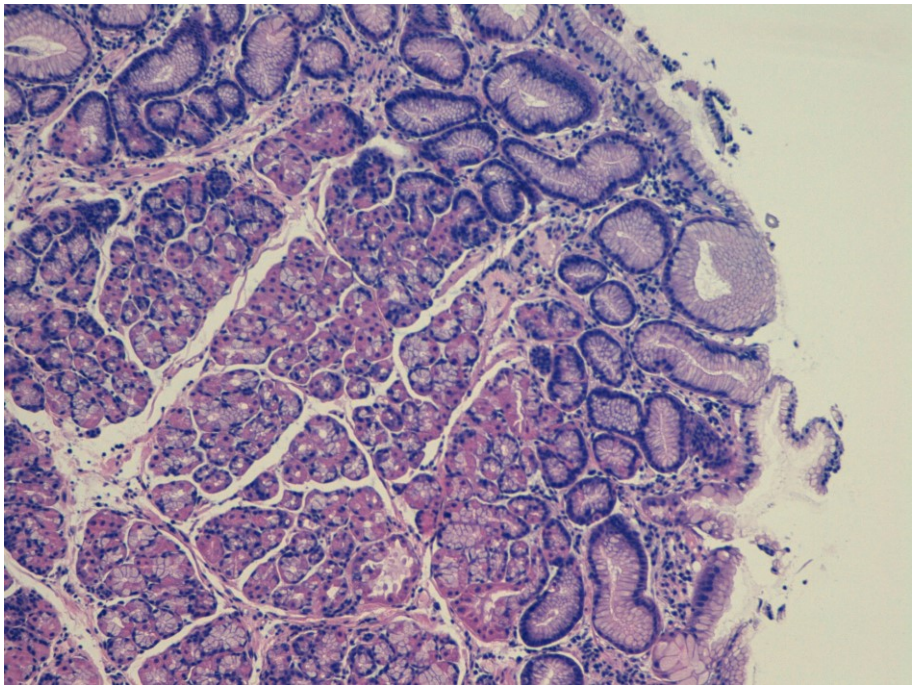


Figura 3. Mucosa de tipo fúndico, donde se identifican células parietales con citoplasmas eosinófilos. Fuente: cortesía del Dr. Eduardo Ortiz, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

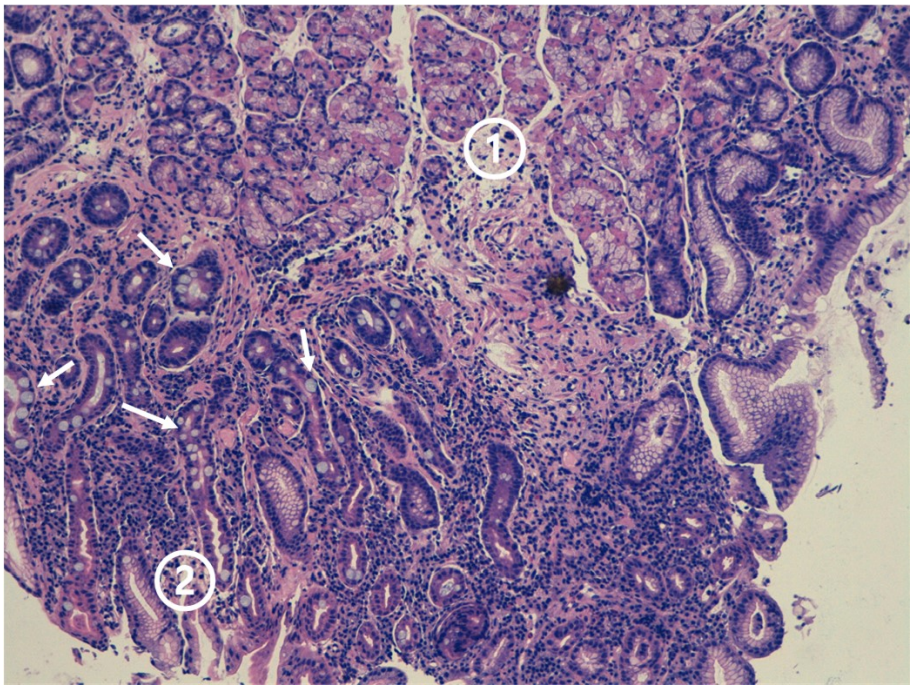


Figura 4. 1. Mucosa de tipo fúndico. 2. Epitelio especializado o MI (células caliciformes resaltadas con flechas). Fuente: cortesía del Dr. Eduardo Ortiz, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Los 3 tipos de epitelio anteriormente comentados ocupaban diferentes zonas del segmento esofágico revestido por epitelio columnar (lo que se conoció como "zonación"). El epitelio más común era el tipo especializado o MI, cuya localización era en la porción más proximal. La relación entre la MI y el ADCE fue documentado por varios investigadores (10) (11) (12) (13) (14). Por este motivo, el EB se vinculó a la presencia de MI en las biopsias esofágicas, destacándose su predisposición al cáncer como hecho clínico más reseñable (15). Esta definición, persiste en algunas guías científicas actuales como la del American College of Gastroenterology (ACG), que restringe el concepto de EB a la demostración de MI caracterizada por la presencia de células caliciformes en la histología (16).

Uno de los problemas para establecer el diagnóstico del EB fue la mínima longitud que debía presentar la zona metaplásica con respecto a la unión esofagogástrica (UEG). Hayward (6) sostenía que un esófago normal (sin patología mucosa) podía estar revestido por epitelio metaplásico hasta 2 cm por encima de UEG y, por consiguiente, sin diagnóstico de EB. Mas tarde, otros autores, como Skinner (17) establecieron en 3 cm la extensión mínima necesaria del epitelio columnar esofágico para ser considerado EB. La consecuencia de la disparidad en los criterios endoscópicos fue la falta de toma de biopsias en los pacientes que no mostraban una extensión mínima de mucosa columnar en los últimos centímetros del esófago, lo que provocó que la enfermedad estuviera infradiagnosticada.

En 1994 se reconoció la existencia del EB de segmento corto, gracias al trabajo reportado por Spechler et al. (18), quienes indicaron que hasta un 18% de los pacientes con epitelio columnar con una longitud inferior a 3 cm presentaban MI en las biopsias esofágicas. Este hecho condujo a un consenso en su definición que continua vigente en la actualidad. A finales de la década de los 90 fue cuando se clasificó el EB en cuanto a su extensión, considerándose el EB de segmento largo (cuando el epitelio metaplásico se extiende en 3 cm por encima de la UEG) o de segmento corto (cuando hay menos de 3 cm de epitelio metaplásico), siempre y cuando exista MI en el estudio histológico (19). Históricamente se utilizaba el término "EB ultracorto" para aquellos segmentos metaplásicos inferiores a 1 cm, de utilidad cuestionable y actualmente en desuso (19) (20).

La Sociedad Británica de Gastroenterología (BSG) establece en su guía de práctica clínica publicada en 2006 y sus revisiones posteriores que el esófago con revestimiento columnar es diagnóstico de EB (21), aunque no se encuentre MI en la toma de biopsias (pues su ausencia podría significar un error de muestreo). Por otro lado, la American Gastroenterological Association (AGA) (22) concluye que "cualquier extensión de epitelio columnar metaplásico que

predisponga al desarrollo de cáncer y que reemplace al epitelio escamoso estratificado, que normalmente recubre el esófago distal, es considerado EB".

Como se puede comprobar, la definición de EB históricamente se ha visto rodeada de ambigüedad y controversia, pero su relevancia clínica y su demostrada relación con el ADCE son conceptos claves que marcan el interés y la importancia del manejo de esta patología (23).

1.1.2. DEFINICIÓN ACTUAL

El EB se define como un cambio en el revestimiento escamoso del esófago hacia un epitelio columnar en cuyas biopsias aparece MI con células caliciformes, que es la única que se ha demostrado hasta la actualidad como precursora de ADC (24) (25).

Este cambio epitelial característico del EB debe ser identificado mediante endoscopia digestiva alta (EDA) y confirmado histológicamente mediante la toma reglada de biopsias. Es decir, el concepto de EB es actualmente un concepto endoscópico e histológico (26).

La aparición del EB está claramente vinculada a la ERGE, presentándose en el 10-15% de los pacientes (27). La existencia de reflujo gastroesofágico (RGE) está documentada en individuos sanos de forma silente y sin causar daño en la mucosa, pero si el RGE es sintomático y/o aparecen lesiones en la mucosa esofágica se denomina enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) (28) (29). La ERGE fue definida en el documento de consenso de Montreal de 2006 como "aquella condición que acontece cuando el reflujo del contenido gástrico conduce a la aparición de síntomas molestos o complicaciones que llegan a alterar la calidad de vida relacionada con la salud" (30). Esta definición fue completada en 2013 especificando que el material refluido podía alcanzar tanto al esófago, como a la vía aérea y la cavidad oral (31).

A nivel endoscópico y con la finalidad de categorizar el EB según su extensión, se desarrolló la clasificación de Praga (Sharma et al. 2006) (32), la cual recibió una gran aceptación en las guías de práctica clínica de las principales sociedades científicas. Los criterios de Praga C&M utilizan el valor "C" para describir la "extensión circunferencial" del segmento metaplásico y el valor "M" como la "extensión máxima" del EB por encima de la UEG, expresados en centímetros. Para esta clasificación los puntos de referencia a considerar son: el hiato diafragmático, la UEG y la unión escamoso-columnar (28) (32) (33) (Figura 5).

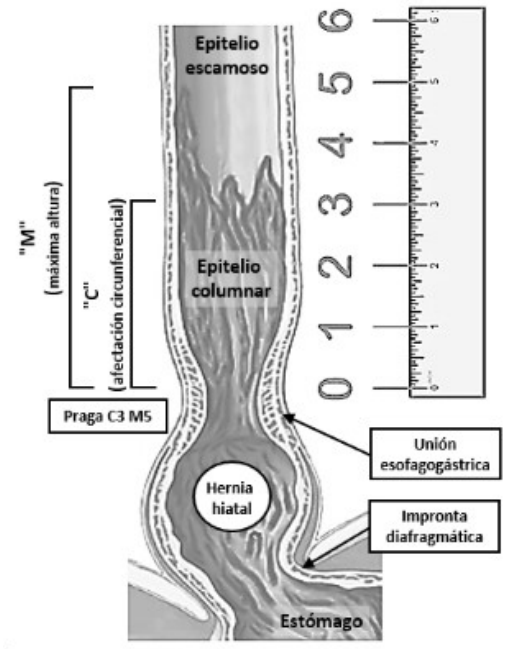


Figura 5. Clasificación C& M de Praga. La figura muestra un EB con una clasificación endoscópica C3M5. C: 3 cm de extensión de circunferencial de la metaplasia; M: 5 cm de extensión máxima que alcanza el segmento metaplásico. Fuente: figura editada por la autora.

1.1.3. IMPORTANCIA DEL EB

El EB es la única condición premaligna identificada en el ADCE. El riesgo de padecer el ADCE en pacientes con EB se ha estimado en 10 veces superior al de la población general (34) (35) (36) (37). La progresión del EB a ADCE se estima en un porcentaje inferior al 0,5% (38) (35) (39) (40) (41) pero, cuando el ADCE se diagnostica por los síntomas que provoca, la mortalidad a los 5 años es superior al 80% (42).

La aparición de displasia en las muestras histológicas es de especial relevancia en el potencial oncogénico en los pacientes con EB. Esta afirmación se ha fundamentado en una posible vía de carcinogénesis secundaria a la secuencia: MI sin displasia – displasia de bajo grado (DBG) – displasia de alto grado (DAG) - carcinoma intramucoso (CIM) y, finalmente el ADC invasor (43) (44). Por ello, el riesgo de progresión a ADCE del EB no es igual en todos los pacientes y se ha observado que varía desde 0,33% anual en los pacientes con EB sin displasia (39), hasta el 7% anual en pacientes con DAG (45).

El cáncer de esófago ocupa el octavo puesto entre las neoplasias más frecuentes del mundo con aproximadamente 10.000 nuevos casos de ADCE diagnosticados cada año (46) y ocupa el sexto puesto en causa de muerte relacionada con cáncer (47) (48). Los dos principales tipos histológicos de neoplasia de esófago (carcinoma de células escamosas y ADC) tienen comportamientos muy diferentes. Mientras que la incidencia del carcinoma escamoso ha disminuido, la del ADCE sigue incrementándose, convirtiéndose en el tumor sólido que más rápidamente ha aumentado en las últimas décadas, tanto en los EEUU, como en el mundo occidental (49) (49).

Los pacientes con ADCE que tienen un diagnóstico previo de EB (< 10% de todos los pacientes con ADCE) tienen mejor pronóstico que aquellos que no presentan detección previa del mismo (50), pero la mayoría de los ADCE no están diagnosticados de EB con anterioridad y más de una tercera parte no presenta sintomatología de RGE. Debido al mal pronóstico y el diagnóstico tardío de ADCE, los esfuerzos para reducir la morbilidad y mortalidad secundaria de esta neoplasia se han centrado en estrategias de cribado y vigilancia endoscópica. Dichas estrategias se aplican con el fin de detectar la enfermedad en un estadio tratable y con mejor pronóstico, aumentando del 17 al 74% la tasa de supervivencia a los 5 años (51) (52).

El EB suscita un gran interés en el campo de la investigación científica debido a que es la única condición premaligna identificada en el ADCE. Los principales problemas derivados de las estrategias de prevención primaria (cribado) y secundaria (vigilancia) de ADCE son la gran proporción de pacientes con EB no detectados, resaltando la importancia de la detección precoz de esta patología y su tratamiento para evitar la progresión neoplásica.

1.1.4. EPIDEMIOLOGÍA

1.1.4.1. PREVALENCIA

La prevalencia de EB en la población general es incierta principalmente, porque muchos de los pacientes son asintomáticos y no tienen realizado ningún estudio endoscópico. En este sentido, cabe destacar que la mayoría de los estudios evalúan la presencia de EB en pacientes con endoscopias realizadas por sintomatología típica de ERGE. Sin embargo, Gerson et al. (53) detectaron la presencia de EB en el 25% de los mayores de 50 años que fueron sometidos a una EDA a la vez que realizaban una colonoscopia por cribado de cáncer colorrectal (CCR). Con una metodología similar Rex et al. (54) encontraron una prevalencia de EB del 6,8%. Dichos estudios, a pesar de la disparidad de porcentajes, muestran una prevalencia tal vez mayor de la esperada, probablemente debido a la diferencia de edad que tienen los pacientes que son candidatos a cribado de CCR con respecto a la población general. Para investigar más esta cuestión Ronkainen et al. (55) intentaron aproximar sus resultados a la realidad de su población mediante la invitación aleatoria a una EDA a los residentes de dos municipios suecos. El resultado encontrado fue el diagnóstico de EB en el 1,6% de la población estudiada. La prevalencia de EB en personas con sintomatología de reflujo fue del 2,3% y en aquellos sin síntomas de reflujo fue del 1,2%.

Debido a la discrepancia encontrada en la literatura sobre la prevalencia de esta enfermedad, se llevó a cabo un modelo de simulación matemática para comprender mejor la historia natural del ADCE y obtener una estimación que proyecte mejor los datos clínicos publicados, en particular con National Cancer Institute y Surveillance Epidemiology and End Results. Esta estimación fue realizada en EEUU y reportaron que una prevalencia del EB del 5,6% predice con precisión las tasas de incidencia de ADCE notificadas en el registro de cáncer (49). Esta prevalencia de EB obtenida del 5,6%, se acerca más a la estimación del 6,8% del análisis realizado por Rex et al. (54) que al 1,6% de Ronkainen et al. (55) y al 25% de Gerson (53).

1.1.4.2. INCIDENCIA

En España, el diagnóstico de EB sigue un curso paralelo a otros países europeos y occidentales. En 2009 se publicó el primer estudio nacional poblacional para mostrar la incidencia de displasia y progresión a ADCE de los pacientes con EB. Fue llevado a cabo en Zaragoza durante un periodo de 26 años (1976 a 2001) mediante un análisis retrospectivo de los informes de las 58.190 esofagogastroscopias practicadas, encontrando que solo el 8% de los pacientes con ADCE tenía diagnóstico previo de EB. En este estudio el riesgo de desarrollo de ADCE en pacientes con EB fue de 1/194 pacientes por año, o bien el 0,52% por año, siendo mayor en los pacientes con EB largo (0,57% por año o 1/176 pacientes por año) que en EB corto (0,26% por año o 1/390 pacientes por año) (56).

En una reciente revisión realizada en EEUU se analizaron los datos más recientes de 9 registros del Surveillance Epidemiology and End Results en los que 21.358 casos de ADCE invasivo fueron diagnosticados entre 1975 y 2017. La tasa de incidencia global ajustada por edad para ADCE fue de 2,0 por 100.000 personas por año. Las tasas de incidencia de ADCE aumentaron de 0,4 por 100.000 personas por año en 1975 a 2,8 por 100.000 personas por año en 2017. La incidencia de ADCE aumenta con la edad y es poco común entre las personas menores de 50 años, siendo más frecuente en blancos no hispanos y con un claro predominio por el sexo masculino (50).

1.1.5. FACTORES DE RIESGO

La incidencia de EB y ADCE está aumentando en el mundo occidental y muchos de los pacientes con ADCE no reportan síntomas con anterioridad a su diagnóstico ni están catalogados previamente como EB (57). Esta circunstancia crea la necesidad de identificar aquellos factores riesgo que influyen en la degeneración neoplásica del EB para priorizar las estrategias de prevención de ADCE.

Existen diversos factores de riesgo de malignización entre los que se encuentran factores no modificables (como la edad, el sexo, la raza o el antecedente de EB familiar), factores modificables (como la obesidad, el tipo de dieta y el consumo de tabaco) y factores gastrointestinales (entre los que destacan la duración de la sintomatología de RGE, la longitud del EB, la presencia de lesiones mucosas visibles y el grado de displasia).

1.1.5.1. FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES

<u>Edad:</u>

La edad media de los pacientes en el momento del diagnóstico del EB es de 50 años y se ha observado que conforme aumenta la edad de los pacientes el riesgo de progresión maligna es mayor (58) (59).

<u>Sexo:</u>

Tanto el ADCE como EB son mucho más frecuentes entre los hombres que entre las mujeres (60) y este marcado predominio masculino alcanza una ratio de hasta 9:1 para ADCE (61).

Raza:

Tanto ADCE como EB se ha observado con mayor frecuencia en blancos no hispanos que en otras etnias (62) (63) (64), siendo muy infrecuente en afroamericanos y asiáticos (65). Pese a no quedar clara la razón de esta disparidad, la mayor incidencia de EB entre los pacientes caucásicos sugiere una mayor susceptibilidad de la mucosa esofágica ante una similar prevalencia de síntomas de RGE con respecto a otras etnias (66).

Antecedentes de EB familiar:

En la literatura se han descrito casos en la misma familia (67) (68), tanto de ADCE, como de su precursor, denominándose EB familiar a aquellas familias con al menos un familiar de primer o segundo grado afectado con EB o ADCE confirmado histológicamente, lo que sugiere un componente genético subyacente, con una prevalencia aproximada en torno al 7%. En una investigación de una serie 70 de familias con EB y ADCE se encontró que un subconjunto tenía predisposición hereditaria con un patrón de herencia autosómico dominante y observaron que el diagnóstico de los afectados se producía a edades más tempranas (69). Por otra parte, en un reciente estudio de cohorte retrospectivo de 301 pacientes con EB en tratamiento con radiofrecuencia ablativa (RFA) endoscópica se observó que los pacientes con un familiar de primer grado con ADCE tienen 5,5 veces mayor riesgo de progresión a ADCE (70).

Aunque no puede descartarse que los miembros de una misma familia estén expuestos a similares factores de riesgo ambientales como el tipo de dieta, la obesidad o la exposición al tabaco entre otros, los estudios anteriormente citados muestran familias con agregación de casos, implicando una susceptibilidad genética a la enfermedad. Pese a que la mayoría de los pacientes con EB y ADCE siguen siendo esporádicos, es altamente recomendable incluir a los pacientes con antecedentes familiares (AF) para EB y/o ADCE en programas de cribado endoscópico.

1.1.5.2. FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES

Dieta:

Numerosos estudios han demostrado que los hábitos alimentarios poco saludables (alimentos con alto contenido de grasa y/o azúcar) predisponen al desarrollo de obesidad y a varios tipos de cánceres, entre los que se encuentra el ADCE (71) (72) (73). Además, se ha comprobado que aquellos pacientes cuya dieta presenta una ingesta rica en vitamina C, β-caroteno, frutas y verduras, particularmente de hoja verde oscura (con alto contenido en ácido fólico y fibra), muestran una relación inversa con la aparición de EB y su progresión a ADCE (74) (75). Estas afirmaciones confirman que disponer de una dieta rica en nutrientes, con propiedades antioxidantes (76) (77) (78) y fibra se relaciona con una menor incidencia en problemas carcinogénicos (79) (80) (81) (82) (83). Por lo tanto, sería aconsejable recomendar a los pacientes incrementar el consumo de frutas, verduras y fibra a la par que reducir el consumo de carne roja y alimentos procesados.

Obesidad:

La obesidad predispone al desarrollo de ERGE y, por tanto, a las complicaciones derivadas del reflujo crónico como la esofagitis erosiva, EB y ADCE (84) y está definida por el Índice de Masa Corporal (IMC) que debe ser ≥ 30 kg/m². No obstante, parte de la asociación entre la obesidad y la presencia de lesiones en la mucosa esofágica es independiente de la presencia de ERGE, sugiriendo que la obesidad es un factor de riesgo independiente para EB y ADCE (85)(86). De hecho, se ha observado que las personas con IMC de 30,0 a 34,9 kg/m² tienen 2 veces más riesgo de padecer ADCE, aumentando este riesgo a más del doble si el IMC es de 40,0 kg/m² (87). El riesgo de ADCE también se ha reportado si la obesidad se inicia a una edad temprana, con independencia del IMC cuando sea adulto (88). Algunos estudios (60) (84) (89) (87) (90) apuntan que es la distribución de la obesidad, medida como perímetro de la cintura (60) o como tejido adiposo visceral (91), un factor de riesgo, tanto para EB, como ADCE, más que el IMC en sí mismo.

Tabaco:

El tabaco presenta una conocida asociación con la patología neoplásica del esófago, tanto para el carcinoma escamoso de esófago, como para para el ADCE (92). Dado que el EB se considera una condición premaligna que predispone a ADCE, parece lógico plantearse si el tabaco es un factor de riesgo para EB. Actualmente se discute si el tabaquismo es un factor de riesgo para EB o si predispone a la transformación carcinogénica una vez el EB está establecido, lo que sí es evidente es que el riesgo de ADCE es 2 veces mayor entre los pacientes que alguna vez fumaron, en comparación con los que no han consumido tabaco (93), aumentando este riesgo con la exposición acumulativa al tabaco (92) (93). El hecho de que el tabaco sea un factor de riesgo modificable, nos brinda la oportunidad de incluir medidas enfocadas al abandono de esta adicción en los pacientes fumadores, especialmente si existen otros factores de riesgo implicados.

Alcohol:

La asociación entre el alcohol y el EB es controvertida, presentando resultados variables en los estudios. Algunos exponen una relación directa (55) (94), mientras que otros indican una asociación inversa (95) (96), considerando incluso el alcohol y el vino, en particular, como un antioxidante que puede ejercer un efecto protector (97).

Uso de fármacos (Antiácidos, Antiinflamatorios no esteroideos y Estatinas):

El uso de algunos fármacos ha mostrado evidencia de tener un menor riesgo de padecer neoplasia esofágica. Particularmente los estudios se han centrado en los inhibidores de la bomba de protones (IBPs), antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y las estatinas.

Los IBPs se prescriben de forma habitual para reducir el reflujo ácido, clave en la etiopatogenia del EB y su uso en estos pacientes ha mostrado un riesgo menor de progresión a ADCE (98). Dado su buen perfil de seguridad y bajo riesgo de complicaciones graves derivadas de su consumo crónico, cabe plantearse su uso teniendo en cuenta el potencial beneficio en cuanto a prevención de ADCE. De hecho, la guía de práctica clínica de la ACG recomienda su administración una vez al día, restringiendo la dosis doble cuando sea necesario para un control sintomático; sin embargo, la BSG es más restrictiva y solo recomienda su uso para control sintomático (21) (24). Cabe destacar el hecho de que no se ha reportado este efecto protector frente a ADCE en otros antiácidos, como los antagonistas del receptor 2 de la histamina (anti-H2) (99).

El papel de la aspirina en la quimioprevención ha sido estudiado en ensayos clínicos en relación a otras enfermedades neoplásicas, como el CCR (100), y se ha documentado en estudios una reducción en el riesgo de ADCE entre los pacientes con EB que tomaban aspirina, u otros AINEs (101) (102). Sin embargo estos fármacos, a diferencia de los IBPs, pueden tener efectos secundarios derivados de su uso que incluyen complicaciones hemorrágicas graves, por lo que las actuales guías clínicas, como la procedente de BSG, ACG y AGA no aconsejan su uso rutinario con una finalidad puramente preventiva de ADCE (21) (24) (22). También existen datos que sugieren que los AINEs (particularmente aspirina e inhibidores de la COX) y las estatinas reducen el riesgo de malignidad del EB, aumentando el efecto protector con el uso combinado de ambos fármacos (103). Adicionalmente se ha reportado una relación dosis-respuesta de las estatinas y la reducción del riesgo de ADCE (104).

Estas recomendaciones de las guías clínicas sobre el uso de aspirina, podrían modificarse tras los resultados obtenidos en el estudio AspECT (105), que fue el primer ensayo aleatorizado para evaluar la quimioprevención con IBP y aspirina en pacientes con EB. Los resultados del ensayo concluyeron que los efectos de las dos terapias fueron aditivos, ya que el grupo que tomó conjuntamente IBP con aspirina en dosis altas tuvo el mayor beneficio.

1.1.5.3. FACTORES DE RIESGO GASTROINTESTINALES

Síntomas de RGE:

La frecuencia y la duración de los síntomas de pirosis y regurgitación están asociados de forma independiente con un mayor riesgo de ADCE. Se ha reportado que individuos con síntomas semanales y diarios tenían 5 y 8 veces más riesgo de ADCE que los pacientes con síntomas infrecuentes o asintomáticos. Además, la duración de la sintomatología también se asoció con un aumento del riesgo de ADCE de 3 a 6 veces para duraciones de síntomas de 10 a más de 20 años respectivamente (106).

Grado de displasia:

La gravedad de EB se califica según la presencia y el grado de displasia detectados mediante el análisis histopatológico. El riesgo de ADCE anual es bajo en los pacientes con EB negativo para displasia (se estima en 0,33%) y aumenta conforme lo hace el grado de displasia, siendo del 0,54% en la DBG y 7% en DAG (24).

Longitud del EB:

La longitud del segmento metaplásico muestra estabilidad desde el diagnóstico, puesto que resulta infrecuente que el tamaño aumente de forma significativa con el tiempo, incluso si no hay un adecuado tratamiento de la sintomatología de RGE (107) (25) (108). Numerosos estudios (39) (109) (110) (111) confirman que un mayor tamaño del EB implica un mayor riesgo de ADCE. El estudio llevado a cabo por Anaparthy et al. (112) observó un aumento de riesgo de DAG - ADCE del 28% con cada cm de aumento en la longitud del EB. Del mismo modo, una de las mayores series publicadas (con más de 4.000 pacientes) observó que la tasa de incidencia anual de ADCE fue significativamente menor en los pacientes con EB de segmento corto (0,06 %) en comparación con los pacientes diagnosticados de EB de segmento largo (0,31%) (113). Los resultados de los estudios resaltan la importancia de estratificación según la longitud del segmento metaplásico y la importancia de reflejar esta información en los informes endoscópicos.

Nodularidad:

Algunos estudios indicaron que la presencia de lesiones mucosas endoscópicamente visibles sobre EB con DAG, incluyendo lesiones nodulares y ulcerosas, se asociaban a un mayor riesgo de ADCE e incluso, se había postulado que la presencia de esta nodularidad representaba en sí misma la presencia de DAG o CIM, aunque este hecho no es siempre cierto (114) (115). A este respecto un estudio de la Clínica Mayo con una de las cohortes más largas de pacientes con EB sin displasia (318 pacientes) y DBG (301 pacientes) identificó la presencia de nodularidad como un factor independiente predictor de progresión a malignidad. Este trabajo resaltó que no sólo las lesiones mucosas visibles están presentes en EB con DAG, sino también en EB sin displasia y con DBG (111).

Presencia de hernia de hiato:

La mayoría de los pacientes con EB tienen una hernia de hiato por deslizamiento (HHD) asociada, de mayor o menor tamaño. Se ha observado que estas son de mayor longitud en los pacientes con esofagitis que en los controles (116). Las condiciones de la HHD contribuyen al desarrollo de EB y están asociadas con un riesgo de progresión a ADC, probablemente debido a una mayor exposición esofágica al contenido gástrico (117) (118).

Infección por *Helicobacter pylori*:

El *Helicobacter pylori* (HP) es una bacteria gramnegativa muy extendida que afecta a la mitad de la población mundial y es una causa conocida de cáncer gástrico. Su tratamiento conduce a una considerable disminución del riesgo neoplásico. Por el contrario, se ha observado que la presencia de una infección gástrica por HP se asocia con menor riesgo de padecer EB y ADCE en adultos (119) (120). La mayor seroprevalencia de infección por HP entre la población

afroamericana y mexicoamericana frente a la caucásica no hispana podría contribuir a explicar las diferencias observadas en el diagnóstico de EB entre los distintos grupos étnicos (121).

Se cree que la infección gástrica por HP conduce a la inflamación y atrofia de la mucosa gástrica, lo que conlleva a una menor producción de ácido gástrico y, por lo tanto, una menor prevalencia de ERGE. Por lo que el efecto protector de la bacteria, muy probablemente, esté mediada por una disminución de la ERGE en pacientes infectados, ya que este efecto desaparece en pacientes con síntomas de RGE (119). No obstante, en un gran estudio de cohortes basado en la población sueca, con 81.919 pacientes, no se evidenció un aumento de riesgo para el desarrollo de EB o ADCE después de recibir tratamiento erradicador para HP durante el seguimiento (mayor a 3 años) (122).

Dado el poder carcinógeno demostrado de la infección por HP en la mucosa gástrica y el dudoso efecto protector en el desarrollo de EB y ADCE, no está justificado descartar el inicio de tratamiento erradicador cuando la infección por esta bacteria sea detectada.

1.1.5.4. PRESENCIA DE VARIOS FACTORES DE RIESGO

En una relevante revisión sistemática y metaanálisis (123) se estudió la prevalencia del EB en población general (bajo riesgo) y en población con factores de riesgo identificables. Entre los factores de riesgos estudiados incluyeron síntomas de RGE, género masculino, edad > 50 años, obesidad (definida como IMC > 35 kg/m²) e historia familiar de EB o ADCE. Los resultados encontrados demostraron una prevalencia baja (0,8%) de EB en la población de bajo riesgo, pero una gran variabilidad en función del número de factores de riesgo presentes, observando que el riesgo de EB se incrementaba 1,2% por cada factor de riesgo adicional. Las guías actuales de práctica clínica (22) (21) (124) (24) (26) (125) coinciden en que no se debe hacer cribado de EB a toda la población y recomiendan limitarlo a pacientes con factores de riesgo como: género masculino, sintomatología de RGE crónica, edad > 50 años, etnia caucásica, obesidad, tabaquismo y AF de EB o ADCE (50) (Tabla 1).

Tabla 1. Recomendaciones de vigilancia endoscópica según las diferentes guías de práctica clínica de las principales sociedades científicas

Guías de práctica clínica según las distintas sociedades científicas	**Indicaciones de cribado endoscópico de EB según los factores de riesgo**
AGA (2011) (22)	Presencia de múltiples factores de riesgo: edad mayo o igual a 50 años, sexo masculino, raza blanca, sintomatología de ERGE crónica, presencia de HHD, obesidad.
BSG (2014) (21)	Sintomatología de reflujo crónica y la presencia de al menos 3 factores de riesgo (≥50 años, raza blanca, sexo masculino, obesidad) o AF de EB o ADCE en familiar de primer grado.
Benign Barrett's and Cancer Taskforce (BOB CAT) (2015) (124)	Varones > 60 años con sintomatología de ERGE de larga duración (≥10 años)
ACG (2016) (24)	Varones con ERGE crónica (> 5 años) y / o síntomas frecuentes de ERGE (semanales o más) junto con la presencia de ≥ 2 factores de riesgo. Factores de riesgo: edad > 50 años, raza caucásica, presencia de obesidad central (circunferencia de la cintura > 102 cm o relación cintura-cadera > 0,9), consumo actual o pasado de tabaco y AF de EB o ADCE (en un pariente de primer grado)

Guías de práctica clínica según las distintas sociedades científicas	Indicaciones de cribado endoscópico de EB según los factores de riesgo
European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) (2017) (26)	Síntomas de ERGE crónica (> 5 años) y múltiples factores de riesgo: edad ≥ 50 años, raza blanca, sexo masculino, obesidad, antecedente familiar de primer grado con EB o ADCE.
American Society of Gastrointestinal Endoscopy Guidelines (ASGE) (2019) (125)	Individuos con AF de EB o ADCE (alto riesgo) o pacientes con ERGE + otro factor de riesgo (riesgo moderado). Factores de riesgo: edad >50 años, género masculino, obesidad o antecedentes de tabaquismo.

1.1.6. ETIOPATOGENIA

El EB es más prevalente en adultos que en niños, pero su desarrollo a edades tempranas ha servido de base para proponer una teoría congénita de la enfermedad por algunos autores (126).

La teoría congénita se fundamenta en los estudios embriológicos sobre la formación y desarrollo esofágicos. Durante la organogénesis la formación del esófago y de la tráquea es común. Ambos están tapizados por epitelio columnar ciliado. La diferenciación entre el sistema respiratorio y gastrointestinal superior se inicia en la 4ª semana y proviene de la bifurcación de un divertículo ventral del intestino anterior, que dará origen en su porción ventral a la tráquea y en su porción dorsal al esófago. Durante la 17ª semana del desarrollo fetal el esófago originalmente tapizado por epitelio columnar ciliado comienza a ser sustituido por epitelio escamoso hasta el nacimiento. Este proceso se inicia en el tercio medio esofágico y se distribuye en sentido proximal y distal (127), siendo la parte proximal la última en reepitalizarse con células escamosas. Por ello, se pueden observar islas de epitelio columnar en esta localización, pero esta mucosa ectópica no es considerada EB (128).

La metaplasia se define como el proceso en el que un tipo de célula adulta reemplaza a otra como resultado de una lesión tisular crónica. Se ha observado en estudios experimentales el desarrollo de MI a partir de células madre pluripotenciales de la médula ósea que asientan en el tejido sometido a reflujo (129). Además, otras investigaciones en modelos animales han sugerido que la MI podría resultar de la migración ascendente de las células embrionarias cardiales (130) o de la expansión proximal de células embrionarias residuales que residen en la UEG (131), sin quedar claro su papel en la patogenia del EB en humanos.

Hoy día se conoce que el EB es una anomalía adquirida cuyo factor patogénico más importante es el RGE intenso y prolongado. Por otra parte muchos pacientes con clínica de RGE crónico no desarrollan EB y, paralelamente, otros son diagnosticados de EB sin haber reportado sintomatología con anterioridad (25). Esto implica que, además del RGE, debe haber otros factores, como la predisposición genética, factores ambientales y factores gastrointestinales implicados. Un factor que ha demostrado estar claramente relacionado con el EB y el ADCE es la presencia de reflujo biliopancreático (132) (133) (130). La introducción de la espectrofotometría intraesofágica (Bilitec 2000) como técnica que detecta bilirrubina en el material refluido al esófago, confirma que la presencia de reflujo biliopancreático en el esófago (134) puede aumentar el potencial lesivo del ácido refluido, actuando de forma sinérgica y facilitando el cambio metaplásico (130).

1.1.7. CLINICA

El EB por sí mismo no produce síntomas. Sin embargo, muchos pacientes acuden a su especialista por síntomas provocados por el RGE o derivados de sus complicaciones. Los síntomas principales de la ERGE son la pirosis

retroesternal y la regurgitación ácida y su presencia no permite distinguir qué pacientes han desarrollado un EB (135). Por otra parte, hay pacientes que presentan síntomas atípicos, como el dolor torácico de origen no cardiológico y síntomas extraesofágicos, como disfonía por laringitis, asma, tos crónica y neumonía, como consecuencia de microaspiraciones del material refluido (31).

Puede existir clínica derivada de complicaciones de la ERGE, como esofagitis péptica que puede asociar úlceras esofágicas de forma concomitante. Estas ulceraciones mucosas pueden producir hemorragia digestiva, bien como sangrado visible en forma de hematemesis o melenas, o como anemia secundaria a pérdidas crónicas en escasa cuantía (31). Si el paciente desarrolla una estenosis benigna (de carácter péptica) o maligna (de carácter tumoral), puede manifestarse con disfagia lógica y/o impactación alimentaria. La disfagia asociada a patología tumoral suele ser rápidamente progresiva y asociar otros síntomas como astenia y pérdida de peso (136).

1.1.8. DIAGNÓSTICO

1.1.8.1. Endoscópico

La endoscopia sigue siendo el "gold standard" para diagnosticar el EB y permite la toma de biopsias necesarias para la confirmación histológica de esta patología. Durante la realización de esta técnica es necesario reconocer tres puntos de referencia: la UEG, la impronta diafragmática y la unión escamo-columnar o línea Z. De manera que la UEG señala el final del esófago y el inicio del estómago, identificándose como límite proximal de los pliegues gástricos. Para una completa exploración de esta localización se recomienda incorporar la maniobra de retroflexión endoscópica (24). Por otro lado, la impronta diafragmática es el punto en el que el pilar diafragmático contrae el esófago, siendo de vital importancia reconocerlo para indicar la presencia de una HHD. Por último, la unión escamoso-columnar delimita la transición entre el epitelio escamoso estratificado y el epitelio columnar del estómago.

En el esófago normal la UEG y la unión escamoso-columnar coinciden. Sin embargo, cuando la unión escamoso columnar se encuentra ≥ 1 cm por encima de la UEG, es sugestivo de la presencia de EB. Los segmentos de epitelio columnar que ascienden a nivel esofágico menos de 1 cm no son considerados EB, debido a la variabilidad entre los endoscopistas para medirlo de manera fiable (24) (26) (21). Visualmente el epitelio escamoso presenta un color rosado más pálido y brillante que contrasta con el aspecto macroscópico del epitelio columnar, que adopta una apariencia asalmonada, más rojiza debido a la presencia de una mayor trama vascular. Este epitelio columnar puede extenderse por encima de los pliegues gástricos de una manera focal adoptando una morfología de una o varias "lengüetas" o en forma circunferencial. Cuando un área de la mucosa de EB está rodeada de mucosa escamosa, se conoce comúnmente como "islote". Durante la exploración endoscópica del EB se debe respetar el tiempo necesario para optimizar la detección de lesiones, estando estimado en 1 min/cm de EB como mínimo (137).

La clasificación para el EB más extendida a nivel endoscópico, como hemos expuesto anteriormente, es la de Praga. En ésta, cada segmento metaplásico presente en el esófago se describe como su extensión de morfología circunferencial (C) y la máxima extensión longitudinal (M), no considerándose la presencia de islotes de EB (32) (33).

Aparte del EB la técnica endoscópica permite identificar lesiones derivadas de la ERGE. En función de la presencia o ausencia de lesiones, se diferencia entre ERGE erosiva y no erosiva respectivamente, utilizándose la clasificación de Los Ángeles en el caso de esofagitis péptica (Tabla 2). Esta clasificación establece 4 grados en función de la extensión de las lesiones erosivas, pero no considera otras manifestaciones de la ERGE como úlceras, estenosis o EB. La guía de la ESGE y la ACG especifican evitar la toma de biopsias procedente de áreas de esofagitis erosiva (26) (24).

Tabla 2. Clasificación de la esofagitis péptica según Los Ángeles (138)

Clasificación de Los Ángeles	
Grado A	Una (o más) lesiones de la mucosa menor o igual a 5 mm de longitud, que no se extienden entre la parte superior de dos pliegues de la mucosa.
Grado B	Una (o más) lesiones de la mucosa de longitud mayor a 5 mm, que no se extienden entre la parte superior de dos pliegues de la mucosa.
Grado C	Una (o más) lesiones de la mucosa que se extienden más allá de la parte superior de dos pliegues de la mucosa, pero que afectan menos del 75% de la circunferencia del esófago.
Grado D	Una (o más) lesiones de la mucosa, que afectan al menos un 75% de la circunferencia esofágica.

Para una exploración endoscópica óptima es recomendable el uso de endoscopios de alta resolución que nos permitan observar detalles de la mucosa esofágica mediante el uso de magnificación y cromoendoscopia. La cromoendoscopia tradicional es una técnica consistente en el uso de tinciones sobre la mucosa del esófago, para mejorar la evaluación del patrón de la superficie mucosa y permite el reconocimiento de cambios mínimos en la mucosa que pasarían desapercibidos con el endoscopio de luz blanca. En función del centro y su experiencia en el uso se utilizan unas tinciones u otras (azul de metileno, índigo carmín, ácido acético). Una ventaja de la cromoendoscopia tradicional es su bajo coste y la posibilidad de utilizarla con cualquier endoscopio. En el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca se utiliza el ácido acético diluido que desnaturaliza temporalmente las proteínas de la superficie, blanqueando todo el epitelio metaplásico en pocos segundos sin necesidad de pretratamiento con agentes mucolíticos. A los 2-3 min se produce un lavado precoz en las zonas displásicas adquiriendo un tono rojizo que permite su identificación (139) (Figura 6).

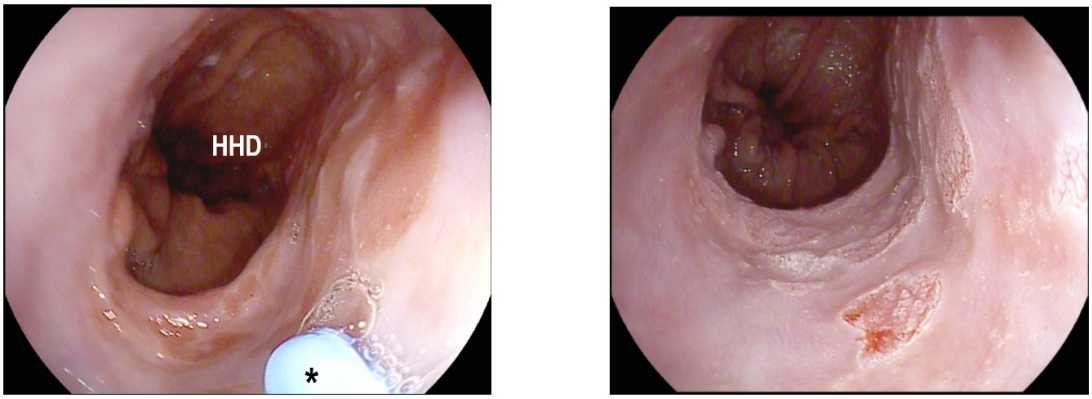


Figura 6. Imágenes endoscópicas de EB. En la primera imagen se observa EB con morfología en lengüetas e islotes (asalmonados) que contrasta con el epitelio escamoso (pálido) y la presencia de HHD. Podemos observar la punta del catéter difusor (*), por donde se va a instilar ácido acético diluido. En la segunda imagen endoscópica se observa el efecto de la cromoendoscopia por tinción sobre el segmento metaplásico. Fuente: Archivo de la autora.

Los endoscopios de alta resolución tienen capacidad para la realización de cromoendoscopia virtual (sin necesidad de realizar tinciones). La cromoendoscopia virtual es una imagen endoscópica capaz de mejorar la visualización de la red vascular submucosa superficial y la textura de la superficie mucosa para su adecuada caracterización. Los sistemas de cromoendoscopia virtual actuales son NBI (Narrow Band Imaging, Olympus®, Tokio, Japón), FICE (Fujinon Intelligent Color Enhancement, Fujinon®, Tokio, Japón) y el sistema iScan (Pentax®, Tokio, Japón). Todos estos tres sistemas están basados en la observación de que las longitudes de onda de luz estrechas seleccionadas maximizan la intensidad de la luz azul. Debido a que la luz azul es muy absorbida por la hemoglobina, consigue imágenes con aumento del contraste vascular y mejora en la topografía mucosa, en comparación con las imágenes endoscópicas de luz blanca estándar (140). Además, el uso de la magnificación permite el aumento de tamaño de la

superficie mucosa que en combinación con la cromoendoscopia virtual nos ayuda en la caracterización de la mucosa y detección de lesiones displásicas (141) (Figura 7).

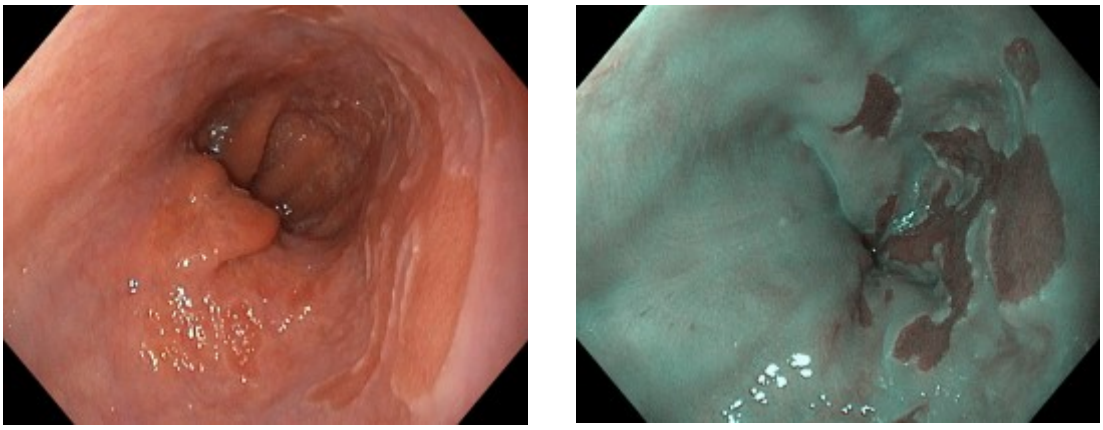


Figura 7. Imágenes endoscópicas de EB. En la primera imagen se observa EB con morfología en lengüetas e islotes (asalmonados) que contrasta con el epitelio escamoso (pálido). En la segunda imagen endoscópica se observa el efecto de la cromoendoscopia virtual con el sistema NBI de Olympus. Fuente: archivo de la autora.

Una vez se ha reconocido la lesión a nivel endoscópico se requiere la confirmación histológica para completar el diagnóstico (142) (143). Las guías de práctica clínica concuerdan de forma unánime en realizar la toma de biopsias según el protocolo de Seattle, consistente en la toma aleatoria de biopsias en los cuatro cuadrantes cada 2 cm junto con biopsias adicionales en caso de reconocer alguna anormalidad en la mucosa (nodularidad, cambios en el patrón vascular o mucoso, lesiones ulcerativas), que debe identificarse por separado (22) (21) (26) (24) (Figura 8). En pacientes con antecedente de displasia en anteriores procedimientos endoscópicos el protocolo de toma de biopsias aleatorias debe realizarse cada cm, debido al "patrón de mosaico" con el que se manifiesta displasia (24). Las biopsias dirigidas a anormalidades mucosas deben realizarse previamente a la toma de biopsias aleatorias y se recomienda empezar por el área más distal e ir avanzando proximalmente para minimizar el empeoramiento en la visualización debido al sangrado (21) (26). El protocolo de Seattle solo toma muestras de hasta el 5% del EB por lo que podrían perderse lesiones potencialmente tratables debido a un error de muestreo (144).

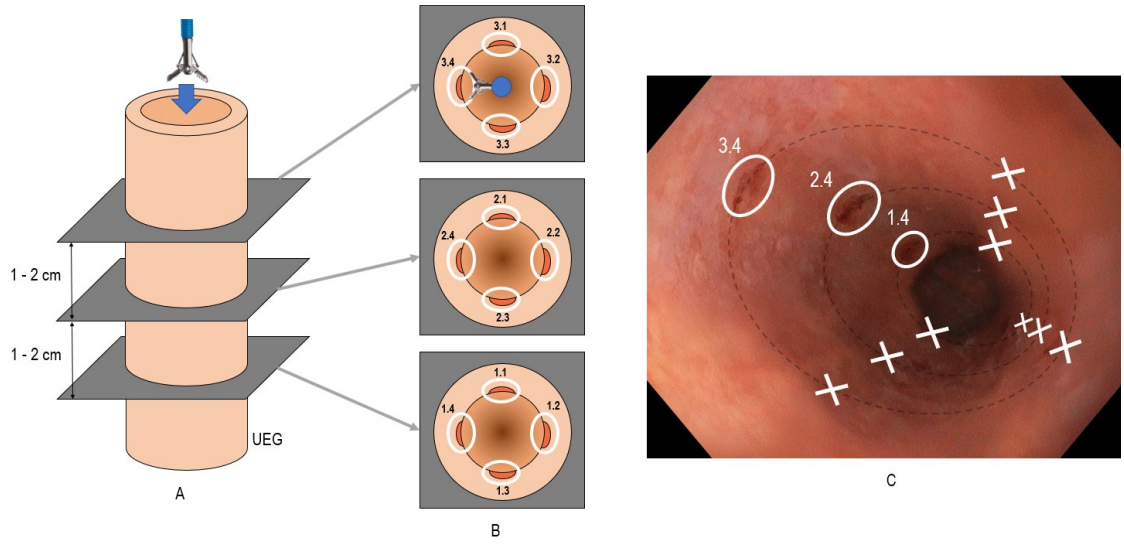


Figura 8. Representación esquematizada del protocolo de Seattle. A: Representación de esófago. Toma de biopsias según protocolo de Seattle, cada 1-2 cm, iniciando la toma desde esófago distal y avanzando proximalmente. B. Representación de secciones trasversales por niveles. Se puede observar la localización habitual de la toma de biopsias aleatorias en los cuatro cuadrantes coincidiendo con las agujas del reloj a las 12h, 3h, 6h y 9h. C. Imagen endoscópica del protocolo de Seattle. Fuente: A y B creado por la autora y C archivo de la propia autora.

Las lesiones superficiales de la mucosa esofágica, al igual que las lesiones colónicas, se dividen en 3 grupos según su morfología: elevadas (0-I), planas (0-II) o deprimidas (0-III) según la clasificación de Paris (145), siendo importante reflejar esta información en los informes endoscópicos (21) (26) (Tabla 3).

Tabla 3. Resumen de las principales clasificaciones endoscópicas.

Principales clasificaciones endoscópicas	
Características endoscópicas de EB	Clasificación de Praga
Esofagitis péptica	Clasificación de Los Ángeles
Clasificación de lesiones superficiales	Clasificación de París
Método de toma de biopsias	Protocolo de Seattle

1.1.8.2. Histológico

El esófago normalmente está revestido por mucosa escamosa, la cual contiene tres componentes: epitelio escamoso, lámina propia y una gruesa *muscularis mucosae*. El epitelio escamoso es estratificado y no queratinizante y el esófago normal suele contener glándulas submucosas dispersas y sus conductos con revestimiento escamoso asociados. El EB es el resultado de la conversión del epitelio escamoso normal del esófago al epitelio columnar (Figura 9).

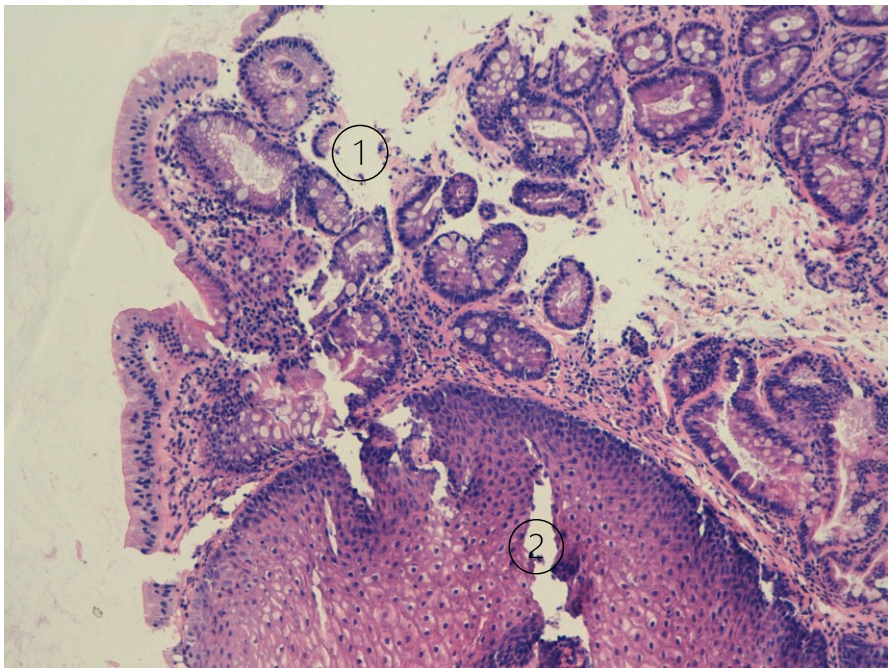


Figura 9. 1. Epitelio columnar con MI. 2. Epitelio escamoso. Tinción hematoxilina-eosina. Fuente: cortesía del Dr. E. Ortiz, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

En cuanto a la definición actual de EB y los criterios histológicos que lo definen, continúa el desacuerdo entre las diferentes sociedades científicas. El ACG requiere biopsias del segmento metaplásico que confirmen la presencia de MI con células caliciformes (también llamada MI especializada), como una condición *sine qua non* para el diagnóstico de EB (24). Esto contrasta con la definición aceptada en Japón y Reino Unido en la que se acepta el diagnóstico de EB ante la presencia de metaplasia columnar visible con confirmación por biopsia (sea o no MI) (21). El consenso internacional BOB CAT lo definió como la presencia de epitelio columnar, pero estipula que debe indicarse la presencia de MI por encima de la UEG (124). Esta definición aproxima las opiniones divergentes, desde las más restrictivas (solo permiten la presencia de MI) a las más permisivas (engloban toda metaplasia columnar, ya sea gástrica o intestinal) y enfatiza la importancia de distinguir el EB de la HHD, en muchas ocasiones convivientes (Tabla 4).

Tabla 4. Definición de EB según las principales guías de práctica clínica

Guías de práctica clínica según las distintas sociedades científicas	Criterio diagnóstico
AGA (2011) (22)	MI de cualquier extensión
ASGE Guidelines (2012) (146)	MI sin especificar extensión.
BSG (2014) (21)	Epitelio columnar con una longitud ≥ 1 cm.
BOB CAT (2015) (124)	Epitelio columnar, pero el patólogo debe indicar si hay MI por encima de la UEG.
ACG (2016) (24)	MI con una longitud ≥ 1 cm.
ESGE Position Statement (2017) (26)	MI con una longitud ≥ 1 cm.

Parece que el principal punto de desacuerdo sobre la definición de EB es si ésta se basa en criterios histológicos (una metaplasia columnar con independencia de su importancia clínica) o en criterios clínicos (mucosa metaplásica intestinal que confiere predisposición al ADCE) (147) (148).

La MI puede clasificarse como completa (morfológicamente y bioquímicamente parecido al epitelio del intestino delgado, con la presencia de células caliciformes o "globet cells", células absortivas y células de Paneth) o como incompleta (con características de mucosa intestinal y gástrica, generalmente carente de células absortivas y células de Paneth). La MI que caracteriza al EB es típicamente incompleta y más propensa a malignización, aunque esta clasificación rara vez se informa en la práctica clínica habitual (149). Morfológicamente las células caliciformes se pueden identificar por su gran tamaño y vacuola citoplasmática llena de mucina. Estas vacuolas comprimen el núcleo y los bordes de células adyacentes, adoptando una forma de cáliz que da origen a su nombre (150) (Figura 10). Las células caliciformes pueden confundirse con las células seudocaliciformes (típicas del epitelio foveolar). Para diferenciarlas se puede utilizar la tinción de azul alcián (pH 2,5), tiñéndose de azul la mucina ácida de las verdaderas células caliciformes, a diferencia de la mucina neutra de las células seudocaliciformes (151).

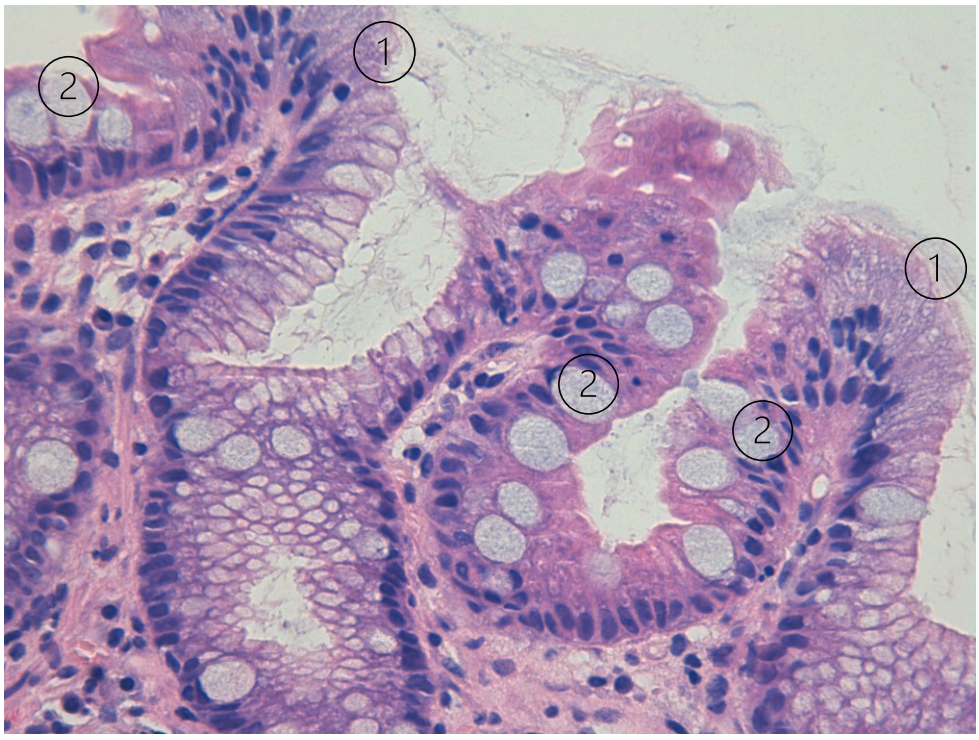


Figura 10. 1. Epitelio foveolar gástrico. 2. Células caliciformes donde se puede observar la vacuola citoplasmática llena de mucina. Tinción hematoxilina-eosina. Fuente: cortesía del Dr. Eduardo Ortiz, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Para poder hacer una correcta interpretación de las biopsias esofágicas el patólogo debe conocer la localización de las mismas y así discernir entre la MI cardial del verdadero EB. El diagnóstico de verdadero EB se realizaría si la presencia de células caliciformes se obtiene de biopsias obtenidas de mucosa columnar en el esófago distal, al menos 1 cm por encima de la parte superior de los pliegues gástricos. Sin embargo, si esta biopsia muestra mucosa de tipo gástrico con células caliciformes y la ubicación de la toma de muestras ha sido obtenida del cardias, estaríamos ante una MI cardial y no ante un verdadero EB (143). Las células caliciformes pueden desarrollarse en ambos lugares y, cuando están presentes, son histológica e histoquímicamente idénticas independientemente de su lugar de aparición (152) (153). La distinción entre estas dos condiciones es importante debido a la escasa progresión a displasia descrita en la literatura científica de la MI cardial (154) (155) (28). Por ello, no está recomendada la toma de biopsias de rutina sobre la línea Z o unión escamocolumnar (18) (156) (157) ni el seguimiento de pacientes con MI cardial o línea Z irregular, independientemente de la presencia de MI (26) (21).

Cuando evaluamos la histología del EB, debemos prestar atención tanto al epitelio de la superficie, como al epitelio de la cripta (149)(149)(149)(149)(149)(149)(149)(149)(149)(151), examinando cuatro características claves que permiten clasificar el grado de displasia del EB: la maduración de superficie, la arquitectura glandular, los rasgos citológicos y la presencia de inflamación, erosiones y úlceras (149).

La maduración superficial es típica en el EB sin displasia. Las células muestran un incremento progresivo en la adquisición de mucina citoplasmática a medida que nos aproximamos a la superficie epitelial. Esta característica junto con la preservación del índice Núcleo/Citoplasma (N/C) y la disminución en el grado de estratificación nuclear en la superficie del epitelio representan las características distintivas de la maduración superficial (149). En general, el pleomorfismo nuclear, la pérdida de la polaridad celular y un marcado incremento del cociente N/C son marcadores de displasia. Independientemente del grado de displasia, estos cambios suelen afectar tanto a la cripta como al epitelio superficial (148).

La clasificación de Viena se desarrolló para reducir las discrepancias en la interpretación de la displasia entre los patólogos, alcanzando un consenso en la nomenclatura (158) estableciéndose cuatro categorías principales: negativo para displasia, indefinido para displasia, DBG y DAG (159) (160) (161), las cuales se describen a continuación:

- Negativo para displasia: caracterizado por la presencia de maduración de superficie, una arquitectura preservada con glándulas redondas, uniformemente espaciadas y con una amplia lamina propia interpuesta, pudiendo encontrar leve atipia citológica intrínseca con membranas nucleares lisas y mitosis restringida al compartimento basal. Es común encontrar cambios regenerativos (159) (160) (161).

- Indefinido para displasia: en este caso no es posible discernir si los cambios en la arquitectura glandular y citológicos observados corresponden a cambios displásicos o reactivos a la inflamación subyacente (159) (160) (161) (Figura 11).

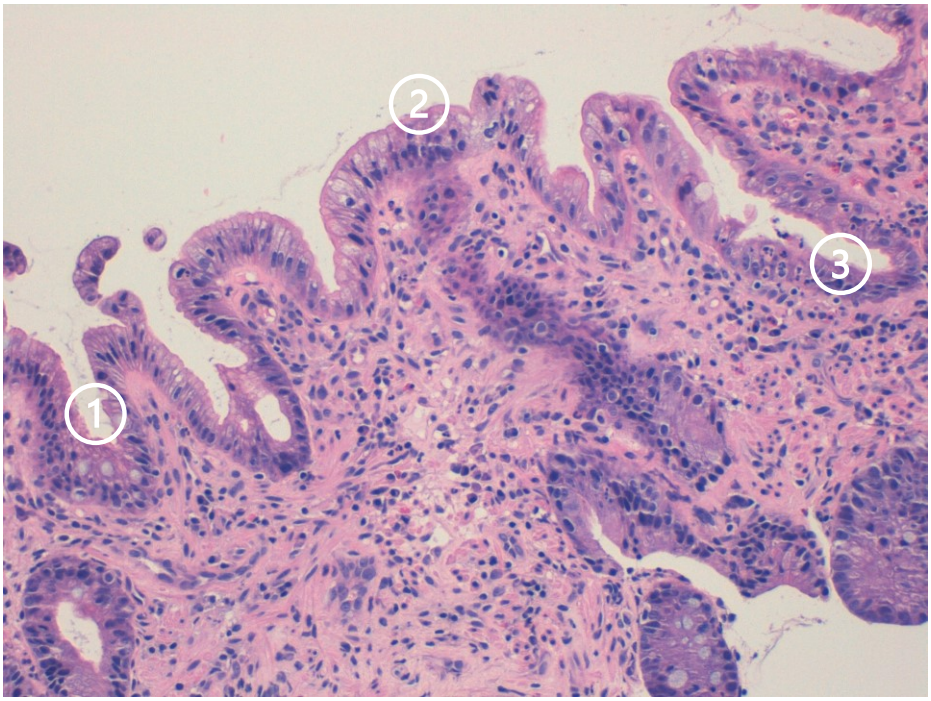


Figura 11. Histología que muestra EB con displasia indefinida. Tinción hematoxilina-eosina. 1. Mucosa columnar con focal MI. 2. Epitelio focalmente pseudoestratificado, con núcleos hipercromáticos. 3. Asociado a focos de inflamación aguda (neutrófilos). Fuente: cortesía del Dr. Eduardo Ortiz, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

- Displasia de bajo grado: caracterizada por ausencia de maduración superficial con una arquitectura glandular relativamente conservada o con leve alteración. Citológicamente destaca hipercromatismo y alargamiento nuclear, estratificación nuclear limitada a la mitad basal del epitelio o la cripta, mayor número de mitosis, incremento de la relación N/C, pero con mantenimiento de la polaridad nuclear (situados en el polo basal de las células) (159) (160) (161) (Figura 12).

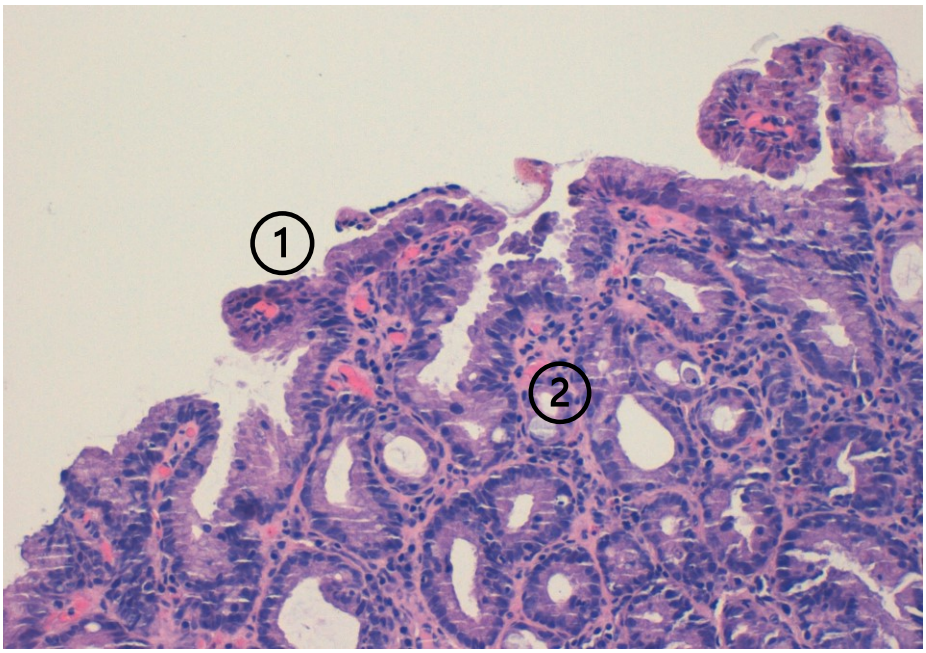


Figura 12. Histología que muestra EB con DBG. Tinción con hematoxilina-eosina. 1. Mucosa columnar con epitelio pseudoestratificado, donde se observan núcleos hipercromáticos. 2. Se pueden apreciar algunas células caliciformes aisladas. Fuente: cortesía del Dr. Eduardo Ortiz, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

- Displasia de alto grado: Caracterizada por ausencia de maduración superficial con una arquitectura glandular alterada (criptas desorganizadas, proliferativas y ramificadas con prolongaciones vegetantes o cribiformes intraluminales con poca o ninguna lámina propia interpuesta). Citológicamente se caracteriza por un aumento de la relación N/C y pérdida de polaridad nuclear, situándose en el polo apical de las células. Aparecen pleomorfismo nuclear marcado, defectos nucleares y estratificación que ocupa todo el espesor del epitelio. Hay un mayor número de figuras de mitosis, siendo algunas de ellas atípicas (159) (160) (161) (Figura 13).

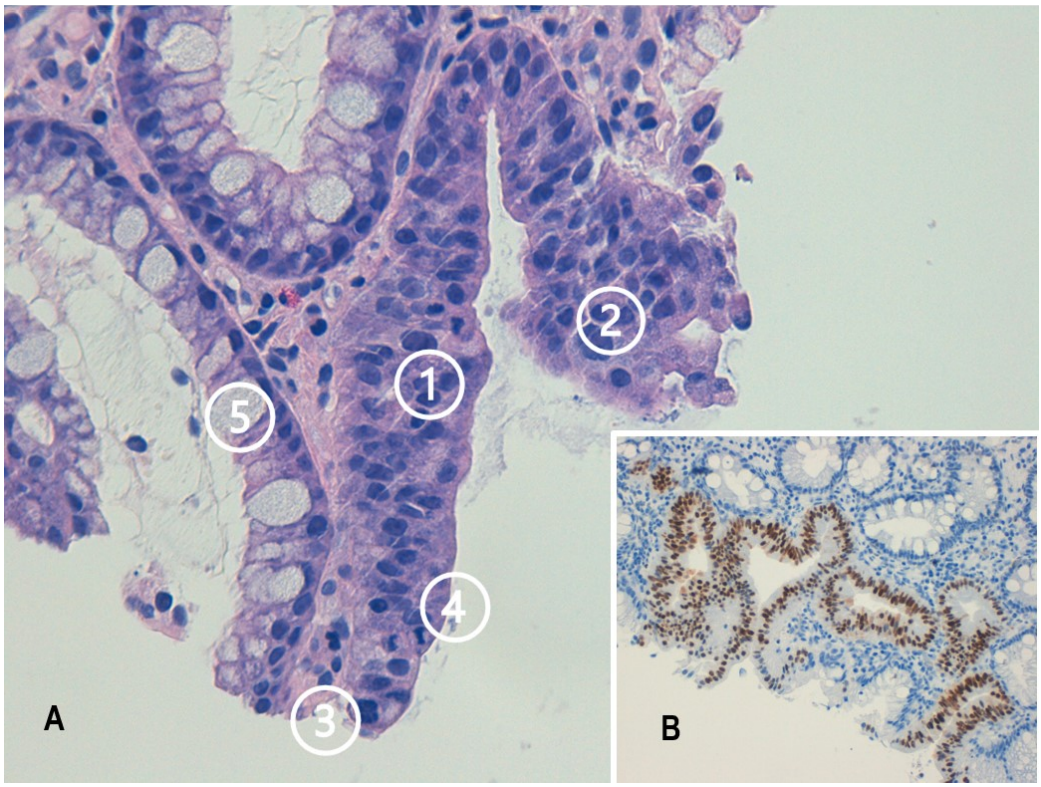


Figura 13. Histología que muestra EB con DAG. A. Imagen con tinción de hematoxilina-eosina. Se observan núcleos estratificados (1), con núcleos grandes, hipercromáticos e irregulares (2), con pérdida de la polaridad nuclear (3) y figuras de mitosis altas (4). Se sigue observando células caliciformes (5). B. Sobreexpresión de p53. Fuente: cortesía del Dr. Eduardo Ortiz, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

La identificación de los cambios displásicos implica riesgo de progresión maligna, pero tiene gran variabilidad tanto intraobservador, como interobservador, por lo que es recomendable confirmar estos hallazgos por más de un patólogo (162) (163). Por ello, los pacientes con EB y algún grado de displasia requieren confirmación histológica por un patólogo experto, para obtener una estratificación del riesgo adecuada. Por ejemplo, en un estudio llevado a cabo por Duits et al. en el que se incluyeron 293 pacientes catalogados como DBG, sólo el 27% fueron confirmados por patólogos expertos tras la revisión histológica (164). La adición de biomarcadores como la inmunotinción p53 en el análisis histopatológico puede mejorar la reproducibilidad diagnóstica de displasia en el EB (159). El TP53 es un gen supresor de tumores que previene mutaciones genómicas y codifica una proteína de 53 kDa (proteína p53). Dicho gen regula importantes funciones celulares como la progresión del ciclo celular, la senescencia, diferenciación y apoptosis. En células normales el nivel de proteína p53 salvaje es bajo, pero cuando se produce un daño en el ADN, se produce una sobreexpresión de la p53 para la detención del ciclo celular y la reparación del ADN. Si el daño no es reparable, la p53 induce la apoptosis (159). Cuando se produce una mutación del gen TP53, la proteína codificada presenta un inmunofenotipo de p53 anormal, que puede ser debido a sobreexpresión o pérdida de expresión ("null expression") (165), siendo incapaz de ejercer su función y predisponiendo a la progresión neoplásica. Dicha mutación resulta altamente prevalente en el ADCE y DAG, pero infrecuente en EB sin displasia (166). En algunas sociedades

científicas la inmunotinción p53 es considerada como un complemento al diagnóstico clínico y recomiendan su uso de forma rutinaria como en la BSG (21) (Figura 13 B).

Aunque la ausencia de maduración superficial es un rasgo distintivo de displasia, existe un concepto emergente denominado "displasia de las criptas basales", donde la displasia se limita a la base de las criptas, pero la maduración superficial está presente. Citológicamente la displasia limitada a las criptas basales se caracteriza por un aumento de la relación N/C, la presencia de pleomorfismo nuclear, hipercromatismo, depleción de mucina y aumento del número de mitosis (149). El estudio de Lomo et al. indicó una asociación con displasia y/o ADC en otras localizaciones del esófago en 13 de 15 pacientes (87%) con displasia de las criptas basales, en comparación con 112 de 191 (59%) con EB sin displasia de las criptas basales. Este trabajo proporciona evidencia de que la displasia comienza en las bases de la cripta y progresa con el tiempo para involucrar a toda la longitud de las criptas y la superficie del epitelio (167) (Figura 14).

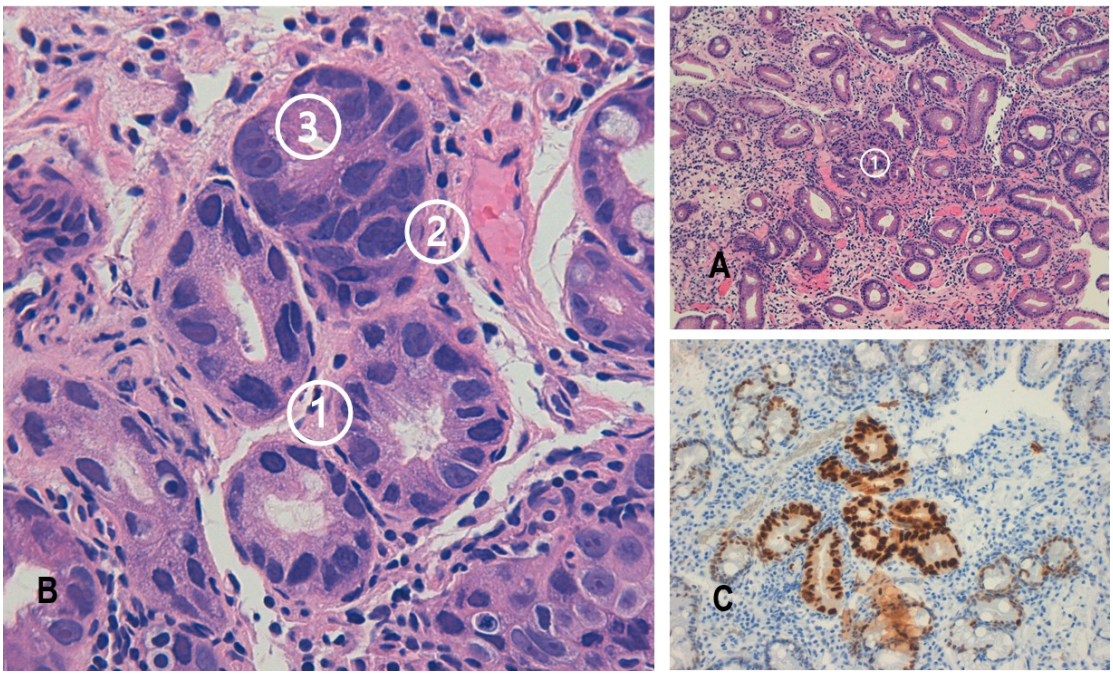


Figura 14. Histología que muestra EB con displasia de las criptas basales. A. Observamos grupo de glándulas de pequeño tamaño en el centro de la imagen (1), de características displásicas y alejadas del epitelio de superficie. B. A mayor aumento podemos apreciar glándulas agrupadas (1), revestidas por células de núcleos grandes irregulares, hipercromáticos, pseudoestratificados (2) y con presencia de un llamativo nucleolo (3). C. Intensa inmunotinción con sobreexpresión para p53. En este contexto la inmunopositividad para p53 confinada a las criptas junto con la atipia nuclear apoya el diagnóstico. Fuente: cortesía del Dr. Eduardo Ortiz, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

El ADC sobre EB se desarrolla a través de una secuencia que inicia con metaplasia y progresa a través de varias etapas de displasia. Esta progresión neoplásica puede invadir la lámina propia o *muscularis* de la mucosa, denominándose CIM (estadio T1a), que sería subsidiario de tratamiento endoscópico (107) (Figura 15). Siendo importante la distinción de este último frente a lesiones que invaden a mayor profundidad como la submucosa (T1b) y que requerirán tratamientos más agresivos, debido a que el riesgo de diseminación linfática aumenta cuanto mayor es la penetración en las capas del esófago (24). El ADC submucoso se define por la presencia de glándulas displásicas acompañadas de un estroma desmoplásico, siendo su diagnóstico un desafío debido a que la toma de biopsias rutinarias no suele obtener tejido submucoso (120). Si hay invasión submucosa o datos histológicos desfavorables, como mala diferenciación o invasión linfovascular, el tratamiento debe discutirse en un comité multidisciplinar (24).

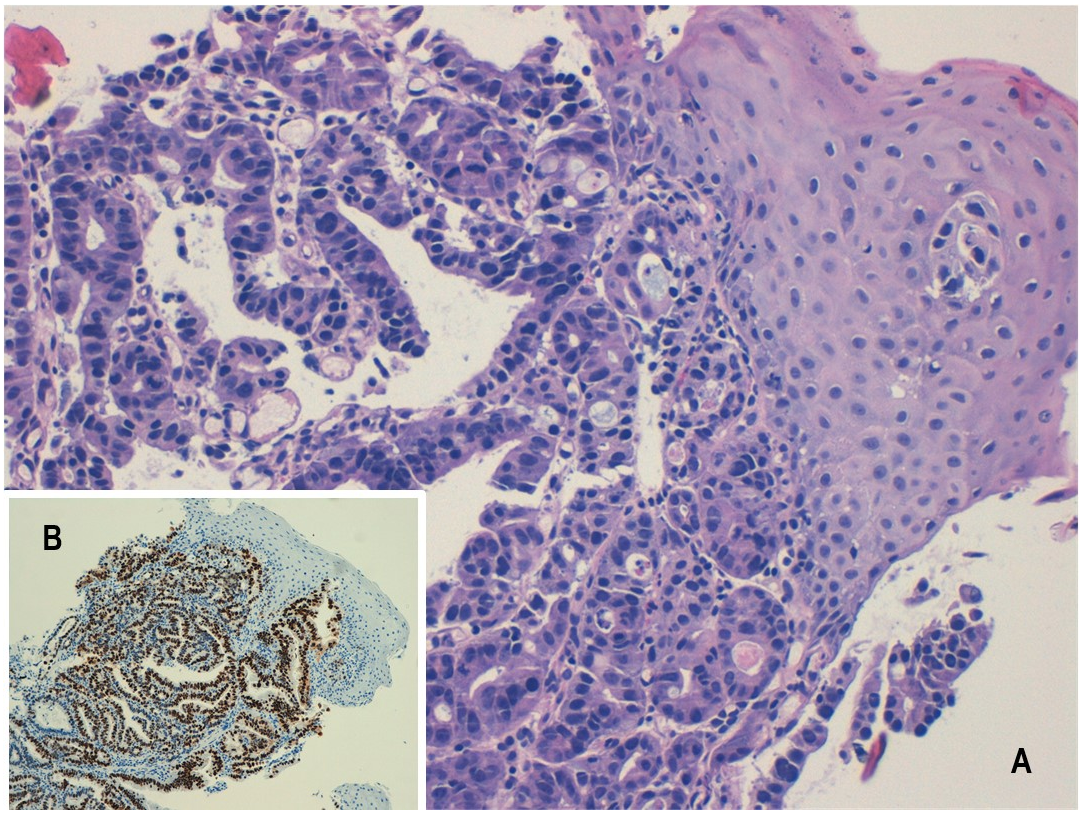


Figura 15. Histología con EB con CIM (A), donde se observan focos de necrosis intraluminal con tinción de hematoxilina-eosina y (B) sobreexpresión de p53. Fuente: cortesía del Dr. Eduardo Ortiz, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

1.1.8.3. Otras pruebas diagnósticas

Dado que el EB se asocia frecuentemente al RGE, debe considerarse en estos pacientes la realización de otros exámenes complementarios relacionados con la ERGE como la pHmetría ambulatoria de 24 horas, la monitorización ambulatoria de la bilirrubina en el esófago (Bilitec 2000), el tránsito esofagogástrico (TEG) baritado y la manometría intraluminal esofágica, descritos a continuación:

La monitorización ambulatoria del reflujo (pHmetría) es la única prueba que permite objetivar la exposición esofágica al ácido durante 24 horas y valorar su asociación con la sintomatología. Actualmente en algunos centros hospitalarios está disponible la impedancia intraluminal multicanal asociada al estudio del pH, convirtiéndose en la técnica más sensible para valorar los episodios de reflujo (135). La impedancia de pH detecta todo el reflujo (líquido, gaseoso o mixto) y define la dirección del flujo en el esófago (anterógrado o retrógrado), mientras que la evaluación del pH aporta su caracterización química (ácido, débilmente ácido y no ácido). Por todo ello, se considera el "gold standard" para la evaluación del RGE y su uso está indicado en pacientes refractarios al tratamiento con IBPs, pacientes con sintomatología extraesofágica y previo a la realización de tratamiento quirúrgico (31).

La introducción del Bilitec 2000, técnica que detecta la presencia de bilirrubina en el material refluido al esófago mediante espectrofotometría, ha permitido objetivar la presencia de reflujo biliopancreático en el esófago de forma directa. El reflujo biliar contiene bicarbonato, enzimas pancreáticas y ácidos biliares. Particularmente los ácidos biliares conjugados en pH ácido y los ácidos biliares no conjugados a pH alcalino pueden dañar la mucosa esofágica de forma independiente o potenciar los efectos del reflujo ácido concomitante (134). Un episodio de reflujo duodenogastroesofágico se define como un aumento en la absorbancia de bilirrubina esofágica por encima del umbral fijado (generalmente de 0,14) durante más de 10 s (168).

La manometría esofágica no sirve para el diagnóstico directo del reflujo, pero ha contribuido considerablemente al conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos implicados en el mismo. Esta prueba nos permite el estudio de la

barrera antirreflujo natural, como es la UEG (detectando disfunción de la UEG) y la función peristáltica del esófago (detectando alteraciones motoras del cuerpo esofágico), mediante el uso de sensores de presión. En función del número de sensores de presión disponibles en el catéter de manometría se distinguen dos tipos de manometrías: manometría convencional y manometría de alta resolución. La manometría de alta resolución incorpora múltiples puntos de registro que le permite estudiar simultáneamente todo el esófago con mayor precisión que la manometría convencional (31). Los hallazgos más prevalentes en pacientes con ERGE son: la disminución de la amplitud de las ondas de contracción y el esfínter esofágico inferior (EEI) hipopresivo asociado o no a HHD. Los trastornos hipocinéticos del cuerpo esofágico implican un defecto en el aclaramiento esofágico con mayor contacto de la carga ácida con la mucosa, favoreciendo lesiones más graves (135).

El tránsito esofagogástrico con papilla de bario puede mostrar reflujo al esófago, pero eso no quiere decir que se trate de un reflujo patológico (169), quedando su uso prácticamente relegado a los pacientes quirúrgicos. Por lo que respecta a la repercusión esofágica del RGE el TEG revela información sobre la longitud del esófago, la presencia y tamaño de HHD y existencia de otras anomalías esofágicas asociadas como estenosis o divertículos. Todos estos datos anatómicos anteriormente mencionados son de especial relevancia a la hora de planificar una cirugía antirreflujo. Por ello, la mayoría de las sociedades científicas mantienen la recomendación del uso del TEG como parte de la evaluación de los pacientes, tanto a nivel preoperatorio, como tras la cirugía, para evaluar los síntomas posfunduplicatura y la aparición de recidivas de HHD (170) (171) (31).

1.1.9. TRATAMIENTO

Como hemos desarrollado, la ERGE está muy relacionada con el desarrollo de EB y hasta la aparición de los tratamientos endoscópicos, el tratamiento del EB no malignizado era el mismo que el de la ERGE crónica, planteando bien un tratamiento médico, habitualmente mediante el uso de fármacos como los IBPs, o un procedimiento quirúrgico mediante la práctica de técnicas antirreflujo. Tradicionalmente, cuando en un paciente con EB aparecía DAG o ADCE, era necesario tratamiento quirúrgico y habitualmente se practicaba una esofaguectomía (172).

Actualmente, los objetivos de tratamiento en EB son el control sintomático, la curación de la mucosa esofágica alterada, prevención de complicaciones benignas y la reducción del riesgo de transformación maligna.

1.1.9.1. Tratamiento médico

El tratamiento médico abarca medidas higiénico dietéticas y tratamiento farmacológico.

Las medidas higiénico-dietéticas van encaminadas a evitar el tabaquismo, perder peso en caso de sobrepeso y/u obesidad y medidas posturales, como la elevación del cabecero de la cama en caso de sintomatología nocturna. A nivel dietético se aconseja espaciar la ingesta del decúbito y evitar aquellos alimentos con los que se desencadenan los síntomas, recalcando la idoneidad de una dieta rica en frutas y verduras y baja en grasas. Dentro del tratamiento farmacológico hay diferentes opciones de fármacos como los antiácidos, alginatos y sucralfato que sirven para tratamiento sintomático, los fármacos procinéticos (útiles en pacientes con enlentecimiento del vaciamiento gástrico) y fármacos antisecretores, como los IBPs y los anti-H2 (31).

Lo más habitual es el uso de IBPs entre los que se encuentran diferentes principios activos, tales como rabeprazol 10 mg (Janssen Pharmaceuticals®, Titusville, New Jersey, EE. UU), pantoprazol 20 mg (Knoll Pharmaceuticals®, Mount Olive, New Jersey, EE. UU), lansoprazol 15 mg (Wyeth Pharmaceuticals®, Madison, New Jersey, EE. UU) y omeprazol o esomeprazol 20 mg (Astra Zeneca®, Sodertalje, Suecia). Los IBPs disminuyen la secreción ácida a nivel gástrico al inhibir de forma irreversible la enzima ATPasa H^+/K^+ de las células parietales, que hace posible la secreción de iones H^+ en la luz gástrica, sin observar diferencias entre los IBPs a dosis equivalentes en su capacidad para inhibir la secreción ácida (173).

A raíz de los datos publicados que relacionan el uso de IBPs con la demencia, se ha creado una preocupación alarmante alrededor de su uso a largo plazo y sus efectos secundarios. Uno de los estudios principales fue realizado por Lam et al. (174) concluyendo que el uso de IBPs durante al menos 2 años se asociaba con deficiencia de vitamina B12. Otro estudio con un gran tamaño muestral corresponde a un estudio de cohortes prospectivo, donde se evaluaron a 73.679 pacientes de 75 años o más sin demencia y observaron que aquellos con uso regular de IBPs (definido como ≥ 1 prescripción de IBP cada 3 meses) tenían un riesgo 44% mayor de demencia (175). Sin embargo, tras una revisión exhaustiva del tema la Sociedad Española de Patología Digestiva estableció en 2016 unas bases de posicionamiento al respecto, concluyendo que había un riesgo potencial de déficit de vitamina B12 sin una traducción clínica relevante y, por tanto, no recomienda un cribado generalizado de vitamina B12 a los pacientes con IBPs a largo plazo (176). Aunque, lógicamente, la determinación de los niveles de vitamina B12 es recomendable realizarla en aquellas personas con algún factor de riesgo asociado para este déficit (edad, enfermedad de Crohn, antecedentes de cirugía gástrica y/o intestinal, desnutrición, dieta vegetariana estricta, etc.).

Otro de los posibles déficits detectados en pacientes con uso prolongado de IBPs es la hipomagnesemia, aunque es poco frecuente (177). Dada la gravedad de la hipomagnesemia sintomática (convulsiones, tetania, etc.), tanto la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (178), como la Food and Drug Administration (FDA) recomiendan realizar un control de magnesio sérico al inicio del tratamiento, así como valorar su monitorización ante el uso prolongado y/o el uso de otros fármacos con riesgo de hipomagnesemia para facilitar su detección precoz al clínico (179).

Otro de los temidos efectos secundarios se debe a la asociación descrita en algunos estudios entre el uso de IBPs y la aparición de fracturas, pero este riesgo desaparece cuando se excluyen los factores de confusión relacionados con el riesgo de fracturas (180) (181). En este sentido, la FDA señala que no existe evidencia suficiente para recomendar suplementos de calcio o realizar densitometrías periódicas a los pacientes (182).

Uno de los efectos secundarios más documentados de los IBPs son las infecciones. Esto es debido al que el ácido gástrico representa una barrera defensiva contra microorganismos patógenos y, por tanto, la reducción de la acidez gástrica debido a los IBPs puede permitir una mayor colonización bacteriana en la parte superior del tracto gastrointestinal y modificaciones en la microbiota intestinal. Se ha documentado una asociación entre el uso de IBPs y el aumento del riesgo de infecciones, particularmente Clostridium difficile (183) y neumonía adquirida en la comunidad (184). Las recomendaciones para minimizar el riesgo de infecciones se basan en optimizar las indicaciones del fármaco y usarlo a la dosis mínima eficaz, así como considerar el diagnóstico de esta complicación en pacientes con uso de IBPs y clínica compatible (185).

Varios estudios ya han relacionado el uso de IBPs con el daño renal, que puede ser agudo, como la aparición de nefritis intersticial aguda (186) o crónico. Lazarus et al. (187) evaluaron la asociación entre el uso de IBPs y la incidencia de enfermedad renal crónica, concluyendo que los pacientes que recibieron un IBP tuvieron una probabilidad 1,45 veces mayor de desarrollar enfermedad renal. De forma reciente se ha observado una asociación entre el uso de IBPs a largo plazo y un riesgo mayor de diabetes mellitus tipo 2 (188).

A pesar de los potenciales efectos secundarios graves derivados de su uso los IBPs son fármacos ampliamente utilizados, seguros, bien tolerados y superiores a otros antisecretores, entre los que se incluyen los anti-H2, para el control sintomático y curación de lesiones inflamatorias en la mucosa. La mayoría de los efectos adversos son leves y corresponden a sintomatología variable, desde cefalea hasta intolerancia gastrointestinal con aparición de náuseas, diarrea y estreñimiento (189). La principal desventaja del tratamiento médico es que depende del cumplimiento terapéutico del paciente y que, en muchas ocasiones, requiere un aumento en su dosificación para un adecuado control del RGE (190).

Además del tratamiento sintomático y curación de lesiones inflamatorias, los IBPs contribuyen a la disminución del riesgo de progresión neoplásica, ya que el ácido gástrico es uno de los causantes de la inflamación crónica, rotura de ADN y aumento de células de proliferación, todo lo cual puede contribuir a la carcinogénesis en pacientes con EB

(99). Sin embargo, los IBPs tienen un efecto limitado en la reducción del reflujo biliar (191) y los ácidos biliares también pueden causar daño en el ADN y contribuir al proceso neoplásico en pacientes con EB (132).

1.1.9.2. Tratamiento quirúrgico

Una ventaja de la cirugía antirreflujo es la creación de una válvula mecánica, que mejora la presión del EEI y previene todas las formas de RGE, tanto ácido como no ácido, lo que ha originado una mejora en el control sintomático y en la calidad de vida de los pacientes (192) (193).

Dentro de las opciones quirúrgicas en el ERGE, la técnica antirreflujo de elección es la funduplicatura de Nissen (FPN) de 360º, ya que ha demostrado un adecuado control sintomático y del reflujo ácido y biliar a medio y largo plazo (194) (193) (195) (196).

La técnica de Nissen, descrita en 1956, es considerada el "gold standard" y se realiza actualmente por vía laparoscópica. Esta técnica consiste en la sección del ligamento frenoesofágico en su porción posterior hasta la exposición de la crura diafragmática y movilización de la UEG a la cavidad abdominal. Tras realizar una cruroplastia (estrechando el hiato diafragmático mediante suturas), se genera una funduplicatura (FP) de unos 2-3 cm de longitud que rodea al esófago intraabdominal, localizándose a nivel infradiafragmático. La FP se crea mediante el empleo de la cara anterior del fundus gástrico, que, desde la parte posterior del esófago, envuelve el esófago distal y se sutura en la cara anterior del esófago, reforzando así la función de cierre del EII (197) (198) (Figura 16).

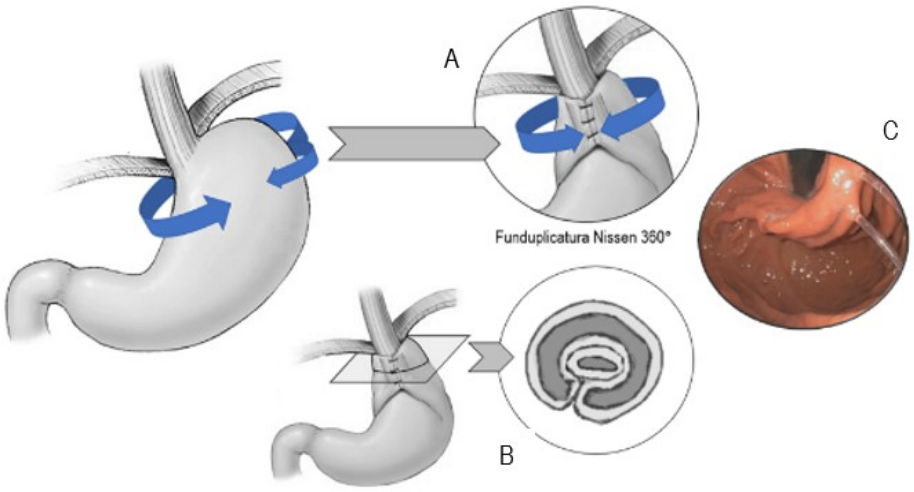


Figura 16.. Funduplicatura Nissen. A. Representación anatómica. B. Representación de un corte transversal. C. Retroflexión endoscópica. Fuente: A y B editada por la autora, C archivo de la propia autora.

Se recomienda valorar la cirugía en aquellos pacientes con mal control sintomático pese a tratamiento médico o cuando éste no es posible (alergia o efectos secundarios a los IBPs) o deseo expreso del paciente de no seguirlo (199). Hay situaciones clínicas que aconsejan cirugía antirreflujo con independencia de que exista o no EB, tales como la presencia hernias de hiato grandes o complicadas y/o la aparición de complicaciones, como estenosis esofágica severa o complicaciones respiratorias. Las indicaciones son las mismas para cirugía abierta y cirugía laparoscópica (200).

La mortalidad de la cirugía es excepcional (< 1%) con la cirugía laparoscópica y la tasa de conversión a cirugía abierta es baja (< 2.5%). La morbilidad postoperatoria inmediata es poco común (5 - 20%) e incluye riesgo hemorrágico (generalmente autolimitado), daño esplénico (excepcional con laparoscopia), perforación, neumotórax, vómitos y nauseas (200). Las complicaciones postoperatorias tardías más frecuentes incluyen síndrome de gas-bloat (hasta 85% en función de la técnica quirúrgica empleada) (201), disfagia, diarrea y distensión abdominal y pirosis recurrente (202).

Los fracasos después de la cirugía antirreflujo suelen ocurrir dentro de los primeros 2 años y puede deberse a varios patrones: herniación de la FP en el tórax (tipo 1A), recurrencia de HHD con preservación de la FP a nivel infradiafragmático (tipo 1B), hernia paraesofágica (tipo 2) y malposición de la FP (tipo 3). Los síntomas derivados de estas alteraciones anatómicas son la recidiva del reflujo y/o disfagia (201).

Hay otras técnicas quirúrgicas antirreflujo que han comunicado buenos resultados, como son las FPs parciales como FP posterior de 270º (Toupet) o FP parcial anterior de 180º (Dor). Ambas FP son abordables por vía laparoscópica (197). Otra técnica quirúrgica es la denominada operación de Belsey-Mark IV que se suele realizar por vía torácica y cuyo objetivo es la creación de una válvula a nivel de la UEG mediante suturas desde el esófago al estómago en la hemicircunferencia anterior (197). A diferencia de las técnicas anteriores que persiguen la creación de un mecanismo valvular, la operación de Hill busca asegurar que el EII permanezca infradiafragmático mediante la sutura de la curvatura anterior gástrica a la fascia preaórtica (197).

En ocasiones el esófago no se puede descender sin tensión a la cavidad abdominal y es aconsejable asociar un alargamiento esofágico mediante la intervención de Collis. Esta consiste en una gastroplastia de alargamiento esofágico a expensas de la curvatura menor gástrica. Suele asociarse a FPN como tratamiento antirreflujo, denominándose Collis-Nissen (197).

Aunque hay varias técnicas quirúrgicas, la técnica quirúrgica más practicada en los pacientes con EB es la FPN por laparotomía o laparoscopia (la recomendada en la actualidad), aunque la elección del tipo de técnica quirúrgica depende de la experiencia del equipo quirúrgico del centro.

Uno de los hitos más importantes del tratamiento y que más preocupa a los pacientes con EB tiene relación con la condición premaligna de esta enfermedad y su progresión a ADCE. Para valorar cuál de los dos tratamientos es superior en la prevención de progresión neoplásica se han realizados múltiples estudios y algunos de ellos han sugerido que la FP (que crea una barrera al reflujo de todo el contenido gástrico) podría ser más eficaz que la terapia médica (principalmente dirigida a la disminución del reflujo ácido) para prevenir progresión del EB y las complicaciones neoplásicas de la ERGE (203) (204) (205). En una revisión sistemática llevada a cabo por Chang et al. (206) se ha observado que la cirugía antirreflujo promueve la regresión de EB en mayor medida que en el tratamiento médico, pero no se ha demostrado una reducción en la incidencia de ADCE. De hecho, la prevalencia de DBG pretratamiento fue mayor en el grupo tratado quirúrgicamente, lo que sugiere que los pacientes seleccionados para cirugía pueden tener reflujo más severo.

Aunque la FP puede ser muy eficaz para eliminar las complicaciones pépticas de ERGE, no hay suficiente evidencia para apoyar el uso de esta cirugía para la profilaxis del ADCE (207) (208) (202) (209). No encontrar diferencias detectables entre ambos tipos de tratamientos puede ser debido al riesgo bajo de progresión de EB sin displasia a ADCE y a la gran dificultad que supondría llevar a cabo un estudio prospectivo y controlado con tamaño muestral suficiente con seguimiento a largo plazo para mostrar diferencias significativas.

En resumen, ambos tratamientos antirreflujo (médico y quirúrgico) consiguen controlar los síntomas con eficacia similar (210) y ninguno es capaz de obtener la desaparición total del segmento metaplásico ni de prevenir las complicaciones neoplásicas del EB (200).

Recientemente se han descrito técnicas endoscópicas con intención antirreflujo mediante el uso de dispositivos de FP endoscópica que logra FPs parciales mediante la aposición de fundus gástrico al esófago distal (211) y técnicas de mucosectomía, consistentes en la resección endoscópica de mucosa gástrica en la UEG. Tras el procedimiento, la fibrosis cicatricial resultante disminuye la apertura y distensibilidad de la UEG, reforzando así la barrera antirreflujo (212). Otra técnica endoscópica descrita es la denominada ablación mucosa antirreflujo mediante el uso de electrocoagulación con gas argón (APC) (213). Estas técnicas endoscópicas no han demostrado su superioridad a las opciones médico quirúrgicas establecidas ni están incluidas en las guías de práctica clínica actualmente vigentes (214).

1.1.9.3. Tratamiento endoscópico

En los últimos años el desarrollo y los avances en la terapia endoscópica ocupan un papel importante en el tratamiento del EB complicado con displasia y ADC precoz, evitando en algunos casos la necesidad de la esofaguectomía. De hecho, las actuales guías clínicas publicadas (21) (26) (45) recomiendan que aquellos pacientes con EB y lesiones visibles o nodularidad sean sometidos a técnicas resectivas endoscópicas para su diagnóstico y planificación terapéutica. Las principales técnicas utilizadas son resección endoscópica mucosa (REM) y la disección endoscópica submucosa (DES), cuyas principales ventajas son la resección local, el análisis del tejido resecado para su diagnóstico anatomopatológico, además de ser procedimientos con fines curativos (215).

Hay dos modalidades de REM: la mucosectomía asistida con capuchón y mediante el uso de sistema multibanda. En el primer método se acopla un capuchón en la punta del endoscopio y se procede a inyección submucosa en la zona a tratar. Posteriormente, se procede a la succión de la lesión que queda alojada en el interior del capuchón, conformando un pseudopólipo que es capturado por un asa (lazo endoscópico) y cortado mediante electrocoagulación (216). El segundo método utiliza un sistema de bandas similar al empleado en la ligadura endoscópica de varices y consiste en desprender las bandas elásticas alrededor de la lesión succionada, formando un seudopólipo. Tras esto se procede a la resección mediante el uso de lazo endoscópico por debajo de la banda. La principal ventaja de este método es que permite realizar varias resecciones en una sola intubación endoscópica, acortando el tiempo para llevar a cabo el procedimiento (217) (Figura 17). Los estudios comparativos entre ambas técnicas muestran resultados similares en cuanto a seguridad y eficacia (218) (219) considerando la resección asistida con sistema multibanda más rápida y económica (220).

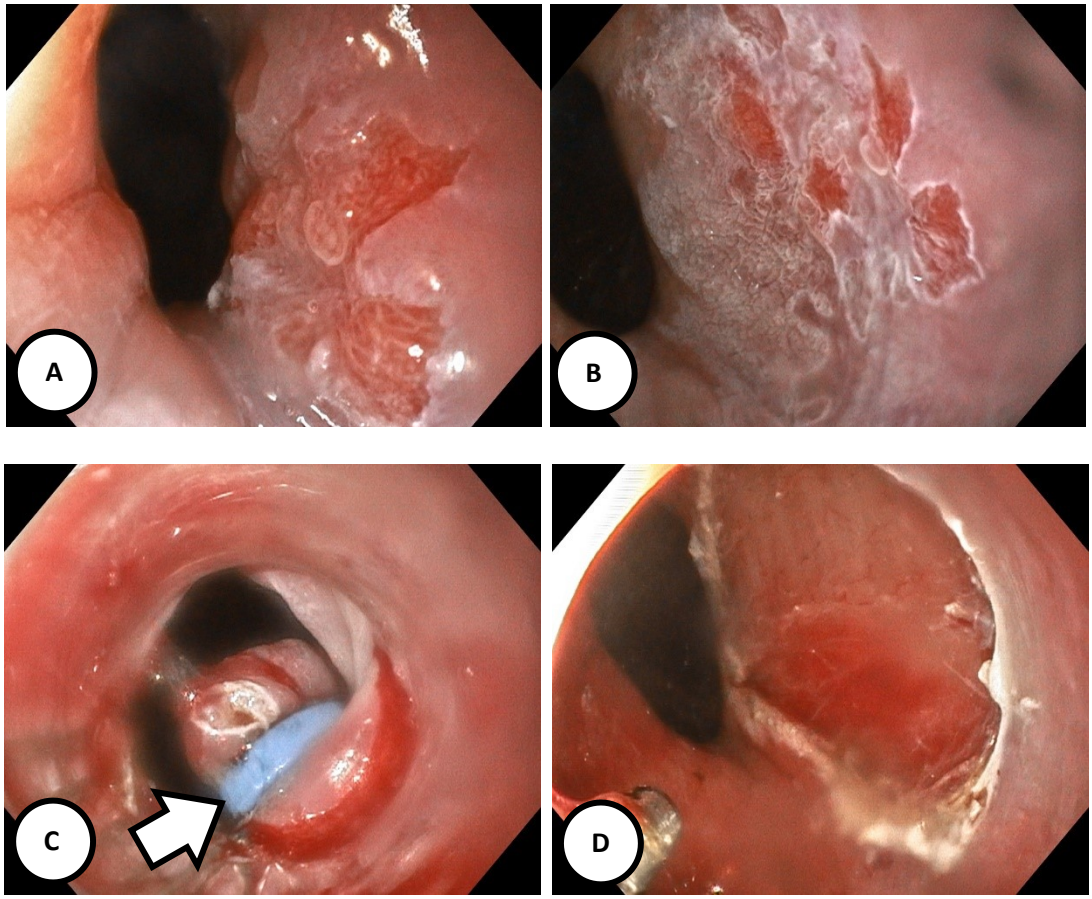


Figura 17. Imágenes endoscópicas de EB y secuencia de mucosectomía con banda. A: EB con lesión visible. B: Efecto de la cromoendoscopia con ácido acético, donde aparecen resaltadas en rojizo las áreas con displasia. C: La lesión incluida dentro de una banda endoscópica (fecha) conformando un seudopólipo. D: Escara tras la resección mediante asa de diatermia. Fuente: archivo de la autora.

Una de las limitaciones de ambos métodos es que el tamaño de la lesión a resecar depende del tamaño del lazo endoscópico, mientras que la DES permite la resección en bloque de lesiones con independencia de su tamaño. Las desventajas de la DES es el tiempo para llevar a cabo el procedimiento, la complejidad del mismo y la necesidad de una curva de aprendizaje larga para ejecutarlo. Dadas estas características, debe realizarse en centros con experiencia por lo que su uso se ha visto relegado a aquellos casos seleccionados en los que las lesiones no pueden ser resecadas por REM por su tamaño, morfología protuberante o con alta sospecha de invasión submucosa (221) (215). Sus principales desventajas son su complejidad técnica, su menor disponibilidad en los centros endoscópicos y el riesgo de sufrir un mayor número de complicaciones (222).

Si tras la resección endoscópica se confirma que la lesión está confinada a la mucosa, bien como DAG o ADCE intramucoso (estadio T1a), la resección debe combinarse con terapia ablativa endoscópica sobre el EB restante una vez eliminadas las áreas nodulares (21) (24) (26). Esta terapia endoscópica combinada ha mostrado ser eficaz, logrando una completa erradicación de displasia (CE-D) en el 92% - 98% y una completa erradicación de MI (CE-MI) en el 88% - 91% de los pacientes (223) (224), haciendo innecesaria la esofaguectomía, que era la técnica quirúrgica empleada anteriormente en este tipo de pacientes (172). La terapia endoscópica puede evitar una cirugía adicional en casos seleccionados de ADCE T1b (≤ 500 µm de profundidad (sm1)) y un perfil de bajo riesgo de progresión neoplásica (bien o moderadamente diferenciado, sin invasión linfovascular) con margen profundo negativo (225) (26). Tal y como describieron Manner et al. (226) tras analizar 72 pacientes con T1b sm1, la tasa de metástasis ganglionar fue del 2% en aquellos con histología de bajo riesgo. Por ello, la resección endoscópica podría considerarse para el grupo de bajo riesgo debido a que la posibilidad de aparición de metástasis ganglionares es menor que la tasa de mortalidad de la esofaguectomía. Sin embargo, aquellos pacientes con lesiones que invaden la submucosa más allá de los criterios histológicos antes mencionados (> T1b sm1) tienen un riesgo del 15 al 30% de metástasis ganglionar, por lo que no serían candidatos a tratamiento endoscópico. Por lo que la esofaguectomía actualmente se practica en aquellos pacientes con DAG o ADC que presenten invasión submucosa profunda (T1b, sm2 o sm3), afectación linfovascular o en aquellos pacientes en los que las técnicas endoscópicas han fracasado (24).

Como hemos expuesto anteriormente, es importante que tras la resección de las lesiones mucosas visibles y una vez confirmada que la lesión esta confinada a la mucosa, se proceda a la ablación del EB restante (21) (24) (26), ya que esta ablación del EB residual reduce el riesgo de neoplasia metacrónica (21). Las técnicas ablativas pueden usar energía térmica, fotoquímica o RFA, pero a diferencia de las técnicas resectivas, no es posible la obtención de muestras de histología para su análisis.

La técnica ablativa que utiliza electrocoagulación con gas argón está basada en el uso de energía térmica sin contacto para la ablación tisular. Para ello se utiliza una sonda que pasa a través del canal del endoscopio y mediante un generador especial, se activa una corriente eléctrica a través de la sonda de argón ionizado, produciendo la coagulación del tejido. En 1998 Van Laethem et al. (227) describieron su experiencia con el uso de APC asociado a la toma de IBPs en pacientes con EB sin displasia y DBG, encontrando una erradicación endoscópica del EB en el 81% que correspondía a una erradicación histológica del 61%, e informando de la presencia de EB residual bajo el nuevo epitelio escamoso, también denominado "EB enterrado u oculto". El efecto secundario más notable de esta técnica fue la formación de estenosis de las áreas tratadas. Recientemente ha surgido la técnica de APC híbrida que consiste en inyectar solución salina en la submucosa, limitando la profundidad de la ablación térmica y minimizando el riesgo de estenosis esofágica (228) (229). El problema de esta terapia ablativa es que no hay una distribución uniforme de energía, lo que puede provocar dos inconvenientes principales disyuntivos. El primero sería aplicar una mayor densidad de energía en la zona principal a tratar, resultando una mayor necrosis transmural y riesgo de perforación. El segundo inconveniente gira en sentido contrario, es decir, aplicar una baja densidad de energía en la zona a tratar con el consecuente riesgo de no conseguir una erradicación del EB. Por el tamaño de la sonda la técnica APC se utiliza para el tratamiento de lesiones de pequeño tamaño, como islotes de mucosa residual o pequeñas lengüetas. Sus principales ventajas son su disponibilidad en la mayoría de los hospitales y bajo coste (230).

Otro tipo de terapia ablativa es la terapia fotodinámica (TFD), la cual fue desarrollada en 1990 inicialmente para reducir el tamaño tumoral. A diferencia de otras técnicas ablativas su mecanismo de acción no es térmico, sino fotoquímico mediante el uso de fotosensibilizadores, profármacos administrados por vía intravenosa, tópica u oral, que se activan por una luz con una longitud de onda de luz específica. El fotosensibilizador activado genera radicales de oxígeno que inducen necrosis localizada y daño celular en el sitio de fotoactivación (231). El tejido metaplásico y neoplásico tienen más afinidad por el fotosensibilizador, cuyo efecto está dirigido de forma preferencial al epitelio de EB preservando la mucosa escamosa esofágica. La TFD es una terapia aprobada para el tratamiento del EB con DAG con resultados a largo plazo similares a los obtenidos por esofaguectomía con menor morbimortalidad (232). Los fotosensibilizadores más utilizados en el EB son el porfímero sódico y el ácido 5-aminolevulínico. El primer fotosensibilizador usado fue el porfímero sódico (Photofrin; Pfizer®, Tokyo, Japón) cuya forma de administración es intravenosa con una dosis de 2 mg/kg. El porfímero sódico se activa con un sistema laser de luz roja (longitud de onda de 630 nm) que se transmite a través de una fibra óptica que pasa a través del canal endoscópico, colocado en frente a las lesiones a tratar. La técnica tiene efectos adversos inherentes como estenosis esofágicas, dolor torácico y fotosensibilidad prolongada, por lo que los pacientes deben evitar la exposición solar en las 4 semanas siguientes (232) (233). El ácido aminolevulínico es un fotosensibilizador que se convierte en protoporfirina IX después de su administración. Se puede utilizar mediante vía intravenosa (Foscan; Biolitech, Pharma Ltd®, Dublín, Irlanda) o vía oral (Levulan; DUSA Pharmaceuticals®, Wilmington) y tiene vida media más corta que el anterior, por lo que las reacciones asociadas a la fotosensibilidad son menores (234). El uso de la TFD ha ido desapareciendo progresivamente debido a la evidencia en favor de otras terapias ablativas como RFA con menores efectos secundarios (21) (24).

En la actualidad la técnica ablativa más utilizada es la RFA. Esta técnica consiste en una ablación térmica por contacto, mediante el uso de radiofrecuencia, que está limitada a aproximadamente 700 µm de profundidad. Esto conduce a un estado de hipertermia local (100 °C) que induce el daño tisular (235). Para la aplicación de la energía de RFA se utiliza el sistema Barrx® (Medtronic) y se pueden usar diferentes catéteres de tamaños variables, que nos permiten una ablación circunferencial o focal, adaptándose al tamaño y morfología del segmento metaplásico. La RFA es un procedimiento seguro, debido a la distribución uniforme de la energía liberada y a la limitada profundidad que alcanza la ablación. La complicación más común reportada es la estenosis esofágica (6%). El dolor posablación fue el segundo evento adverso más común. La hemorragia y la perforación son raros (236). La RFA no sólo está aprobada para la ablación del EB residual tras la resección de lesiones visibles, sino que también puede utilizarse como terapia única en aquellos pacientes con DAG plana (sin lesiones visibles) confirmada por un patólogo experto (24) y se puede ofrecer en pacientes con DBG confirmada en dos endoscopias consecutivas (24) (26). Esta técnica se comentará posteriormente en detalle por ser parte del objetivo de esta Tesis Doctoral.

La crioterapia es una técnica ablativa propuesta en aquellos pacientes refractarios a la RFA (237). Esta técnica sin contacto consiste en la destrucción de epitelio metaplásico, mediante el uso de un criógeno, generalmente nitrógeno líquido o dióxido de carbono frío para inducir daño tisular. Uno de los 2 sistemas de crioterapia disponibles (CryoSpray®) se basa en cripulverización de nitrógeno líquido sobre el epitelio metaplásico, mediante el uso de un catéter que se pasa a través del canal de trabajo del endoscopio. El otro sistema administra dióxido de carbono frío mediante el sistema de criobalón Polar Wand® (GI Supply) y Coldplay® (C2 Therapeutics) (238). La crioterapia provoca la congelación y descongelación del EB en 2 fases. Una fase inmediata causada por la congelación de la célula y sus orgánulos, seguida de una fase retardada, en la que las células experimentan apoptosis, y como consecuencia el desprendimiento del epitelio, seguido de la regeneración por epitelio neoescamoso (107). Los ciclos de congelación y descongelación tienden a causar daño intracelular preservando, al mismo tiempo, la matriz extracelular, lo que permite una ablación a mayor profundidad con mínima fibrosis y, por tanto, menor tasa de estenosis esofágica que la RFA. Además, al ejercer un efecto anestésico se reduce el dolor derivado de la técnica (239).

Actualmente todas las técnicas ablativas disponibles para el EB tienen riesgo de recurrencia de la MI o displasia, después de una erradicación completa de las lesiones por lo que la vigilancia endoscópica continúa siendo indispensable (21).

1.1.10. SEGUIMIENTO

Los pacientes con EB que siguen programas de vigilancia endoscópica tienen una mayor tasa de supervivencia cuando aparece una lesión tumoral, lo que influye en su pronóstico ya que se diagnostican las lesiones en un estadio precoz. La periodicidad de la vigilancia endoscópica difiere, según el grado histológico y la longitud del segmento metaplásico. Las principales guías de las sociedades científicas americanas (AGA, ACG y ASGE) recomiendan vigilancia endoscópica a intervalos de 3-5 años para EB sin displasia con independencia de su longitud (22) (125) (24). Sin embargo, la longitud del segmento metaplásico influye en el riesgo de malignización, como hemos expuesto anteriormente (véase FACTORES DE RIESGO GASTROINTESTINALES). Es por ello que las guías de sociedades científicas, como la BSG y ESGE, toman en cuenta la longitud del EB para establecer los intervalos de tiempo recomendados en la vigilancia endoscópica (21) (26).

Según la última guía de la ESGE, en aquellos pacientes con EB sin displasia la periodicidad varía según la longitud del segmento metaplásico, no siendo recomendado el seguimiento endoscópico en aquellos pacientes con línea Z irregular o epitelio columnar < 1 cm. En los casos de EB con longitudes comprendidas entre 1 cm y 3 cm se recomienda la vigilancia endoscópica cada 5 años. En los casos de EB con longitudes comprendidas entre 3 cm y 10 cm, la vigilancia se recomienda cada 3 años y aquellos pacientes con una extensión de 10 cm o mayor deben derivarse a centros de referencia en EB (26). Por otro lado, las directrices de la BSG recomiendan vigilancia cada 3-5 años intervalos para segmentos de EB <3 cm e intervalos de 2-3 años para segmentos de EB ≥ 3 cm (21).

Si el paciente con EB tiene histología con displasia indefinida se debe optimizar la terapia con IBPs y repetir la endoscopia con biopsias a los 6 meses. Si se ha negativizado la displasia, la estrategia de seguimiento será igual que los pacientes con EB sin displasia (21) (26) (24). En los pacientes con DBG confirmada por dos patólogos expertos se recomienda un intervalo de seguimiento de 6 meses (21) (26). Según la guía europea ESGE si no se encuentra displasia en la endoscopia realizada al cabo de 6 meses, el intervalo puede ampliarse a 1 año. Después de dos endoscopias negativas para displasia, se puede continuar el seguimiento igual que en los pacientes con EB sin displasia. Sin embargo, si se confirma el diagnóstico de DBG en las endoscopias posteriores, se debe ofrecer la ablación endoscópica (26). La AGA, ACG y ASGE contempla el seguimiento con endoscopia anual como alternativa a la terapia ablativa endoscópica (22) (24) (146). La BSG no recomienda el uso de la terapia ablativa de forma generalizada y solo lo considera en casos individualizados tras discutirlo en comité multidisciplinar (21). Por otra parte, hay unanimidad en las guías con respecto al manejo de la DAG confirmada por dos patólogos. El manejo incluye resección de las lesiones visibles y se recomienda la ablación endoscópica del segmento metaplásico, preferiblemente con RFA (146) (21) (24) (26). La ESGE especifica que, en ausencia de lesiones visibles y biopsias negativas para displasia, la endoscopia debe repetirse a los 3 meses si tiene antecedente de DAG (26).

1.2. RADIOFRECUENCIA ABLATIVA ENDOSCÓPICA

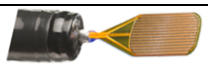
1.2.1. INTRODUCCIÓN

Una de las modalidades de tratamiento endoscópico disponibles para el EB es la ablación por RFA. Esta técnica fue aprobada por la FDA en 2006 y su aplicación sobre el tejido induce una lesión térmica por calor. Para ello utiliza una matriz de electrodos bipolares y un generador con parámetros preestablecidos (energía y potencia), que realiza una aplicación constante y uniforme de energía a la mucosa con la que contacta (235). La electricidad viaja a través del tejido entre alternancia de polos positivos y negativos a lo largo de la matriz de electrodos (en rango de frecuencia de 450 a 500 kHz), cuyo objetivo es suministrar energía térmica en el tejido objeto de tratamiento, produciendo su necrosis tisular y permitiendo su regeneración por epitelio neoescamoso (225).

El generador de energía es el mismo con independencia de los tipos de electrodos utilizados, los cuales vienen presentados en diferentes catéteres de tamaños variables (Tabla 5). La energía se distribuye circunferencialmente en

el lumen esofágico utilizando un catéter circunferencial que abarca un ángulo de 360º o mediante el uso de catéteres de ablación focal para el tratamiento lengüetas, islotes o lesiones residuales de menor tamaño (Figura 18) (240).

Tabla 5. Diferentes tipos de catéteres de ablación focal disponibles y sus tamaños. Fuente: iconografía cortesía de Medtronic.

Catéter	Longitud electrodo (mm)	Anchura electrodo (mm)
Barrx® TTS o intracanalicular 	15,7	7,5
Barrx® 60	15	10
Barrx® 90	20	13
Barrx® 90 Ultra	40	13

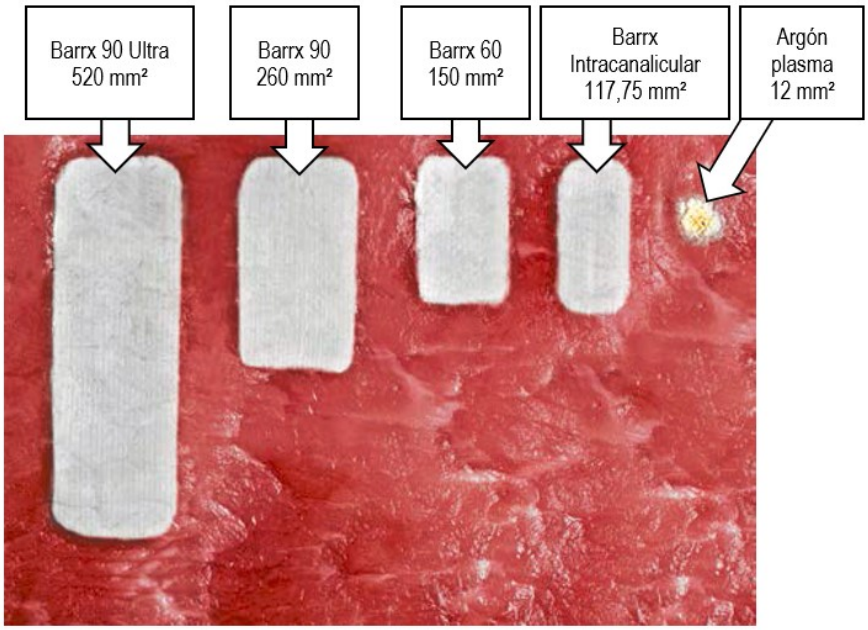


Figura 18. Comparativa de la superficie sometida a RFA según los tipos de catéter de ablación focal versus superficie afectada tras el uso de la técnica ablativa APC. Fuente: cortesía de Medtronic.

Uno de los primeros autores en aportar datos clínicos sobre el papel de la RFA en el EB fue Sharma et al. (241), cuando en 2007 reportaron los resultados de un ensayo clínico multicéntrico, en el que se incluyeron pacientes con EB negativo para displasia y utilizaron el primer dispositivo de ablación circunferencial disponible, el Barrx® 360. El estudio se desarrolló en 2 fases, fase de dosimetría y de efectividad, las cuales se exponen a continuación:

- La fase de dosimetría de este ensayo evaluó diferentes densidades de energía (6, 8, 10 y 12 J/cm^2) de manera seriada en un total de 32 pacientes. En el primer paciente tratado con 6 J/ cm^2 no se obtuvo ningún efecto visible en la mucosa tras la ablación endoscópica, por lo que no se incluyeron más pacientes en esa dosis. Continuaron con dosis más altas (8, 10 o 12 J/cm^2), encontrando que a 8 J/cm^2 la respuesta histológica fue prácticamente nula mientras que con dosis de 10 y 12 J/cm^2 el efecto era muy similar.
- En la fase de efectividad se incluyeron 72 pacientes con EB de una longitud comprendida entre 2 y 6 cm y se aplicó RFA a una densidad de energía de 10 J/cm^2, añadiendo una segunda sesión en aquellos con MI persistente. A los 12 meses y tras un tratamiento medio de 1,5 sesiones por paciente, el 70% de los pacientes lograron una CE-MI, sin haber tenido complicaciones estenóticas ni evidencia de EB enterrado.

Este ensayo sugirió la necesidad del uso de otros dispositivos de menor tamaño para permitir la ablación focal del EB persistente, pues en la mayoría adopta una morfología en islotes o lengüetas. Tras los hallazgos de este ensayo decidieron continuar el estudio para determinar si la ablación focal del EB residual podría mejorar su erradicación. Para ello disponían del catéter focal Barrx® 90, un dispositivo que, acoplado al endoscopio, permitiría el tratamiento de lesiones que ocuparan ≤ 25% de la circunferencia esofágica y hasta 2 cm de longitud con una sesión. Su uso facilitaría el tratamiento de lesiones residuales de menor tamaño y en localizaciones de difícil acceso o maniobrabilidad. Los participantes del ensayo clínico previo fueron invitados a una gastroscopia de seguimiento a los 12 meses, siendo aceptada por 62 de los 70 pacientes incluidos (89%), sometiéndose a RFA focal a los que tuvieran hallazgos endoscópicos y/o histológicos de EB. Tras una media de 1,9 sesiones se alcanzó un 98% de CE-MI tras un seguimiento de 2,5 años y sin notificación de efectos adversos graves (242). Esto representó el punto de partida para la aplicación de RFA como parte del arsenal terapéutico disponible para la erradicación del EB. Posteriormente este estudio extendió el periodo de seguimiento a 5 años, observando que el 92% alcanzaron la CE-MI y al 8% restante se le aplicó una sesión de RFA focal consiguiendo que el 100% de los casos alcanzaran la CE-MI (243). Estos resultados reafirmaban la idea de Sharma et al. (241) sobre el uso de catéteres focales para optimizar la CE-MI.

Respecto al papel de la RFA en pacientes con EB con displasia, Shaheen et al. (244) llevaron a cabo el primer ensayo clínico randomizado y controlado que comparaba la terapia con RFA con un procedimiento simulado. Evaluaron a 127 pacientes con EB (64 con DBG y 63 con DAG) a los 12 meses del procedimiento consiguiéndose una CE-D en el 90,5% (DAG) y el 81% (DBG) de los pacientes en el grupo de RFA en comparación con 22,7% y 19% del grupo control. La CE-MI fue significativamente mayor en el grupo de ablación (77,4% del grupo RFA frente al 2,3% del grupo control; $p < 0,001$). Estas tasas mayores de erradicación se asociaron con una menor incidencia de progresión de la displasia (3,6% frente a 16,3%; $p = 0,03$) y un menor riesgo de cáncer de esófago (1,2% frente a 9,3%, $p = 0,045$) en el grupo de ablación. Este ensayo utilizó el catéter de ablación circunferencial Barrx® 360 y de forma adicional el catéter focal Barrx® 90 en los casos de EB residual en las visitas posteriores, optimizando de esta forma las tasas de erradicación obtenidas.

Un metaanálisis y revisión sistemática, que incluyó un total de 2.746 pacientes, comparaba la RFA con la vigilancia endoscópica en pacientes con EB y DBG. Estimaron que la tasa acumulativa de progresión a DAG/ADC fue menor en el grupo de RFA (1,7% en grupo RFA frente a 12,6% en el grupo control, $p < 0,001$). Esto reforzó el concepto de la RFA como una terapia ablativa que produce una reducción significativa del riesgo de progresión neoplásica del 10,9%, siendo el número necesario tratar para prevenir un caso de progresión de la enfermedad a DAG/ADCE de 9,2 (245).

Un ensayo clínico aleatorizado y multicéntrico de 136 pacientes comparó la RFA con la vigilancia endoscópica para el tratamiento de EB con DBG, mostrando que la terapia ablativa redujo en un 25% el riesgo de progresión a DAG/ADC en un período de seguimiento de 3 años (224). Recientemente se ha publicado la continuación de este estudio, que ha sido alargado 40 meses adicionales, siendo la mediana total de seguimiento desde la aleatorización hasta la última endoscopia de 73 meses. Los resultados de este ensayo demostraron que la terapia ablativa con RFA reduce el riesgo de progresión de forma sostenida a largo plazo (246).

Dado la eficacia en la erradicación del tejido metaplásico y la reducción del riesgo de progresión neoplásicas, no es de extrañar el posicionamiento de la RFA como tratamiento para el EB displásico en las guías de práctica clínica (124) (45) (26) (247).

Actualmente el sistema más utilizado para la administración de RFA en pacientes con EB es el sistema Barrx® (Medtronic) también conocido como sistema HALO. Este sistema consiste en la conexión de un generador de energía de RFA con una matriz de electrodos bipolares desechables cuyo principio es liberar una alta potencia (aproximadamente 300 W) en un corto período de tiempo (< 300 ms) sobre la superficie mucosa con la que contacta, disponiendo de la densidad de energía requerida (J/cm^2), según el electrodo utilizado de forma preestablecida (248). Además, en función del tipo de catéter utilizado el protocolo de RFA es diferente. Así, cuando se utiliza un catéter

circunferencial, se realiza una única ablación con posterior limpieza de la superficie tratada, repitiéndose el procedimiento de ablación a continuación. Por lo que el protocolo de ablación endoscópica con RFA sigue la secuencia: descarga – limpieza – descarga (249). Sin embargo, en la mayoría de los catéteres focales se recomienda la realización de dos ablaciones seguidas, manteniendo el catéter en la misma posición, antes de proceder a la eliminación de los restos necróticos en la superficie del tejido tratado, quedando el protocolo de ablación según la secuencia: 2 descargas - limpieza - 2 descargas. Hemos de mencionar que es recomendable una sola aplicación de ablación con el catéter focal Barrx® 90 Ultra (249) (Tabla 6).

Se ha descrito un "protocolo simplificado" para la ablación focal consistente en tres ablaciones consecutivas de RFA sin limpieza del tejido tratado. El protocolo simplificado ha demostrado tener un efecto similar y no ser inferior al protocolo estándar (2 descargas - limpieza - 2 descargas) (250).

Tabla 6. Comparativa de los diferentes tipos de catéteres, junto con el protocolo de ablación y la densidad de energía correspondiente.

Tipo de ablación	Catéter de RFA	Ablación o descarga / limpieza	Densidad de energía
Circunferencial	Barrx® 360	1 - limpieza - 1	12 J/cm²
	Barrx® 360 Express	1 - limpieza - 1	10 J/cm²
Focal	Barrx® TTS	2 - limpieza - 2	12 J/cm²
	Barrx® 60	2 - limpieza - 2	
	Barrx® 90	2 - limpieza - 2	
	Barrx® 90 Ultra	1 - limpieza - 1	

La dosimetría está diseñada para actuar a una profundidad de ablación aproximada de 700 µm, alcanzando la *muscularis mucosae* sin afectar a la capa submucosa subyacente (251). Este alcance de la RFA restringido a la capa mucosa esofágica hace que su perfil de efectos adversos sea menor que en otras técnicas ablativas, pues reduce el riesgo de hemorragia, estenosis y fibrosis (248).

1.2.2. INDICACIONES

Tradicionalmente los pacientes con EB complicados con la presencia de DAG y CIM eran tratados con esofaguectomía, mientras que los pacientes con EB sin displasia o con DBG eran sometidos a vigilancia endoscópica de forma periódica. La aparición de esta técnica ablativa supuso un cambio en el manejo del EB y en las guías de práctica clínica, estando actualmente esta modalidad terapéutica recomendada para el EB con displasia. Encontramos unanimidad en las guías con respecto al manejo de la DAG confirmada por dos patólogos. El manejo incluye resección de las lesiones visibles y se recomienda la ablación endoscópica del segmento metaplásico, preferiblemente con RFA (146) (21) (24) (26). En los pacientes con DBG confirmada en dos endoscopias consecutivas se debe ofrecer la ablación endoscópica como alternativa al seguimiento endoscópico (26).

La técnica de RFA se está utilizando como una herramienta terapéutica en otras patologías gastrointestinales, como: neoplasia esofágica de células escamosas, ectasia vascular antral gástrica, rectitis actínica, colangiocarcinoma y algunos tumores pancreáticos, entre otras afecciones (252) (253).

1.2.3. CONTRAINDICACIONES Y EFECTOS ADVERSOS

Las contraindicaciones relativas para la técnica de RFA (249) son radioterapia esofágica previa, presencia de varices esofágicas con riesgo de sangrado, esofagitis activa, estenosis péptica y anticoagulación activa.

La RFA tiene un perfil de seguridad más favorable en comparación con otras técnicas ablativas. Esto es debido al límite de profundidad que alcanza la ablación y a la distribución uniforme de energía que suministra (248).

Una de las revisiones sistemáticas y metaanálisis más largas descritas en la literatura, incluyó 37 estudios con 9.200 pacientes, siendo la tasa general de efectos secundarios en pacientes sometidos a RFA +/- REM inferior al 9%. El efecto adverso más común fue la estenosis (5,6%), seguido de la hemorragia (1%), siendo excepcional la perforación (236). Hemos de tener en cuenta que la REM es una técnica escisional que aumenta la tasa de eventos adversos asociados a la RFA (254) unas 4,4 veces, y en el caso concreto de estenosis esofágicas se incrementa en 2,6 veces (236).

En el periodo de recuperación tras la RFA el dolor torácico es el síntoma más reportado por los pacientes (que suele ser leve y transitorio), siendo el segundo efecto adverso más común tras la estenosis esofágica (236) (255). Se inicia en el posoperatorio inmediato, pudiendo persistir los días posteriores. Esta sintomatología queda resuelta en la mayoría de los casos mediante uso de analgesia de forma ambulatoria (241). Se ha observado que el dolor torácico está directamente relacionado con la extensión de la terapia ablativa (244).

1.2.4. BARRETT ENTERRADO U OCULTO

Un fenómeno observado tras la erradicación del segmento metaplásico en los pacientes con EB es la aparición del llamado "Barrett enterrado u oculto" que fue definido como la presencia de "epitelio columnar especializado cubierto por una capa de epitelio escamoso sin comunicación con la superficie" (241).

Si un procedimiento de ablación no destruye todo el epitelio metaplásico, la mucosa esofágica parcialmente extirpada puede reepitelizarse con una capa de epitelio neoescamoso que entierra las glándulas metaplásicas en la lámina propia, donde quedan ocultas a la vista del endoscopista. Por lo que, por definición, el Barrett oculto o enterrado está localizado en la lámina propia subepitelial. Una revisión sistemática (256) observó este fenómeno en 9 (0,9%) de los 1.004 pacientes que fueron sometidos a tratamiento con RFA. Aunque la presencia de EB enterrado se ha observado con mayor frecuencia en pacientes que no han sido sometidos a ablación endoscópica, como se mostró en un ensayo aleatorizado y controlado que comparaba RFA frente a un procedimiento simulado, detectando la presencia de EB enterrado en 5,1% los pacientes del grupo RFA frente al 40% del grupo de control (244).

No está claro el papel clínico que juega el EB oculto o enterrado, pues como hemos visto es un fenómeno que existe incluso antes de recibir cualquier tipo de tratamiento ablativo. Se ha propuesto varias teorías sobre su aparición, una de ellas es el crecimiento espontáneo de MI bajo el epitelio escamoso en las zonas de unión escamo-columnar (como la línea Z endoscópica) o adyacente a islotes de epitelio escamoso sobre EB. Otra de las teorías postula que la toma de biopsias en la vigilancia endoscópica estimula la regeneración por epitelio neoescamoso en el área de la extracción endoscópica, enterrando de esta forma la MI y explicando la aparición de islotes de epitelio escamoso en el EB. Aunque no está claro el papel a nivel clínico que puede jugar la presencia de EB enterrado, sí que se describe en la literatura que su aparición tras la RFA es baja, mucho menor que la descrita en otras técnicas ablativas como TFD (256).

El curso del EB enterrado es habitualmente benigno y se ha descrito progresión a ADC excepcionalmente (257) (258). No obstante, la posibilidad de progresión maligna de las glándulas enterradas bajo epitelio escamoso apoya la necesidad de continuar la vigilancia endoscópica, aunque se haya alcanzado la CE-MI tras la terapia ablativa. En un estudio (259) de seguimiento a pacientes que fueron sometidos a RFA, se analizaron 2.515 biopsias sobre epitelio neoescamoso, reportándose EB oculto en el 0,1% de ellas. Sin embargo, cuando las biopsias fueron tomadas de pequeños "islotes" de mucosa metaplásica, este diagnóstico alcanzó el 21% de las biopsias. Esto evidencia la importancia de una adecuada inspección endoscópica que descarte lesiones visibles o residuales antes de la toma de biopsias y la disponibilidad de esta información por el patólogo antes de realizar un diagnóstico de EB oculto.

1.2.5. RECURRENCIA

La RFA es una técnica eficaz para conseguir la desaparición tanto de la displasia, como de la MI en los pacientes con EB, pero los datos disponibles sobre la durabilidad de esta erradicación del EB en el seguimiento son variables.

Definimos recurrencia cuando aparece MI o displasia en aquellos pacientes que habían alcanzado la CE-MI (260). Los informes iniciales obtuvieron resultados muy optimistas, informando del mantenimiento de una CE-D en el 98% y una CE-MI en el 90% de los pacientes a los 3 años de la RFA, sin necesidad de tratamiento adicional (223).

En el ensayo clínico aleatorizado y multicéntrico llevado a cabo por Phoa et al. (224), la RFA mostró una reducción en la progresión neoplásica en pacientes con DBG de forma mantenida tras un seguimiento de 3 años. Recientemente (2020) se ha publicado la continuación de este estudio, que ha sido alargado 40 meses adicionales, demostrando que la RFA es una técnica que favorece CE-D y CE-MI de forma duradera, con una recurrencia de MI del 9% tras una mediana de seguimiento de 73 meses, destacando que las recurrencias han sido en forma de islotes o lengüetas menores de 1 cm (246).

Las tasas de recurrencia varían según los estudios, oscilando desde menos del 10% por paciente-año (261) (262) (263) hasta tasas de recurrencias más elevadas cuando el seguimiento era mayor. Uno de los estudios más largos disponibles en la literatura con un seguimiento a 5 años, observó que hasta 1/3 de los pacientes tenían recurrencia de MI y 17% tuvieron recurrencia de displasia. Además, la mayoría de las recurrencias observadas ocurrían en el primer año, pudiendo volver a alcanzar la CE-MI tras aplicar de nuevo la terapia ablativa (260).

En la mayoría de las ocasiones la recurrencia se da en el grado histológico de MI negativo para displasia, siendo infrecuente la progresión neoplásica, es decir, una recurrencia de un grado histológico más avanzado que el previo a la terapia ablativa (264) (265). Estos datos demuestran que es necesario la vigilancia endoscópica tras la consecución de una CE-MI y que la mayoría de las recurrencias son susceptibles de retratamiento endoscópico para su resolución (262) (266). Sin embargo, la frecuencia a la que debe realizarse esta vigilancia endoscópica no está clara y está basada en opiniones de expertos. La mayoría varían la periodicidad en función del grado histológico del EB antes de la terapia. Bedi et al. (267) coinciden con las recomendaciones del ACG (45), proponiendo una vigilancia trimestral el primer año, semestral en segundo año y posteriormente anual en el caso de pacientes con DAG o CIM, siendo esta frecuencia menos agresiva en el caso de pacientes con histología basal de DBG donde se recomendaba vigilancia semestral el primer año y después anual (45).

Wani et al. (266) realizaron una revisión sobre el manejo de pacientes con DBG en la que incluyó recomendaciones sobre vigilancia endoscópica tras la terapia ablativa, diferenciando la periodicidad del seguimiento endoscópico en función de si se había alcanzado o no la CE-MI. En su propuesta recomiendan una revisión anual los dos primeros años y cada tres años en los pacientes que se había alcanzado la CE-MI con un esquema más agresivo en los pacientes en los que no se había alcanzado dicha erradicación.

Aunque la frecuencia no está completamente definida en las guías de práctica clínica, si hay unanimidad en que los pacientes que han sido sometidos a terapia endoscópica deben entrar en un programa de vigilancia endoscópica con biopsias aleatorias, tanto de la UEG, como del segmento, donde se asentaba originalmente el EB, así como biopsias dirigidas a las lesiones visibles (45) (21) (125) (266).

1.3. BIOMARCADORES

Actualmente el único método aceptado para el diagnóstico y seguimiento del EB es la endoscopia con toma de biopsias. Su objetivo es detectar de forma precoz los cambios displásicos tempranos e implantar un tratamiento antes de que evolucione a un proceso neoplásico. Sin embargo, la toma de biopsias no permite deducir con antelación qué individuos tienen una mayor predisposición a sufrir progresión tumoral. Por ello, es necesario el desarrollo de

estrategias como el uso de biomarcadores que nos ayuden a predecir el curso de la enfermedad, permitiendo una estratificación del riesgo de ADC de cada individuo y optimizar su manejo terapéutico.

En términos generales, cuando hablamos de biomarcadores nos referimos a la presencia de un indicador medible de un estado o condición biológica particular. Sin embargo, encontrar un único biomarcador para predecir la progresión de EB a ADC resulta complejo, por lo que es necesario el estudio de varios biomarcadores junto al análisis histopatológico clásico para identificar aquellos pacientes que presenten una mayor probabilidad de progresar hacia un estadio de peor pronóstico de su enfermedad (268).

1.3.1. p53

Uno de los biomarcadores más estudiados es la p53, que figura en la guía de práctica clínica de la BSG, en la que recomiendan su uso de forma rutinaria en la evaluación histológica, considerándola un complemento del diagnóstico clínico (21). El TP53 es un gen supresor de tumores, que se encuentra en el brazo corto del cromosoma 17 y codifica una proteína de 53 kDa (por lo tanto, p53). Este gen se transcribe en respuesta a una lesión de ADN. La proteína p53 salvaje ("wild") actúa disminuyendo la proliferación celular para que el ADN dañado sea reparado y así evitar la replicación del ADN defectuoso. Si la lesión en el ADN es grave y no es posible su reparación de forma adecuada, la p53 induce la apoptosis celular (269). La inactivación y pérdida de función de p53 tiene como consecuencia la inestabilidad genética y mutaciones que afectan a múltiples genes involucrados en la proliferación y diferenciación celular, induciendo cambios moleculares y morfológicos que resultan clave en la evolución al proceso de carcinogénesis. Dadas las diversas funciones que desempeña la p53 para proteger la integridad del ADN celular, no es de extrañar que esté implicada en más de la mitad de las neoplasias humanas, incluido el ADCE (270).

En general, para que se produzca la pérdida de la funcionalidad de la proteína p53 se tienen que inactivar ambos alelos del gen TP53, ya sea por una mutación puntual que afecte simultáneamente a ambos alelos (deleción cromosómica por ejemplo), o bien si ya hay un alelo inactivo (heterocigosidad) y la mutación afecta al único alelo activo que queda. De cualquier manera, el resultado es la producción de una proteína p53 totalmente afuncional (270).

La proteína p53 de tipo salvaje se degrada rápidamente, pero diversas mutaciones de los dos alelos del gen TP53 inducen la producción de proteína p53 afuncional que no se degrada. Como el daño continúa, se produce un círculo vicioso por el cual la célula induce la producción continua de p53 afuncional, que se va acumulando progresivamente en el núcleo, siendo de esta forma detectable por inmunohistoquímica, como una tinción nuclear intensa (269).

La expresión aberrante de la p53 ha demostrado en los estudios ser un indicador útil de progresión neoplásica en el EB (271) (272) (165) y se puede detectar en pacientes con EB, incluso en ausencia de displasia en el estudio inmunohistopatológico (273). Esta capacidad de la p53 de aparecer alterada, precediendo a la aparición de displasia a nivel histológico, hace que sea un buen marcador pronóstico para identificar aquellos pacientes que vayan a tener más riesgo de displasia. Además, se ha observado que la positividad inmunohistoquímica para la p53 se incrementa a lo largo de esta secuencia histológica: MI - DBG - DAG - ADCE (274).

1.3.2. Ki67

Ki67 es una proteína nuclear que se expresa en células que están en las fases activas del ciclo celular (fases G1, S, G2 y M) y está ausente en las células en fase quiescente (G0), por lo tanto, es un marcador de proliferación celular (275). Debido a que el antígeno Ki67 estaba presente en todas las células en proliferación (células normales y tumorales), se convirtió en una herramienta útil para determinar el grado de proliferación de una población celular determinada y comenzó a utilizarse como inmunomarcador de utilidad pronóstica en diferentes tipos de neoplasias (276). Se ha demostrado que Ki67 aumenta en el EB, tanto en pacientes con cambios displásicos, como en menor cuantía en pacientes con cambios regenerativos, probablemente en respuesta al daño sufrido por el epitelio secundario a la presencia de reflujo ácido al que está expuesto (277). El nivel de expresión de Ki67 que caracteriza la

actividad proliferativa de las células aumenta con la secuencia: MI - DBG - DAG - ADCE (278). En condiciones normales la proteína se expresa en la base de las criptas glandulares, de forma similar al epitelio intestinal normal. Sin embargo, a medida que se van produciendo cambios deletéreos en las células, el patrón de expresión de la proteína cambia gradualmente, afectando también al epitelio superficial, lo que constituye un indicio de cambios displásicos en proporción directa a la severidad de los mismos (275) (279).

Por tanto, la elección de la expresión de las proteínas p53 y Ki67 como factores que puedan predecir la evolución maligna del EB podría ser de utilidad para identificar aquellos pacientes con un riesgo mayor de ADCE (274) (277) (280).

1.3.3. ÍNDICE DE APOPTOSIS

La apoptosis consiste en una muerte celular programada con el objetivo de eliminar aquellas células enfermas o genéticamente dañadas, protegiendo al tejido de una transformación neoplásica. Normalmente, las poblaciones celulares deben mantener una homeostasis entre la proliferación y la pérdida celular. Por lo tanto, cualquier alteración en el equilibrio de la proliferación y la apoptosis podría precipitar fenómenos de carcinogénesis en pacientes con EB, ya que la MI representa un epitelio inestable que tiene potencial maligno. En consecuencia, una mayor proliferación celular y una actividad apoptótica relativamente baja podría estar relacionada con su progresión neoplásica (281).

1.3.4. USO COMBINADO DE BIOMARCADORES

Actualmente existen escasos estudios sobre el uso de biomarcadores en pacientes con EB en relación al tratamiento aplicado para la corrección del RGE.

Chen et al. (282) midieron el índice Ki67 antes y después de la cirugía antirreflujo, observando un incremento del mismo en los 2 años siguientes al procedimiento, con un descenso que se mantenía estable hasta alcanzar valores prequirúrgicos. No quedaba claro si el incremento en la proliferación en el posoperatorio inmediato podría ser debido a cambios inflamatorios secundarios a la cirugía. Sin embargo, observaron un mayor índice proliferativo y aparición de displasia en aquellos pacientes con mal control del reflujo ácido objetivado mediante estudio pHmétrico. Esta observación apoya la hipótesis que un mayor índice de Ki67 está relacionado con la presencia de reflujo incontrolado, por lo que se crea un ambiente favorable para el desarrollo de displasia. El mismo grupo de investigadores (281), estudiaron la actividad apoptótica en el EB tras la realización de una gastroplastia de Collis-Nissen. En primera instancia, identificaron un aumento de la apoptosis en paralelo con el aumento de la proliferación en el posoperatorio inmediato, que podría corresponder a un mecanismo de adaptación de la MI tras la manipulación quirúrgica. Posteriormente observaron un aumento constante de la apoptosis y una disminución de la proliferación, poniendo de manifiesto que la corrección del RGE tras la cirugía ejerce un efecto protector sobre la mucosa del EB. Además, esta afirmación viene reforzada por el hecho de que los pacientes en los que persistía la exposición ácida no mostraron ese aumento del índice apoptótico.

Uno de los pocos estudios aleatorizados disponibles en la literatura (283) comparaba el uso combinado de biomarcadores de malignidad (Ki67, p53 y apoptosis) entre pacientes con EB sometidos a tratamiento médico frente a quirúrgico en un seguimiento a lo plazo (rango de 5 a 10 años). Los resultados mostraron una estabilización de Ki-67 y p53, así como el aumento del índice apoptótico en pacientes con EB tras la cirugía antirreflujo, mientras que en el grupo de tratamiento médico se observó un aumento progresivo de Ki-67 y p53 junto con una disminución de la apoptosis celular. Estos datos permanecieron similares tras excluir a aquellos pacientes con reflujo ácido patológico objetivado con pHmetría, sugiriendo que la cirugía antirreflujo es más eficiente en la estabilización del EB.

A pesar de los avances moleculares, aún no se ha consensuado un biomarcador ideal para el EB, pero dado es posible extraer esta información de las mismas biopsias tomadas en la vigilancia endoscópica, es planteable la combinación

de estos tres marcadores para ayudar a seleccionar a aquellos pacientes que tienen un mayor riesgo de progresión neoplásica y que requieran una vigilancia endoscópica intensificada o bien, terapia ablativa (268).

1.3.5. MICROARN

Entre los biomarcadores moleculares estudiados en las enfermedades neoplásicas están los microARN (miARN). Los miARN son moléculas de ARN de pequeño tamaño (en torno a 16- 29 nucleótidos) no codificantes, que median la regulación postranscripcional del ARN mensajero (ARNm). La mayoría de las funciones conocidas de miARN se relacionan con regulación génica negativa, que silencian la expresión génica, generalmente al interferir con la estabilidad del ARNm o la traducción de proteínas (284). Los mecanismos reguladores de los miARN implicados en la progresión del cáncer simulan las piezas faltantes de un puzzle y ahora son esenciales para trazar el panorama molecular de la progresión neoplásica (285). Hasta la fecha cada tipo de tumor analizado ha tenido un perfil de miARN significativamente diferente al del tejido normal correspondiente (284).

Feber et al. (286) fueron de los primeros en reportar su uso en el estudio de la neoplasia esofágica y demostraron que los patrones de expresión de miARN distinguen los diferentes tipos histológicos presentes a nivel esofágico, además de discriminar entre tejido con potencial maligno del tejido normal. La identificación de estas diferencias en la expresión de miARN asentaba la base para identificar a los pacientes que tienen un alto riesgo de progresión a cáncer y que, por lo tanto, necesitan un seguimiento más estrecho o un tratamiento más agresivo. Desde entonces diferentes grupos de investigación han descrito la presencia de una expresión alterada de miRNA con efectos proliferativos, antiapoptóticos y actividad tumoral que podrían contribuir a la progresión neoplásica en la mucosa esofágica (285) (287) (288) (289) (290) (291). Además, en algunos estudios se ha descrito la expresión de algunos miARN en asociación significativa con un mal pronóstico en pacientes con ADCE sobre EB en comparación con ADCE esporádico. Por lo que esclarecer cuáles son los miARN relevantes para la carcinogénesis esofágica es potencialmente útil desde el punto de vista clínico, para desarrollar biomarcadores de pronóstico e identificar nuevas estrategias terapéuticas (292).

Uno de los estudios más interesantes descritos en la literatura fue llevado a cabo por Revilla-Nuin et al. (293), donde evaluaron los cambios en la expresión de los miRNAs en pacientes con EB durante un seguimiento de 5 años. En dicho estudio se observaron las diferencias entre aquellos pacientes con EB que progresaron a ADCE frente a los que no tuvieron progresión neoplásica. Para ello realizaron el estudio con un panel de 23 miRNAs, cuyos perfiles de expresión varían durante la progresión del EB a ADCE, 4 de los cuales (miR-192, 194, 196a y 196b) permiten identificar la enfermedad en un estadio temprano.

Como hemos visto con anterioridad, el segmento metaplásico del EB puede ser tratado con terapias ablativas endoscópicas, consiguiendo la erradicación de esta mucosa preneoplásica y su sustitución por un epitelio neoescamoso, por ello se investigan las diferencias en la expresión de miRNAs entre mucosa neoescamosa y escamosa normal (294) (295).

Aunque la erradicación completa del EB se consiga mediante la terapia ablativa endoscópica, es interesante disponer de información a nivel molecular que nos ayude a adelantarnos a la aparición de recurrencia o de progresión a ADCE y poder optimizar el manejo de nuestros pacientes, destacando la necesidad de nuevos biomarcadores de pronóstico, como los miRNAs.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El EB se define como el cambio del epitelio escamoso que normalmente recubre el esófago por un epitelio columnar en cuyas biopsias aparece MI con células caliciformes (24) (25), con capacidad para degenerar a ADC. Es decir, el concepto de EB es actualmente tanto endoscópico como histológico (26).

El EB está claramente vinculado con la ERGE y con un aumento de riesgo para el desarrollo de ADCE. La importancia del EB radica en este potencial premaligno, estimado en 10 veces superior al de la población general (34) (35) (36) (37) y sigue de forma habitual la secuencia: inflamación – MI – DBG – DAG – ADC. Debido a esta condición preneoplásica y al aumento progresivo de la incidencia de ADCE en los últimos años, el EB ha sido desde que se describió (1957) y sigue siendo, uno de los polos de la investigación científica que más interés suscita.

La detección precoz del EB y su tratamiento, por tanto, son esenciales para evitar la progresión a ADCE. Durante décadas la estrategia seguida para prevenir las complicaciones neoplásicas, se ha basado en protocolos de vigilancia endoscópica de forma periódica con toma de biopsias a fin de detectar de forma precoz los cambios displásicos e implantar un tratamiento antes de que se desarrolle un ADCE. Sin embargo, la toma de biopsias por sí sola no permite deducir con antelación qué individuos tienen una mayor predisposición a sufrir progresión tumoral.

Por ello, es necesario el desarrollo de otras estrategias como el uso de biomarcadores que nos ayuden a predecir el curso de la enfermedad, permitiendo determinar el subgrupo de pacientes que presenten un mayor riesgo de progresión a ADCE (268). En la actualidad, la evidencia experimental ha comunicado la utilidad del uso de la inmunohistoquímica, basado en la reacción antígeno-anticuerpo para determinar la presencia de proteínas en el núcleo de las células epiteliales. En el caso del EB, el índice de proliferación se determina con la expresión de la proteína Ki67 (275) y del acúmulo anormal de la proteína p53, cuya alteración conduce a un estado de inestabilidad genética que resulta clave en la carcinogénesis (269) (270). Los biomarcadores p53 y Ki67 usados conjuntamente resultan ser una herramienta satisfactoria como factor predictor de progresión maligna en el EB, siendo especialmente útiles para identificar aquellos pacientes con mayor inestabilidad del epitelio y, por tanto, con mayor posibilidad de degeneración. Ambos aumentan su positividad inmunohistoquímica a lo largo de esta secuencia histológica: MI – DBG – DAG – ADCE (274) (278). Normalmente, las poblaciones celulares deben mantener una homeostasis entre la proliferación y la pérdida celular. La apoptosis consiste en una muerte celular programada con el objetivo de eliminar aquellas células enfermas o genéticamente dañadas, protegiendo al tejido de una transformación neoplásica. Por lo tanto, cualquier alteración en el equilibrio de la proliferación y la apoptosis podría precipitar fenómenos de carcinogénesis en pacientes con EB ya que la MI representa un epitelio con potencial maligno. El uso de la inmunohistoquímica asociada a la anatomía patológica puede ser una herramienta útil que ayude a optimizar el manejo de los pacientes con EB (281) y hoy día, se está implantando en la práctica clínica diaria.

Por otro lado, dado que la ERGE está muy relacionada con el desarrollo del EB, un pilar del tratamiento de esta enfermedad es el tratamiento eficaz de la ERGE crónica. Para ello, clásicamente podía ser manejada mediante un tratamiento médico más conservador, habitualmente con el uso de fármacos antisecretores como los IBPs o mediante un procedimiento quirúrgico con la práctica de técnicas antirreflujo. Los estudios realizados por el grupo de Cirugía General de nuestro centro (296) (283) pretendían conocer cuál de estos tratamientos para el control del reflujo era superior para evitar la progresión neoplásica, sin encontrar diferencias concluyentes en ambos grupos. No obstante, sí observaron que en los casos en los que la cirugía antirreflujo era eficaz, el epitelio del EB presentaba una mayor estabilidad en el estudio inmunohistoquímico, sugiriendo que la cirugía antirreflujo eficaz, al ser capaz de suprimir tanto el reflujo ácido como el de contenido biliopancreático (297), también ejercería un efecto protector a nivel celular, tanto a nivel de la proliferación celular como de las posibles alteraciones del ciclo celular que podrían traducirse en alteraciones displásicas o neoplásicas. Desafortunadamente, aunque estos estudios sugieran que el tratamiento quirúrgico eficaz reduce el riesgo de malignización del EB, lo cierto es que la presencia del epitelio metaplásico y su evolución a ADCE sigue estando presente ya que ninguna de las dos opciones conseguía su erradicación.

En los últimos años, el avance en las técnicas endoscópicas y en especial, la aparición de la RFA ha ampliado las opciones terapéuticas en el EB, ofreciendo una opción eficaz y segura para erradicar el segmento metaplásico

mediante el uso del sistema Barrx® (Medtronic), comúnmente conocido como sistema HALO, que permite la aplicación constante y uniforme de energía de RFA a la mucosa con la que contacta (235) sin afectar a la capa submucosa subyacente (251). Este sistema produce un estado de hipertemia local que induce daño del tejido objeto de tratamiento, su posterior desprendimiento y la regeneración del mismo por epitelio neoescamoso (225), haciendo desaparecer la MI y, por tanto, la predisposición tumoral. Esto ha supuesto una mejora esperanzadora en el manejo de estos pacientes ya que nos permite ofrecerles una terapia combinada que consistiría en un tratamiento antirreflujo (bien sea médico o quirúrgico) junto con la eliminación del EB mediante RFA, con el fin de erradicar la MI y por consiguiente, la posibilidad de malignización. Sin embargo, aunque la RFA sea efectiva y el segmento de EB haya sido erradicado en su totalidad puede aparecer una recurrencia de la enfermedad, la llamada displasia o MI *de novo* (260), especialmente si no se controla eficazmente el RGE. Además, se ha comunicado la aparición, en el seguimiento tras el tratamiento ablativo, de MI por debajo del epitelio neoescamoso (el denominado Barrett "enterrado u oculto") (241), que puede pasar desapercibida en la endoscopia, por lo que es esencial tomar múltiples biopsias en profundidad. Por ello, el uso de esta terapia endoscópica no permite excluir a estos pacientes de un programa de vigilancia endoscópica convencional (262).

Basados en los hechos anteriormente comentados, nos planteamos valorar la eficacia del uso de la RFA para la erradicación del segmento metaplásico y cuál sería el tipo de tratamiento antirreflujo más eficaz (médico o quirúrgico) asociado a la ablación, para evitar la recurrencia de la MI (y, por tanto, el riesgo de malignización). Para ello realizamos este estudio con los siguientes objetivos:

1. Analizar la eficacia de la ablación endoscópica del segmento metaplásico en pacientes con EB negativo para displasia o con DBG sin lesiones visibles, mediante el uso RFA con sistema Barrx® (Medtronic) en los que no hayan sido detectadas alteraciones con DAG durante un mínimo de 5 años. Contabilizar las sesiones requeridas para erradicar el segmento metaplásico y los posibles efectos adversos derivados de esta técnica. Realizar un despistaje de EB enterrado u oculto, recurrencias y riesgo de ADC.

2. Comparar los resultados endoscópicos, histopatológicos e inmunohistoquímicos (expresión anómala de p53, Ki-67 e índice de apoptosis) entre dos grupos de pacientes con EB distribuidos según la eficacia de su tratamiento antirreflujo que puede ser tratamiento médico (basado en el consumo diario de IBPs o cirugía antirreflujo no competente cuando el uso IBPs consigue el control del reflujo ácido) o tratamiento quirúrgico con una cirugía antirreflujo competente.

3. PACIENTES Y MÉTODOS

3.1. GRUPO DE PACIENTES

Los pacientes objeto de esta Tesis Doctoral se obtuvieron de un estudio prospectivo y randomizado que comparaba el tratamiento médico con IBPs y tratamiento quirúrgico mediante FPN en el EB. Dicho estudio comenzó en 1982 en la Unidad de Cirugía Esofágica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Los resultados globales fueron publicados en varias ocasiones (296) (283) (298).

En el estudio original (296) se recogieron datos de un total de 146 pacientes con EB evaluados para su inclusión en el estudio entre el año 1982 y el 2000. Los pacientes fueron aleatorizados de forma prospectiva en 2 grupos de tratamiento: quirúrgico mediante la realización de técnica antirreflujo o médico con el uso de fármacos antisecretores. La conclusión principal del trabajo fue que la cirugía antirreflujo eficaz protege de la malignización del EB mejor que el tratamiento médico con IBPs.

Para llevar a cabo el estudio de esta Tesis Doctoral, dividimos un subgrupo de pacientes seleccionados por el criterio de un tratamiento eficaz, médico o quirúrgico. Consideramos eficacia del tratamiento cuando haya un adecuado control sintomático y ausencia de reflujo ácido objetivado mediante el uso de pHmetría ambulatoria de 24 horas (entendido éste como un tiempo con pH < 4 en 24 horas menor al 4,5%) (299).

De todos los pacientes con EB del estudio original que seguían siendo revisados anualmente en la consulta de la Unidad de Cirugía Esofágica del Servicio de Cirugía General, fueron seleccionados aquellos que cumplían los siguientes criterios de inclusión, y se les ofreció la posibilidad de erradicar el EB mediante RFA endoscópica.

Los criterios de inclusión fueron:

- Pacientes asintomáticos
- Pacientes sometidos a FPN por el mismo equipo quirúrgico.
- Pacientes con tratamiento médico consistente en la toma crónica de IBPs.
- Pacientes con EB sin displasia o con DBG y una longitud mínima del segmento metaplásico de 3 cm, reconocido endoscópicamente y confirmado por el patólogo mediante la toma de biopsias según el protocolo de Seattle.
- Pacientes con EB sin complicaciones estenóticas u otras lesiones visibles (cáusticas, varices, lesiones nodulares, etc.).
- Pacientes con EB con al menos una evaluación endoscópica previo al procedimiento ablativo con endoscopio de alta resolución y cromoendoscopia sin observar lesiones nodulares ni anormalidades en la mucosa sospechosas de malignidad y confirmadas en las biopsias (DAG o ADC).
- Pacientes con ausencia de reflujo ácido objetivado mediante pHmetría ambulatoria de 24 horas previo a la realización de RFA endoscópica.
- Pacientes que han otorgado su consentimiento para la técnica y para la obtención de muestras de biobanco.
- Pacientes con seguimiento mínimo tras la aplicación de RFA endoscópica de 2 años.

Los criterios de exclusión fueron:

- Pacientes con sintomatología de reflujo
- Pacientes con datos endoscópicos de esofagitis péptica.
- Pacientes con técnica quirúrgica diferente a FPN (2 pacientes con intervención de Collis-Nissen fueron excluidos)
- Pacientes con un EB corto (2 pacientes fueron excluidos)
- Pacientes con DAG o lesiones visibles a nivel endoscópico (fueron excluidos 1 paciente con varices esofágicas y 2 pacientes con DAG y lesión visible subsidiaria de resección)
- Pacientes con complicaciones estenóticas

- Pacientes que rechazaron los consentimientos informados
- Pacientes que no han seguido el seguimiento endoscópico mínimo de 2 años exigido

Se evaluaron 33 pacientes, quedando finalmente nuestro grupo de estudio constituido por 26 pacientes. Estos pacientes se dividieron en dos subgrupos, un grupo de tratamiento médico y un grupo de tratamiento quirúrgico, que se describen a continuación:

- Tratamiento médico: incluye un total de 14 pacientes sometidos a tratamiento médico que consistió en medidas higiénico-dietéticas y posturales junto con farmacoterapia, en concreto, IBPs (13 con esomeprazol y 1 con lansoprazol), cuyas dosis se adecuaron hasta conseguir una pHmetría negativa. Este grupo estaba compuesto por 8 pacientes no intervenidos quirúrgicamente y por 6 pacientes que fueron sometidos a cirugía antirreflujo, no siendo ésta suficiente para el control del reflujo ácido patológico y requiriendo el uso diario de IBPs para su control.
- Tratamiento quirúrgico: constituido por 12 pacientes, intervenidos por el mismo equipo quirúrgico, a los que se les realizó un procedimiento antirreflujo mediante una laparotomía media supraumbilical (n = 2) o laparoscopia (n = 10). Se les practicó una FP de Nissen corta (1.5 – 3 cm) sobre un tutor de 48-50 French. Fijaron la FP al diafragma para evitar su migración al tórax. En todos los casos se cerraron los pilares del hiato esofágico mediante puntos de material no reabsorbible.

Tras ser evaluados los pacientes de forma consecutiva por el Servicio de Cirugía General, éstos fueron derivados a la consulta de Aparato Digestivo donde fueron atendidos por facultativos con formación específica y especial dedicación a patología esofágica, quienes explicaron a los pacientes en qué consistía la técnica ablativa endoscópica, aportaron el consentimiento informado para la misma (véase anexo 8.1) y para biobanco (véase anexo 8.2), así como procedieron a programar la evaluación endoscópica. Los pacientes con EB de ambos grupos de tratamiento fueron sometidos a terapia ablativa endoscópica mediante RFA y seguimiento endoscópico posterior.

El presente trabajo es un estudio prospectivo de cohortes, unicéntrico y experimental que fue llevado a cabo en el Hospital Clínico Virgen de la Arrixaca entre mayo de 2013 y mayo de 2021.

El estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

3.2. RECOGIDA DE DATOS

Para la realización del estudio se recopilaron los siguientes datos:

Datos epidemiológicos:

- Datos demográficos: se registraron el sexo, edad y raza de los pacientes.
- Hábito tabáquico y su categorización según estado actual (fumador activo, ex fumador y no fumador).
- Presencia o ausencia de AF de EB o ADCE.
- Sintomatología de reflujo: se ha extraído de la historia clínica de los pacientes el síntoma principal por el que fue diagnosticado de EB (pirosis y/o regurgitación, disfagia, tos crónica, anemia o asintomático), el inicio del mismo y su tiempo de evolución.
- Exploración física: talla en metros, peso en kilogramos y cálculo numérico de IMC (kg/m^2) y su categoría según la clasificación de obesidad de la Sociedad Española de Obesidad (SEEDO) (Tabla 7).

Tabla 7. Clasificación de obesidad de la SEEDO.

Interpretación IMC según SEEDO	IMC (kg/m²)
Peso insuficiente	< 18,5
Normopeso	18,5 - 24,9
Sobrepeso Grado I	25 - 26,9
Sobrepeso Grado II	27 - 29,9
Obesidad Tipo I	30 - 34,9
Obesidad Tipo II	35 - 39,9
Obesidad Tipo III (mórbida)	40 - 49,9
Obesidad Tipo IV (extrema)	> 50

Datos endoscópicos e histológicos

- Datos endoscópicos: número de endoscopias realizadas desde el inicio del presente estudio, longitud del EB y caracterización según la clasificación de Praga, presencia/ausencia de HHD y su longitud en centímetros.
- Datos histológicos:
    - Datos generales: número total de biopsias realizadas, presencia de MI, presencia de DBG previo a la técnica ablativa.
    - Resultados tras el tratamiento ablativo expresados como CE-MI, erradicación no completa de MI y EB enterrado/oculto.
    - Resultados al final del seguimiento expresados como ausencia de EB, seguimiento de MI (aplicada a los pacientes con erradicación no completa de MI y por tanto, persistente) y seguimiento de MI *de novo* (recurrencia de MI en aquellos pacientes que se había alcanzado la CE-MI).
- Datos inmunohistopatológicos: niveles de Ki-67, expresión anómala de p53 e índice de apoptosis expresados en porcentaje tanto antes como después de aplicar la terapia ablativa con RFA.
- Datos derivados de la terapia ablativa: número de sesiones requeridas, tipo de catéter utilizado, efectos adversos reportados por los pacientes (odinofagia, disfagia, dolor torácico y dolor abdominal, fiebre, nauseas o vómitos) y complicaciones que han requerido atención hospitalaria (urgencias, hospitalización, dilatación endoscópica).
- Datos pHmétricos disponibles en la historia clínica previo al tratamiento antirreflujo (médico o quirúrgico) y tras la aplicación de terapia ablativa, considerándose reflujo ácido patológico si el porcentaje total de pH < 4 fue superior al 4,5% en 24 horas (299).

Todos estos datos eran exportados en un registro de forma consecutiva y prospectiva, de manera anónima en formato Excel para poder efectuar posteriormente el análisis en el software estadístico.

3.3. METODOLOGÍA DE ESTUDIO

3.3.1. ESTUDIO ENDOSCÓPICO

La evaluación endoscópica se realizó con endoscopios de alta resolución con magnificación y cromoendoscopia para optimizar la evaluación del patrón de la superficie mucosa y la trama vascular. La cromoendoscopia se llevó a cabo tanto virtual como tradicionalmente con ácido acético al 2%. Para ello, desde el inicio del estudio en mayo de 2013 hasta marzo de 2016 se utilizaron gastroscopios de la marca Olympus y modelo GIF-160, y desde abril 2016 hasta mayo de 2021, se usaron de la marca Pentax y modelo EG29i10.

Durante la endoscopia, se procedió a realizar una evaluación exhaustiva de toda la mucosa con el fin de detectar y describir cualquier anormalidad mucosa visible susceptible de resección. Asimismo, se describieron las características del EB, su longitud y morfología (circunferencial o focal como "lengüetas" o "islotes"), tomando como puntos de referencia los incisivos, la unión escamocolumnar y la UEG. Para valorar la presencia de HHD y su longitud en caso de la que hubiere, se tomó como referencia la UEG y la impronta diafragmática.

Para unificar los informes endoscópicos, se usó en el juicio clínico la clasificación endoscópica de Praga, recomendada por las guías clínicas (28) (32) (33) y se realizó una toma reglada de biopsias para la confirmación histológica según el protocolo de Seattle. Dicha toma de biopsias comenzó 1-2 cm por encima de la UEG y se avanzó proximalmente, con tomas de biopsia aleatorias en los cuatro cuadrantes cada 2 cm en aquellos pacientes con MI sin displasia (21) (26) y cada centímetro en aquellos con DBG, aparte de la toma de biopsias dirigidas en caso de reconocimiento de lesiones visibles (24). Todo ello se remitió etiquetado debidamente y en frascos separados (26) (21) (24) para su estudio histopatológico e inmunohistoquímico. Además, para evitar confusiones en el diagnósticos de DBG o displasia indefinida, no eran tomadas biopsias si se detectaba inflamación esofágica activa, como esofagitis péptica (21), es decir, no se incluyeron pacientes con esofagitis péptica activa.

3.3.2. ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO

Todas las muestras de tejido recolectadas en el estudio endoscópico, eran remitidas en un kit estandarizado fijadas con formalina al laboratorio de Anatomía Patológica de nuestro centro hospitalario. Dichas muestras fueron procesadas utilizando un procesador histológico convencional (Excelsior, Thermo Scientific, Madrid, Spain) (Figura 19). Una vez completado el procesado, las muestras fueron incluidas en bloques de parafina para preservarlas indefinidamente y facilitar el corte de las mismas, utilizando un sistema de inclusión modular (Thermo Histostar, Thermo Scientific) (Figura 19).

Figura 19. Imagen de procesador histológico convencional Excelsior, Thermo Scientific (imagen izquierda). Imagen sistema de inclusión modular Histostar, Thermo Scientific (imagen derecha). Fuente: cortesía de Carlos Martínez Cáceres, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB), Murcia.

Las muestras preservadas fueron seccionadas usando un microtomo de rotación tipo Minot (Thermo HM 55S, Thermo Sicientific) (Figura 20), obteniendo cortes de 3 micrómetros de espesor que fueron depositados en un portaobjetos con carga electrostática (SuperFrost PLus Slides, Thermo Scientific, Madrid, España) y secados para asegurar la adhesión del corte obtenido a la superficie del portaobjetos.

Figura 20. Imagen de microtomo de rotación tipo Minot, Thermo Scientific. Fuente: cortesía de Carlos Martínez Cáceres, IMIB, Murcia.

Una vez secados, los portaobjetos fueron teñidos con una técnica histoquímica de tinción convencional, la tinción de hematoxilina-eosina. Esta tinción consta de dos colorantes: hematoxilina (que tiñe de azul las sustancias con carácter ácido, como los núcleos de las células) y la eosina (que tiñe de un color rojo las sustancias con carácter básico, como el citoplasma). Los portaobjetos teñidos fueron examinados por un patólogo cualificado y con amplia experiencia para el diagnóstico de EB.

Una vez realizado el diagnóstico histopatológico de EB (definido en nuestro estudio como la presencia de MI con células caliciformes), se precedió a su categorización de los pacientes atendiendo a los criterios definidos por la clasificación de Viena: negativo para displasia, indefinido para displasia, DBG y DAG (158) (159) (160) (161). En caso de aparición de displasia, un segundo patólogo experto era requerido para su confirmación.

3.3.3. ESTUDIO INMUNOHISTOQUÍMICO

Una parte de las muestras se conservó en frascos de formalina comercial al 4% tamponada (Panreac Quimica, Barcelona, España), mientras que la otra parte de las muestras (de la misma zona de donde se extrajo la parte fijada en formalina) se conservó en tubo Eppendorf con ARN-later (Sigma (Merck), Madrid, España) para posterior estudio genómico.

Estudio de proliferación

La técnica inmunohistoquímica es un procedimiento inmunológico basado en reacción antígeno-anticuerpo. Desarrollado por Hsu y Raine en 1981 (300), básicamente se trata de usar anticuerpos para localizar una proteína específica de la célula usando el complejo biotina-avidina-peroxidasa. La peroxidasa, cuando reacciona con una mezcla reveladora, produce un precipitado de color que permite identificar visualmente la zona donde se localiza la proteína (inmunoreacción positiva). Para ello, se utilizó un kit comercial (sistema EnVision Flex, de la casa Agilent-Dako) con el que las células positivas a los marcadores se caracterizaron por tener un precipitado de color marrón de localización nuclear (Ki67 o p53) en un fondo de color azul morado (contraste ofrecido por la hematoxilina).

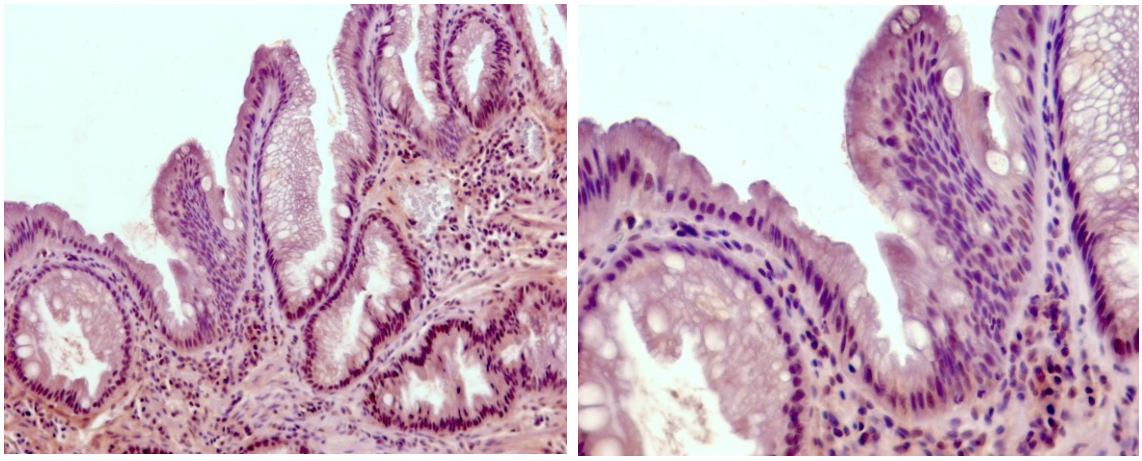


Figura 21. Biomarcador p53 en paciente con EB negativo para displasia, en campo epitelial a 200x (izquierda) y a 400x campo de gran aumento (derecha). Fuente: cortesía de Carlos Martínez Cáceres, IMIB, Murcia.

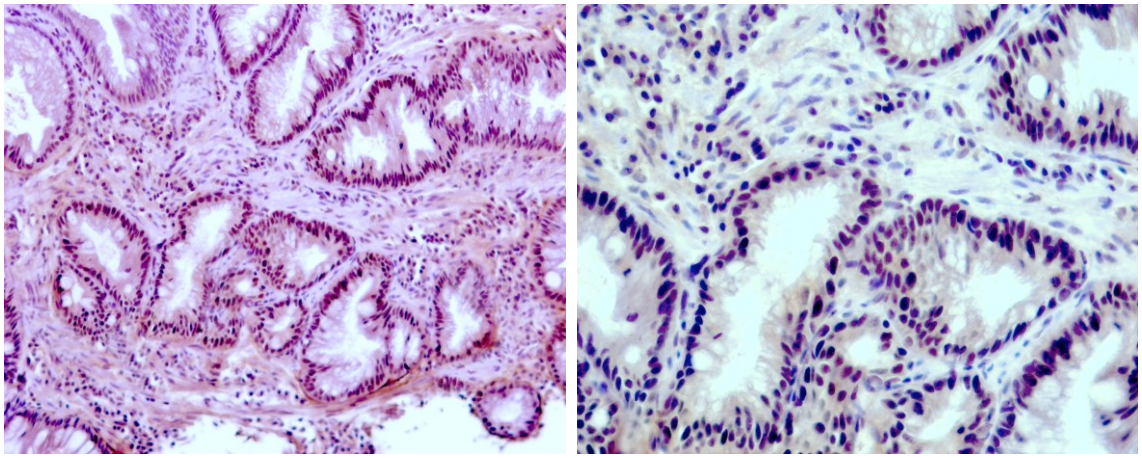


Figura 22. Biomarcador p53 en paciente con EB negativo para displasia, en campo glandular a 200x (izquierda) y a 400x campo de gran aumento (derecha). Fuente: cortesía de Carlos Martínez Cáceres, IMIB, Murcia.

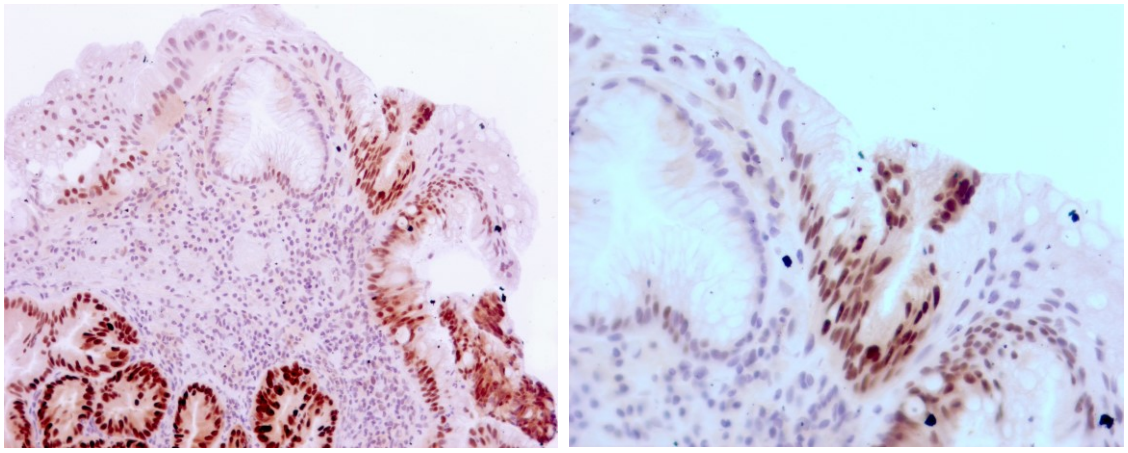


Figura 23. Biomarcador p53 en paciente con EB con displasia, en campo epitelial a 200x (izquierda) y a 400x campo de gran aumento (derecha). Fuente: cortesía de Carlos Martínez Cáceres, IMIB, Murcia.

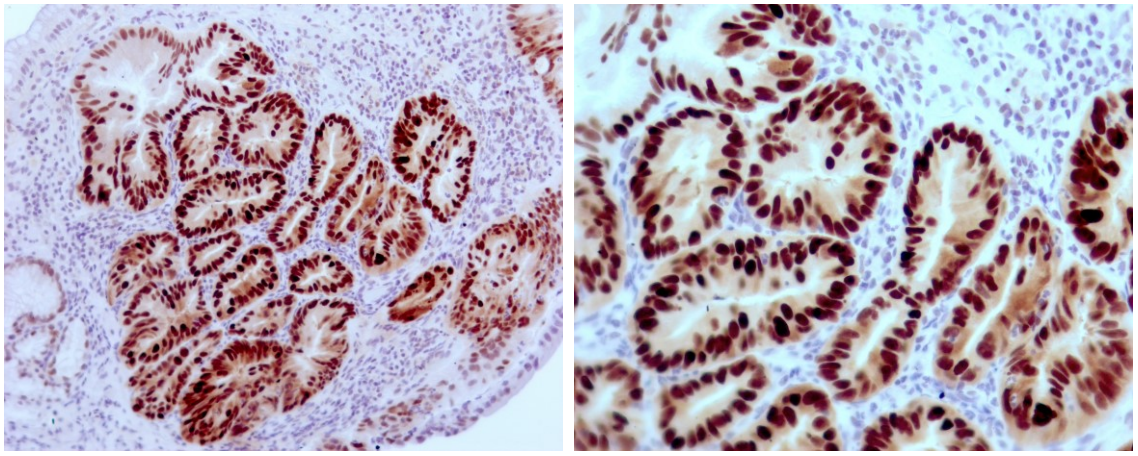


Figura 24. Biomarcador p53 en paciente con EB con displasia, en campo glandular a 200x (izquierda) y a 400x campo de gran aumento (derecha). Fuente: cortesía de Carlos Martínez Cáceres, IMIB, Murcia.

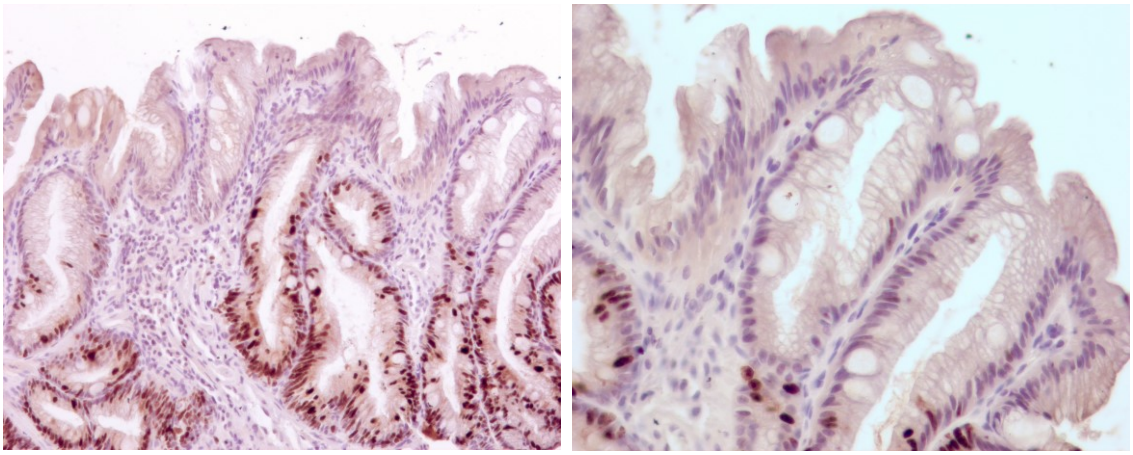


Figura 25. Biomarcador Ki67 en paciente con EB negativo para displasia, en campo epitelial a 200x (izquierda) y a 400x campo de gran aumento (derecha). Fuente: cortesía de Carlos Martínez Cáceres, IMIB, Murcia.

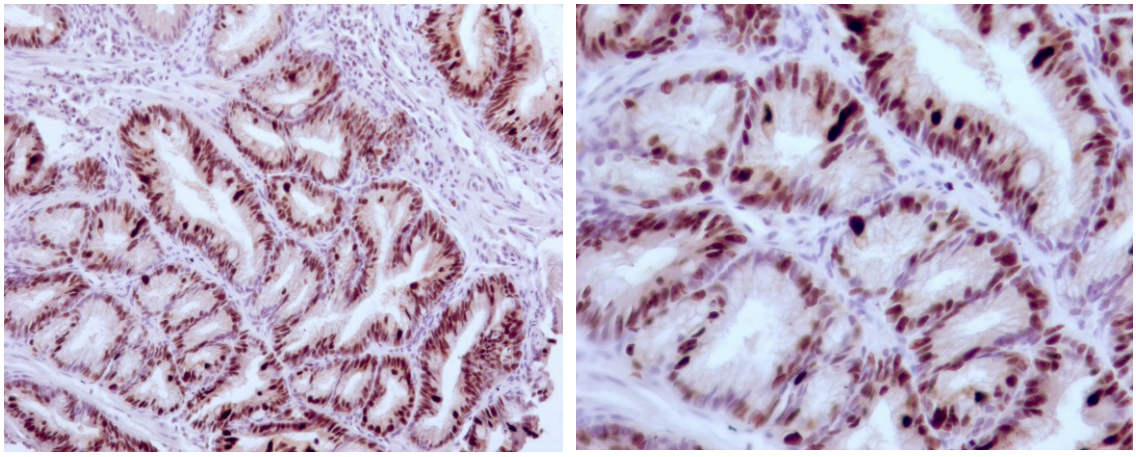


Figura 26. Biomarcador Ki67 en paciente con EB negativo para displasia, en campo glandular a 200x (izquierda) y a 400x campo de gran aumento (derecha). Fuente: cortesía de Carlos Martínez Cáceres, IMIB, Murcia.

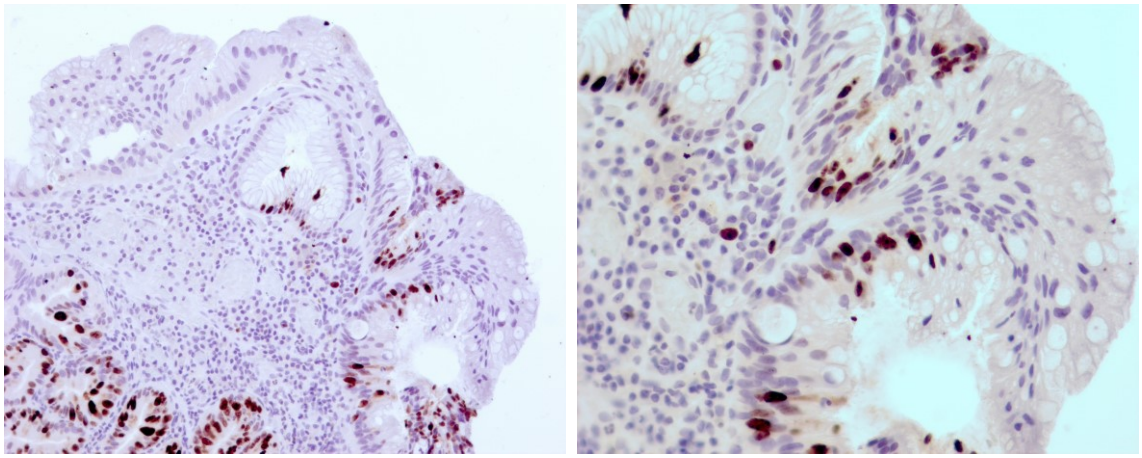


Figura 27. Biomarcador Ki67 en paciente con EB con displasia, en campo epitelial a 200x (izquierda) y a 400x campo de gran aumento (derecha). Fuente: cortesía de Carlos Martínez Cáceres, IMIB, Murcia.

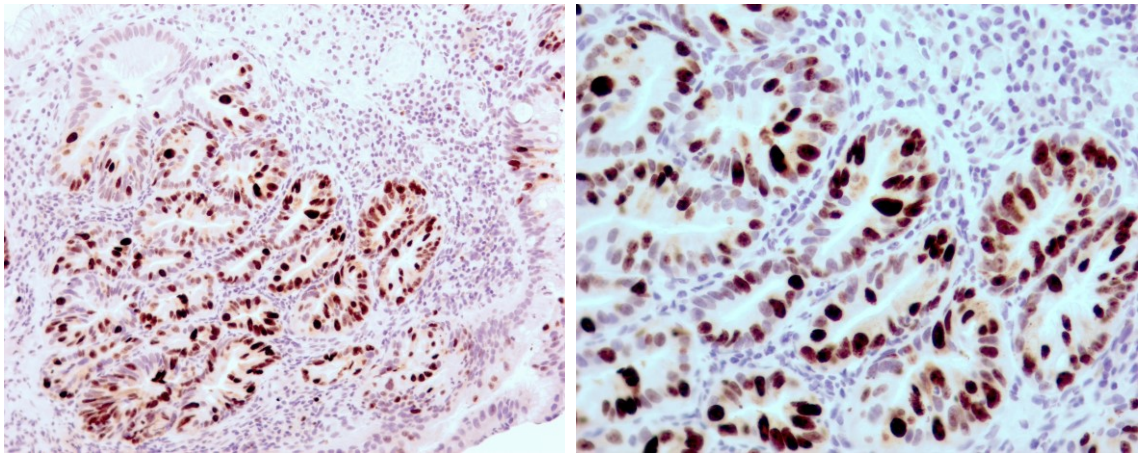


Figura 28. Biomarcador Ki67 en paciente con EB con displasia, en campo glandular a 200x (izquierda) y a 400x campo de gran aumento (derecha). Fuente: cortesía de Carlos Martínez Cáceres, IMIB, Murcia.

Estudio de apoptosis

En condiciones fisiológicas, cuando los daños inducidos al ADN son tan severos que es imposible su reparación, la proteína p53, que detiene temporalmente el ciclo celular para que los mecanismos de reparación evalúen y reparen el daño, activa el mecanismo de muerte celular programada (apoptosis), un tipo especial de muerte inducida por la propia célula, y caracterizada por poseer unas propiedades histológicas diferentes a de la muerte de la células originada por alteraciones exógenas (necrosis). Una de esas características histológicas se basa en la fragmentación del ADN nuclear por acción de nucleasas en pequeños cuerpos intracitoplasmáticos llamados cuerpos apoptóticos. La composición de dichos cuerpos es ADN, cuyo extremo 3´ se caracteriza por presentar una composición muy concreta que puede ser detectada artificialmente. La técnica TUNEL (acrónimo del inglés Terminal dUTP Nick End-Labeling o marcado de final de corte de dUTP de Terminal deoxinucleotidil transferasa) es una técnica híbrida de biología molecular aplicable a cortes histológicos que es capaz de detectar específicamente los cuerpos apoptóticos y, por lo tanto, células que han entrado en fase terminal de la muerte celular programada (281).

Para la determinación de la apoptosis celular en cortes histológicos de biopsias de EB se usó un kit comercial (Dead End Colorimetric TUNEL Assay, Promega, Madrid, España) en la que los cuerpos apoptóticos (células en muerte celular programada) se identificaron como corpúsculos de color marrón oscuro en un fondo azul (véanse Figura 29 y Figura 30).

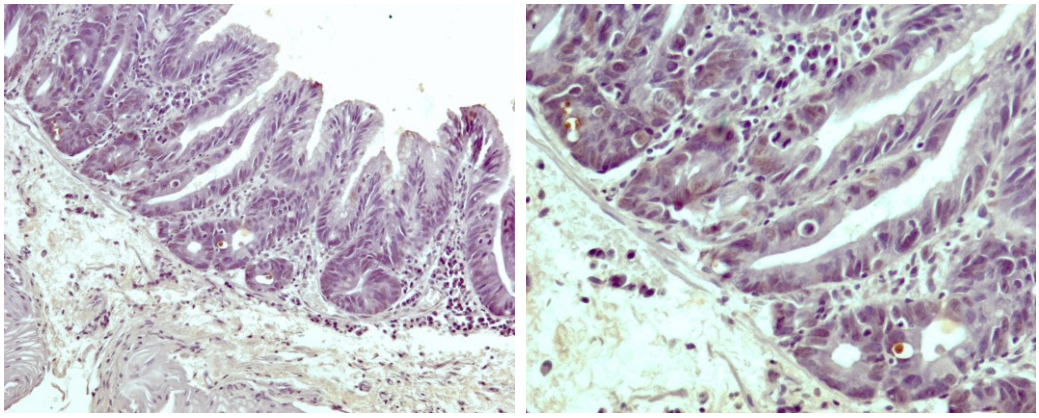


Figura 29. Índice de apoptosis mediante kit TUNEL en paciente con EB negativo para displasia, en campo epitelial a 200x (izquierda) y a 400x campo de gran aumento (derecha). Fuente: cortesía de Carlos Martínez Cáceres, IMIB, Murcia.

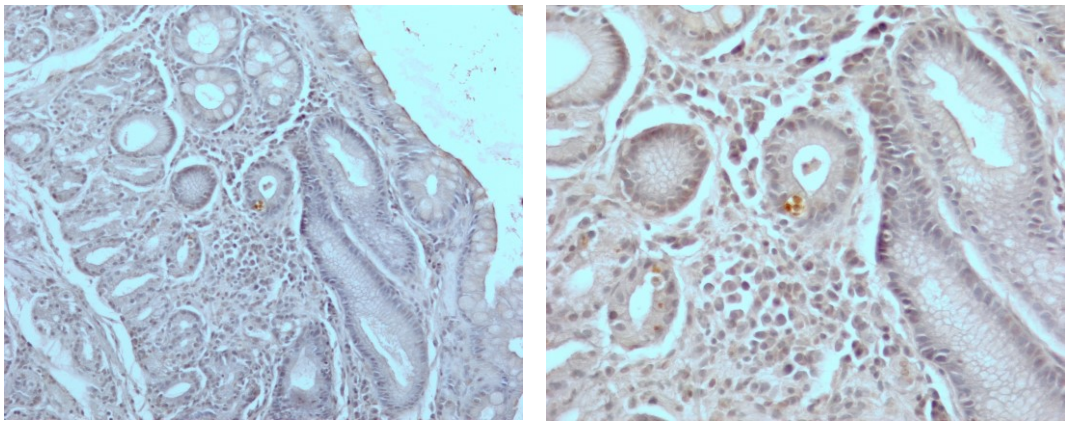


Figura 30. Índice de apoptosis mediante kit TUNEL en paciente con EB negativo para displasia, en campo glandular a 200x (izquierda) y a 400x campo de gran aumento (derecha). Fuente: cortesía de Carlos Martínez Cáceres, IMIB, Murcia.

Tanto la expresión de Ki-67 y p53 como el índice apoptótico fueron establecidos por el porcentaje de núcleos epiteliales positivos en un mínimo de 10 campos de gran aumento (400x, 5 luminales y 5 glandulares respectivamente). Todas las preparaciones fueron evaluadas por dos investigadores independientes que desconocían a quién correspondían las muestras. La positividad para todos los marcadores fue identificada por la tinción marrón de los núcleos celulares.

3.3.4. MATERIAL DE RADIOFRECUENCIA

El equipo de RFA de nuestro centro estuvo compuesto por un generador de energía Barrx® Flex, interruptor de pie Barrx® Flex, cable de salida Barrx® Flex, carro móvil para transporte y almacenamiento, accesorios como el capuchón Barrx® y diferentes catéteres de ablación (249).

A continuación, se describen sus principales características:

Generador de energía

El generador de energía Barrx® Flex es un generador de energía de RFA que ajusta de forma automática los parámetros de inflado y de ablación, regulando la densidad de energía para adaptarla al catéter escogido y la presión de insuflación de aire en el caso de catéteres circunferenciales (Figura 31).

Interruptor de pie:

El interruptor de pie Barrx® Flex consta de dos pedales y sirve para activar el sistema de administración de ablación e insuflación neumática del balón sin necesidad de que el operador use las manos (Figura 31).

Cable de conexión:

El cable de salida Barrx® Flex conecta el catéter de RFA al generador de energía (Figura 31).

Figura 31. Observamos el generador de energía conectado al cable de salida y el interruptor de pie (pedal color gris para la insuflación de aire y color azul para la ablación). Fuente: cortesía de Medtronic®.

Carro Barrx®:

Carro diseñado específicamente para el almacenamiento y el transporte sencillo del generador de energía de RFA Barrx® Flex, los diferentes catéteres Barrx® y accesorios del sistema Barrx® (Figura 32).

Figura 32. Carro transportable para el sistema de RFA. Fuente: cortesía de Medtronic®.

Accesorios:

Uno de los accesorios necesarios para llevar a cabo el procedimiento endoscópico es el capuchón Barrx® (Figura 33). El capuchón es desechable y está revestido de politetrafluoroetileno. Se coloca en el extremo distal del endoscopio y está diseñado para facilitar la limpieza del tejido esofágico que se ha sometido a la ablación por RFA.

Figura 33. Capuchón de limpieza desechable. Fuente: cortesía de Medtronic®.

Catéteres de ablación

Disponíamos de diferentes tipos de catéteres, según se utilicen para ablación circunferencial o focal:

- Ablación circunferencial:

Desde mayo de 2013 hasta julio 2016, para la realización de ablación circunferencial se utilizó el catéter de radiofrecuencia Barrx® 360 (HALO 360) consistente en un catéter de un solo uso con una matriz de electrodo de 360º en espiral y 3 cm de largo. Para la aplicación de energía ablativa, este dispositivo de calibre fijo estaba disponible en diferentes tamaños según el diámetro esofágico (18, 22, 25, 28 o 31 mm). Para escoger el tamaño adecuado, se seleccionó el calibre en función de una medición previa del diámetro del esófago utilizando el balón de medición Barrx® 360 y seleccionando el menor de los diámetros registrados a las distintas alturas del esófago donde se iba a aplicar (véase anexo 8.3).

Posterior a julio de 2016, el catéter de radiofrecuencia Barrx® 360 dio paso a una nueva generación llamado catéter Barrx® 360 Express, consistente en un catéter con balón único y autoajustable para procedimientos de radiofrecuencia circunferencial. Tras la activación del pedal de insuflación, el balón se infla automáticamente a 4 psi (0,28 atm), presión suficiente para ajustarlo al diámetro esofágico de cada paciente. Este cambio supuso un ahorro de tiempo en la ejecución del procedimiento, reduciendo el número de pasos a realizar y de intubaciones al paciente. Además, la longitud del electrodo era mayor, siendo de 4 cm en lugar de los 3 cm del anterior dispositivo, lo que aumentó la cobertura de la zona a tratar (véase Tabla 8).

- Ablación focal:

Para las ablaciones focales disponíamos del catéter focal Barrx® 90 (HALO 90) y, a partir de julio de 2016, de un catéter adicional que puede ser introducido a través del canal de trabajo endoscópico, llamado Barrx® TTS (HALO TTS) por sus siglas en inglés “through the scope”. El HALO 90 era un dispositivo de un solo uso que se acoplaba al extremo distal del endoscopio y cuya matriz de electrodo bipolar suministra energía a áreas de tejido más pequeñas, siendo la longitud del electrodo de 20 mm y el ancho de 13 mm. El HALO TTS o intracanalicular nos posibilitó realizar una ablación por RFA introduciendo el catéter a través del canal de trabajo del endoscopio, simplificando la técnica. Sin embargo, la superficie del electrodo era menor, siendo su longitud 15,7 mm y su ancho de 7,5 mm, por lo que el área a tratar era inferior (Tabla 8).

Tabla 8. Comparación iconográfica de los distintos tipos de catéteres de RFA utilizados en el presente estudio. Fuente: cortesía de Medtronic.

Balón de medición Barrx® 360	Catéter Barrx® 360	Catéter Barrx® 360 Express	Catéter Barrx® 90	Catéter Barrx® TTS o intracanalicular

3.3.5. PROCEDIMIENTO ABLATIVO CON RADIOFRECUENCIA

Todos los pacientes eran informados previamente sobre el procedimiento ablativo, entendían los riesgos y alternativas al mismo y lo aceptaban, quedando todo ello reflejado en el consentimiento informado (véase anexo 8.1).

La selección del catéter a utilizar en el tratamiento variaba según los hallazgos endoscópicos apreciados en la evaluación endoscópica previa a la técnica. Durante el procedimiento ablativo se evitó el uso de lubricantes que fue sustituido por agua destilada. Además, se procedió a irrigar la mucosa esofágica con acetilcisteína diluida al 1% para eliminar cualquier resto de mucosidad que pueda impedir un adecuado contacto de la matriz de electrodos con la mucosa a tratar.

Desde mayo de 2013 hasta julio 2016 (incluido), para la realización de ablación circunferencial se utilizó el catéter Barrx® 360 y, el catéter focal de Barrx® 90 para la ablación de lesiones focales. Posterior a julio de 2016, el catéter de radiofrecuencia con Barrx® 360 dio paso a una nueva generación llamada catéter Barrx® 360 Express y dispusimos de un nuevo dispositivo de ablación llamado catéter Barrx® TTS, además del catéter de ablación focal de Barrx® 90 ya descrito.

Las ablaciones fueron programadas con una periodicidad de 12-16 semanas, hasta alcanzar la erradicación endoscópica del segmento metaplásico con un máximo de 7 sesiones por cada paciente. Previo a cada nueva sesión de terapia ablativa se procedió a una endoscopia con toma de biopsias regladas tanto del EB residual como del segmento de esófago donde se asentaba el EB originalmente antes de la terapia ablativa.

En el caso de ablación circunferencial con catéter Barrx® 360, se seleccionó el calibre del catéter en función de una medición previa del diámetro del esófago utilizando el catéter medidor y se escogió el menor de los diámetros registrados a las distintas alturas del esófago donde se iba a aplicar y, para ello, contábamos con diferentes opciones de calibre fijo (18, 22, 25, 28, 31 mm). El catéter de ablación fue insertado sobre una guía endoscópica que nos facilitó su introducción al esófago, entrando con el gastroscopio en paralelo para realizar el procedimiento bajo visión directa. La matriz de electrodos se posicionó en el margen proximal de la mucosa metaplásica objetivo de ablación para proceder a la insuflación del balón mediante la activación del pedal de inflado, y seguidamente, se procedió al tratamiento endoscópico tras presionar el pedal de ablación (quedando la mucosa tratada con RFA). A continuación, el catéter va avanzando distalmente para repetir el proceso hasta su llegada a la UEG, colocando la matriz de electrodos de forma que exista una superposición menor de 1 cm. Tras la aplicación de RFA en el tejido metaplásico, se procede a la limpieza del mismo, desbridando la superficie con la ayuda del capuchón, y repitiéndose el procedimiento de ablación a continuación. Por lo que el protocolo de ablación endoscópica con RFA siguió el patrón: 1 descarga – limpieza – 1 descarga (249) a una potencia de 12 J/cm^2 (228) (véanse Figura 34 y Figura 35).

Posterior a julio de 2016, la aplicación de RFA circunferencial se efectuó con catéter Barrx® 360 Express y el protocolo siguió la secuencia: 1 descarga-limpieza-1 descarga con una potencia de 10 J/cm^2. Este proceso era más sencillo y el tiempo para su aplicación se acortó debido a su naturaleza autoajustable que eliminó la necesidad de usar el balón de medición (228) (véanse Figura 34 y Figura 35).

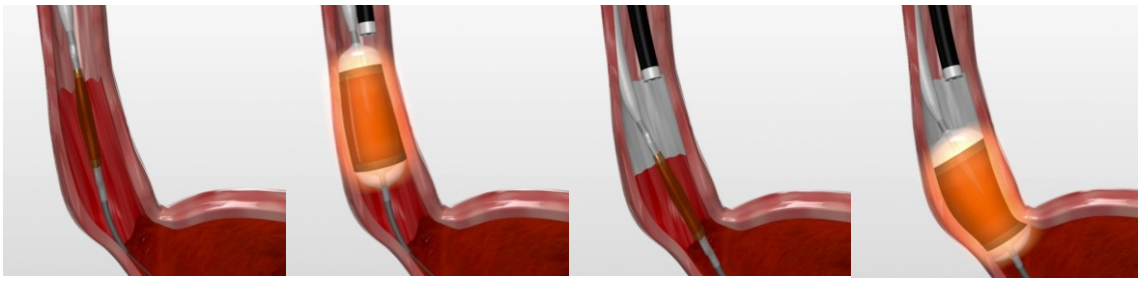


Figura 34. Representación ilustrada de la secuencia de ablación con catéter circunferencial, donde se puede observar que la matriz de electrodos debe situarse aproximadamente 1 cm por encima del extremo proximal del EB para la aplicación de RFA e ir progresando hacia los pliegues gástricos hasta la completa ablación del segmento a tratar. Fuente: cortesía de Medtronic®.

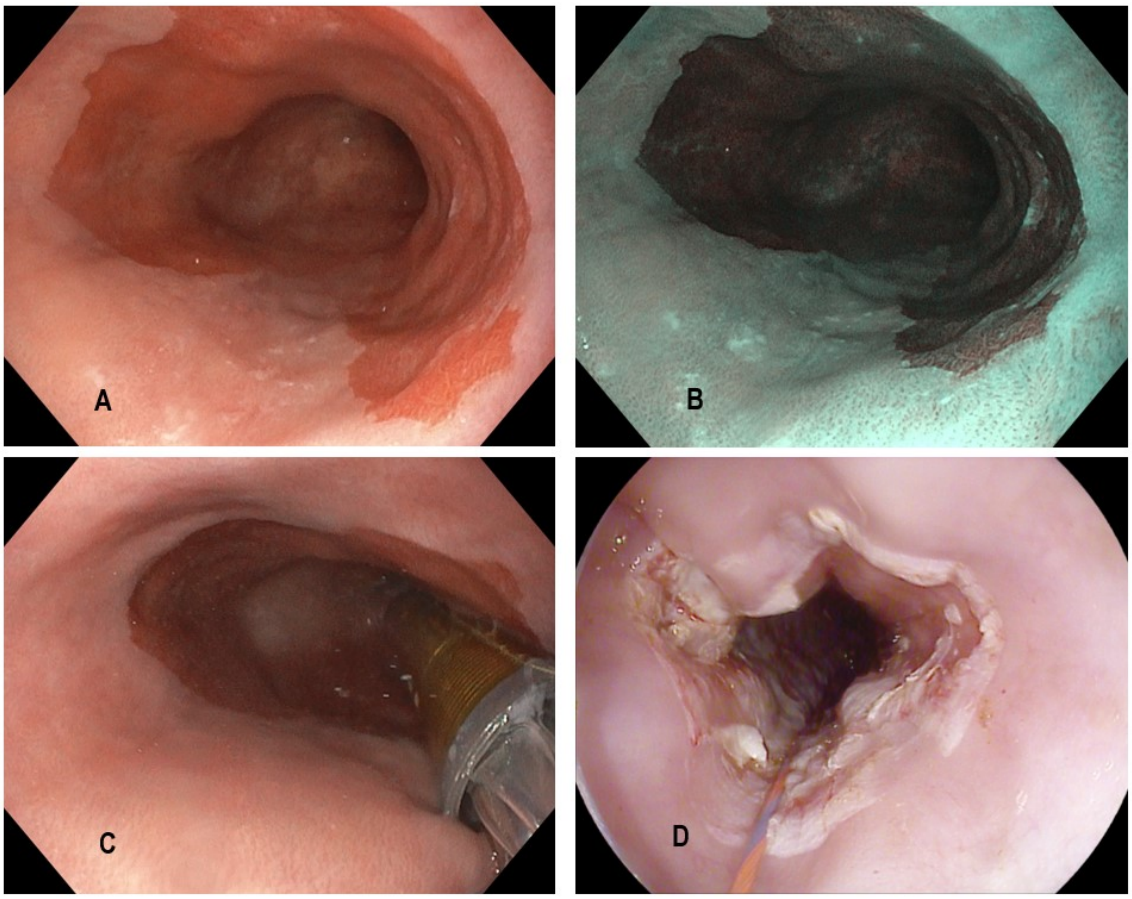


Figura 35. A. Inspección endoscópica con luz blanca del EB. B. Inspección de la superficie con cromoendoscopia virtual. C. Colocación de la matriz de electrodos de catéter circunferencial inmediatamente por encima del extremo proximal del segmento metaplásico. D. Imagen del segmento metaplásico tras la ablación con catéter circunferencial, donde se puede observar la guía endoscópica. Fuente: archivo de la autora.

En el caso de ablación focal con catéter Barrx® 90, el catéter era colocado en el extremo distal del endoscopio de tal forma que quedaba en la posición horaria de las 12, no siendo necesario el uso de guía endoscópica. Se procedía a la inserción del endoscopio hasta alcanzar la superficie subsidiaria de tratamiento, comenzando por la línea Z y en sentido ascendente. Una vez, que teníamos la matriz del electrodo contactando de forma óptima con la superficie se procedía a la ablación y, manteniendo el catéter en la misma posición, se realizaba una segunda aplicación de RFA. Tras esto, se eliminaban los restos necróticos en la superficie del tejido tratado, y se repetía el proceso, quedando el protocolo de ablación con según el patrón: 2 descargas - limpieza - 2 descargas con una potencia de 12 J/cm^2 (véanse Figura 36 y Figura 37).

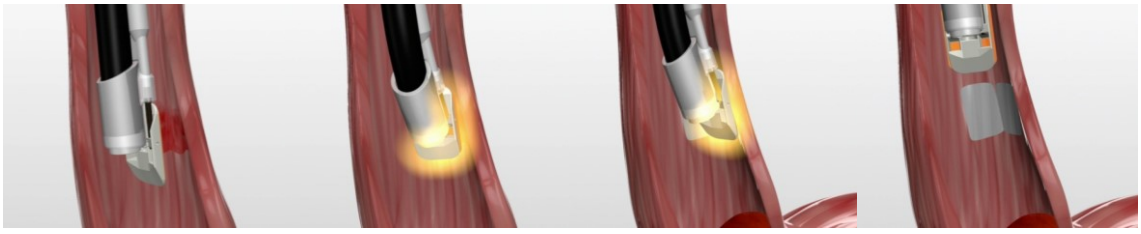


Figura 36. Representación ilustrada de la secuencia de ablación con focal Barrx 90®, donde se puede apreciar que el dispositivo está acoplado en la punta del endoscopio. Este catéter contacta con focos de EB de pequeño tamaño y realiza la ablación con dos descargas seguidas. Fuente: cortesía de Medtronic®.

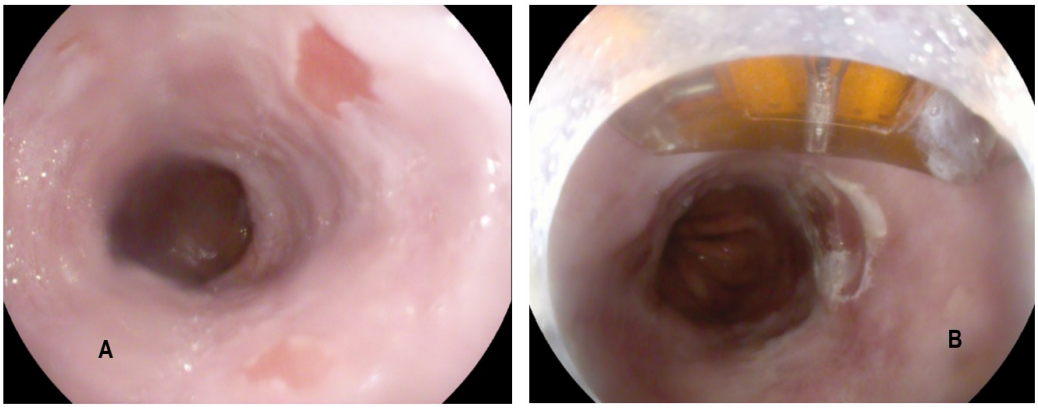


Figura 37. A. Imagen endoscópica donde se aprecian islotes de EB residuales. B: Imagen endoscópica con catéter Barrx 90® acoplado a la punta del endoscopio (situado a las 12 h) e islote recién tratado con ablación. Fuente: archivo de la propia autora.

En el caso de ablación focal con catéter Barrx® TTS o intracanalicular, el protocolo de ablación era el mismo que el anterior, así como la secuencia seguida de 2 descargas-limpieza-2 descargas con una potencia de 12 J/cm^2. La única diferencia radicó en que este catéter se introducía a través del canal de trabajo, simplificando la técnica y acortando el tiempo de la misma (228) (Figura 38).

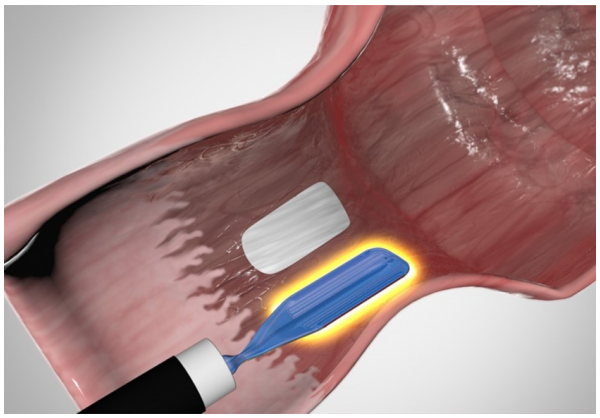


Figura 38. Representación ilustrada del catéter focal Barrx ® TTS, donde se aprecia su salida a través del canal de trabajo del endoscopio. Fuente: cortesía de Medtronic®.

3.3.6. PREPARACIÓN DEL PACIENTE

Preparación previa a la prueba:

En cuanto a la preparación intestinal aplicamos los protocolos habituales de nuestra Unidad, según los cuales se solicitó a los pacientes que siguieran las siguientes pautas antes de acudir a someterse una gastroscopia:

- La mañana de la exploración podían tomar su medicación crónica importante (fármacos para la tensión arterial o frecuencia cardiaca, antiepilépticos, etc.) con una mínima cantidad de agua.
- Debían acudir en ayunas absoluto de 8 horas.

Preparación el día del procedimiento:

Tras la ablación con RFA, mantuvimos al paciente en observación durante 2-3 horas en nuestra Unidad de Endoscopias con medicación intravenosa consistente en Omeprazol 80 mg, Dexametasona 4 mg, Ondansetron 4 mg y analgesia consistente en Metamizol o Paracetamol. Tras 2-3 horas de observación, se procedió a iniciar tolerancia a líquidos y alta ambulatoria del paciente con las instrucciones de tratamiento que se describen a continuación.

Preparación tras la radiofrecuencia:

Con respecto a la dieta se recomendó tomar líquidos a temperatura ambiente el día de la RFA. Si hubo adecuada tolerancia, podían a las 24 horas iniciar una dieta de consistencia puré y, a partir del tercer día podían ir aumentando progresivamente la consistencia de los alimentos.

En cuanto a la medicación recomendada se incluyó:

- Esomeprazol (Nexium®, Axiago®) 40 mg cada 12 horas (media hora antes del desayuno y cena), de forma continua hasta que era evaluado en consulta.
- Ranitidina (Zantac®) 300 mg al acostarse, durante 3 semanas.
- Hialurónico-Condrotin Sulfato (Ziverel®) un sobre después de desayuno y comida y otro al acostarse, durante 3 semanas.
- Si precisaban por dolor o fiebre: Paracetamol 1 gramo efervescente cada 8 horas, durante 7 días.

3.3.7. SEGUIMIENTO ENDOSCÓPICO POSTERIOR

Los pacientes tuvieron un seguimiento clínico estrecho por los médicos que habían realizado la técnica ablativa, siendo citados en consulta ambulatoria entre las 2-4 semanas posteriores al procedimiento ablativo. En dicha consulta se informó de la evolución del EB y los resultados de anatomía patológica. Además, los pacientes eran interrogados mediante una encuesta dirigida sobre la presencia odinofagia, disfagia, dolor torácico y dolor abdominal, así como la presencia de otros síntomas como fiebre, nauseas o vómitos y las medidas requeridas para paliarlas (uso de farmacología, necesidad de atención en Urgencias o ingreso hospitalario).

Una vez finalizada, la terapia ablativa endoscópica, los pacientes eran integrados en un programa de vigilancia endoscópica consistente en la realización de una inspección endoscópica de la mucosa visible junto con la toma de biopsias reglada de la neolínea Z y cada 2 cm, según el protocolo de Seattle, donde originalmente se asentaba el EB y de cualquier anormalidad visible si la hubiera. El sitio de origen de las biopsias se registraba en todos los pacientes como parte del protocolo de toma de biopsias. Esta endoscopia de vigilancia era realizada primeramente a las 12-16 semanas de la última ablación y posteriormente de forma anual.

- Considerábamos CE-D cuando no se observaban datos de displasia a nivel histológico en el control endoscópico.
- Considerábamos CE-MI cuando se evidenciaba tanto a nivel endoscópico como a nivel histológico la completa desaparición de la MI en 2 controles consecutivos (a las 12-16 semanas y al año).
- Considerábamos erradicación no completa del EB cuando se conseguía erradicar a nivel endoscópico más del 50% del segmento metaplásico tras el número máximo de sesiones, que, en nuestro estudio, fue 7.
- Considerábamos Barrett oculto cuando no evidenciábamos a nivel endoscópico datos sugestivos de EB pero se detectaba MI cubierta total o parcialmente por epitelio escamoso a nivel histológico.
- Considerábamos recurrencia cuando una vez alcanzada la CE-MI, se detectaba MI en la toma de biopsias o aparecía de mucosa de aspecto metaplásico a nivel endoscópico, confirmada histológicamente, la cual denominamos "MI *de novo*" para distinguirla de la MI encontrada en los casos en los que no ha habido una CE-MI.

3.3.8. FINANCIACIÓN

La presente Tesis Doctoral formó parte de dos proyectos financiados que se enumeran a continuación:

- "Estabilidad del epitelio esofágico y recidiva del EB tras su ablación por radiofrecuencia. Identificación de alteraciones genéticas heredables en EB" llevado a cabo en el Hospital Clínico Universitario Virgen de La

Arrixaca, Murcia, España. La entidad financiadora fue el Instituto de Salud Carlos III, situado en Majadahonda, Comunidad de Madrid, España. Este proyecto recibió financiación para el periodo comprendido desde 01/01/2013 hasta 01/01/2016.

- "Identificación de alteraciones genéticas heredables y mecanismos moleculares implicados en la progresión del EB a ADCE. Seguimiento del epitelio esofágico tras ablación por radiofrecuencia" llevado a cabo en el Hospital Universitario Virgen de La Arrixaca, Murcia, España. La entidad financiadora fue el Instituto de Salud Carlos III situado en Majadahonda, Comunidad de Madrid, España. Este proyecto recibió financiación para el periodo comprendido entre 17/12/2015 hasta 17/12/2018.

4. ANALÍSIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico del presente trabajo ha sido efectuado mediante la aplicación informática RStudio en su versión 1.3.1093.

Las técnicas y test estadísticos empleados fueron:

- La descriptiva de las variables se realizó expresando el valor medio, la desviación típica para las variables de naturaleza continua y el número de casos informados. Se ha llevado a cabo el test de Shapiro-Wilk y en todos los casos las variables estudiadas resultaron estadísticamente normales. Por otra parte, para las variables de carácter categórico se indicó la frecuencia, el número total de casos y la proporción expresada como porcentaje.
- El análisis estadístico inferencial univariante se ha realizado empleando una prueba de chi-cuadrado para la variable categórica analizada. Por otra parte, para las variables de carácter numérico se ha llevado a cabo el test t de Student con el objetivo de evaluar las variables estudiadas entre los dos tipos de tratamientos aplicados. Hemos de destacar que en algunas variables no ha sido posible realizar el análisis inferencial por no disponer de datos suficientes en ambos grupos de tratamiento que nos permitan llevar a cabo el test estadístico de manera efectiva.
- Se intentó realizar un análisis multivariante para la variable respuesta eficacia de la terapia ablativa entendiéndose ésta como CE-MI, no siendo posible por los escasos casos de erradicación no completa en cada grupo de tratamiento.

En todos los casos se ha tenido en cuenta un intervalo de confianza (IC) del 95%, y se ha considerado una $p < 0,05$ como significativa.

5. RESULTADOS

5.1. ANALISIS DESCRIPTIVO GLOBAL

Edad, sexo y etnia

De los 26 pacientes incluidos en el estudio, 23 (88,5%) fueron hombres y 3 (11.5%) mujeres. La edad media de los pacientes de nuestro grupo fue de 47,96 ± 11,88 años (47,48 ± 10,86 años en el caso de los hombres y 51,67 ± 21,08 en el caso de las mujeres). Todos los pacientes incluidos fueron caucásicos.

Antecedentes personales, familiares y exploración física

Respecto a los datos clínicos extraídos de la anamnesis y exploración física de los pacientes destacaron un hábito tabáquico actual o pasado en 14 pacientes (53,8%), de los cuales 6 (23%) fueron fumadores activos y 8 (30,8%) fueron exfumadores. Sin embargo, 12 pacientes (46,2%) no fumaron nunca.

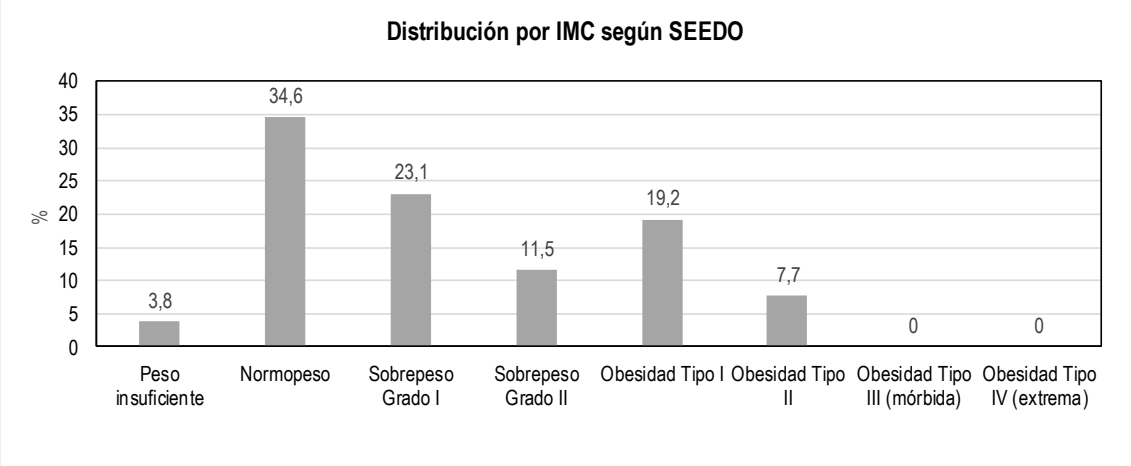
Se indagó de forma activa en la entrevista clínica sobre la presencia de AF de EB o ADCE en todos los pacientes incluidos en el estudio, encontrando que sólo 1 (3,8%) de los 26 pacientes tenía este antecedente de EB familiar.

Con respecto a la exploración física se realizó una cuantificación del peso y la altura con el fin de obtener el cálculo del IMC (kg/m^2) y con ello, categorizar a los pacientes según la clasificación de obesidad establecida por la SEEDO, los cuales se recopilan en la Tabla 9 y Figura 39:

Tabla 9. Distribución según peso, altura e IMC de la población total de estudio.

	Valor	Media y rango [min - max]	Desviación típica
IMC (kg/m²)	Hombres	27,25 [19,10 - 37,46]	4,96
	Mujeres	24,89 [18,37 - 30,22]	6,02
	Total	**26,97 [18,37 - 37,46]**	**5,02**
Peso (kg)	Hombres	80,74 [52 - 131]	18,26
	Mujeres	63 [50 - 71]	11,36
	Total	**78,69 [50 - 131]**	**18,36**
Altura (m)	Hombres	1,72 [1,62 - 1,87]	0,08
	Mujeres	1,60 [1,50 - 1,65]	0,09
	Total	**1,7 [1,50 - 1,80]**	**0,09**

Figura 39. Distribución por IMC según la clasificación de la SEEDO.



Como podemos observar en la figura anterior (Figura 39), la mayoría de los pacientes presentaron normopeso (34,6%), seguido de sobrepeso tipo I (23,1%) y obesidad tipo I (19,2%), siendo infrecuente la obesidad tipo II (7,7%),

muy infrecuente el peso insuficiente (3,8%) e inexistente los casos de obesidad mórbida y extrema (tipo III y IV, respectivamente).

Sintomatología al diagnóstico de EB

En la revisión del historial clínico de los pacientes, se investigó cual fue el síntoma o conjunto de síntomas que llevaron al diagnóstico de EB, siendo el predominante la pirosis que estuvo presente en el 88,5% seguido de la regurgitación ácida en el 42,3% (Tabla 10).

Tabla 10. Sintomatología previa al diagnóstico de EB.

Síntomas	Frecuencia	Proporción (%)
Pirosis	23	88,5
Regurgitación	11	42,3
Tos	4	15,4
Disfagia	3	11,5
Anemia	1	3,8
Asintomático	1	3,8

Destaca la aparición de esta sintomatología de forma temprana con una edad media de 28,9 ± 15 años y un tiempo de evolución de 19,2 ± 10,2 años desde su aparición hasta el diagnóstico de EB (Tabla 11). Llama la atención que casi el 77% de los pacientes incluidos presentaba sintomatología crónica de reflujo durante más de 20 años.

Tabla 11. Edad de inicio de la sintomatología y su duración.

	Sexo	Media y rango [min - max] (años)	Desviación típica (años)
Edad inicio sintomatología	Hombres	28,5 [10 – 54]	13,91
	Mujeres	32 [10 – 60]	25,53
	Total	**28,9 [10 – 60]**	**15**
Duración síntomas	Hombres	19,14 [5 – 44]	10,63
	Mujeres	19,67 [14 – 29]	8,14
	Total	**19,2 [5 – 44]**	**10,25**

Pruebas esofágicas:

La siguiente tabla muestra los datos pHmétricos disponibles que fueron realizados previo al tratamiento antirreflujo, bien sea tratamiento médico o quirúrgico, así como tras la terapia ablativa. Todos los pacientes incluidos en el presente estudio tuvieron un estudio pHmétrico negativo previo al inicio de la terapia ablativa como un criterio *sine qua non* para su inclusión (Tabla 12)

Tabla 12. Parámetros de pHmetría.

		Media y rango [min - max]	Desviación típica	N
Previo a tratamiento antirreflujo (médico y quirúrgico)	pHmetría: % de tiempo pH < 4	23,7 [2,1 - 69,1]	16,5	24
Previo a RFA	pHmetría: % de tiempo pH < 4	1,4 [0 - 3,2]	1,5	26
Tras RFA	pHmetría: % de tiempo pH < 4	1,1 [0,0 - 4,2]	1,3	19

Datos endoscópicos

Los 26 pacientes incluidos en el estudio fueron sometidos a estudios endoscópicos regulares con toma de biopsias aleatorias según el protocolo de Seattle. Esto supuso la realización de un total de 229 endoscopias con una media de 9 ± 2 endoscopias por paciente y se han recopilado un total de 2.454 biopsias con una media de 94 ± 34 biopsias por cada paciente. Esto se traduce en una media de 11 ± 4 biopsias por cada estudio endoscópico realizado. Cabe destacar que todos los pacientes contaron con una endoscopia basal realizada previa a la técnica ablativa, con sus correspondientes biopsias, siendo el número de biopsias analizadas de 12 ± 3 (Tabla 13).

Tabla 13. Datos globales referentes al total de endoscopias y biopsias realizadas.

Parámetros	Totales realizadas	Media y rango [min - max] (ud)	Desviación típica (ud)
Nº Total Endoscopias	229	8,8 [5 - 14]	2,2
Nº Total Biopsias	2.454	94,4 [24 - 144]	34,1
Nº Biopsias basales	321	12,3 [8 - 20]	3,1

En la endoscopia basal se realizó una evaluación endoscópica de la mucosa y se utilizó la clasificación de Praga para valorar la longitud total del EB en cm (M) y su afectación circunferencial (C). Como se puede comprobar en la Tabla 14 la longitud, tanto total como circunferencial, del EB tuvo una reducción significativa ($p< 0.001$) tras la terapia endoscópica.

Tabla 14. Clasificación de Praga.

Clasificación de Praga	Praga previo a RFA		Praga tras RFA		p
	Media y rango [min - max]	Desviación típica	Media y rango [min - max]	Desviación típica	
C (cm)	3,7 [0,0 - 9,0]	2,3	0,0 [0,0 - 0,0]	0	**<0.001**
M (cm)	5,4 [3,0 - 9,0]	1,8	0,2 [0,0 - 3,0]	0,6	**<0.001**

Datos histológicos

Del total de 26 pacientes incluidos, 12 (46%) presentaron una histología basal con MI negativo para displasia y 14 (54%) pacientes tuvieron MI con DBG, previo a la realización de la RFA.

Datos de biomarcadores

Con respecto al estudio inmunohistoquímico, se evaluaron las biopsias tomadas antes y después de la RFA. En dichas biopsias fueron evaluadas la expresión de p53, Ki-67 e índice apoptótico celular determinado mediante la técnica TUNEL, cuyos resultados se pueden consultar en la Tabla 15. Adicionalmente, se realizó el análisis inmunohistoquímico en los tres pacientes que presentaron recidiva sin encontrar actividad para ninguno de los biomarcadores, como se puede comprobar en la Tabla 16.

Tabla 15. Biomarcadores previos y posteriores a RFA.

Biomarcador		Previo a RFA			Posterior a RFA			p
		Media	Desviación típica	N	Media	Desviación típica	N	
p53	E	1,51	4,41	25	0,02	0,1	26	0.327
	G	10,02	18,82	25	0,13	0,37	26	0.138
Ki67	E	4,07	3,63	25	0,39	1,39	26	0.160
	G	40,89	20,05	25	4,28	12,88	26	0.887

Biomarcador		Previo a RFA			Posterior a RFA			
		Media	Desviación típica	N	Media	Desviación típica	N	p
TUNEL	E	0,8	0,72	25	0,1	0,32	26	0.128
	G	3,28	8,95	25	0,1	0,35	26	**<0.001**

E: epitelio / G: glándula

Tabla 16. Biomarcadores en la recidiva de EB.

Biomarcador		Recidiva EB		
		Media	Desviación típica	N
p53	E	0,00	0,00	3
	G	0,00	0,00	3
Ki67	E	0,00	0,00	3
	G	0,00	0,00	3
TUNEL	E	0,00	0,00	3
	G	0,00	0,00	3

E: epitelio / G: glándula

Relación entre la histología y biomarcadores previo a RFA

Al realizar un análisis de los biomarcadores en función de la histología basal encontramos que no hubo diferencias estadísticamente significativas (p = 0,101) para la expresión de p53 en los campos epiteliales, pero la expresión en los campos glandulares fue superior (p = 0,031) en los pacientes con MI con DBG en comparación con MI sin displasia. Además, la expresión de Ki67 mostró una superioridad en los casos con MI con DBG en comparación con los que presentaron únicamente MI, tanto en los campos epiteliales (p = 0,022) como en los campos glandulares (p = 0,004). Sin embargo, la expresión del índice de apoptosis no mostró diferencias significativas (p = 0,14) según la histología basal de los pacientes, ni en los campos epiteliales ni en los campos glandulares (p = 0,216) (Tabla 17).

Tabla 17. Biomarcadores en los campos epiteliales y glandulares según histología basal.

Biomarcador		Histología basal	Media	Desviación Estándar	N	p
p53	E	MI	0,00	0,00	11	0,101
		MI + DBG	2,69	5,70	14	
	G	MI	1,58	1,81	11	**0,031**
		MI + DBG	16,66	23,31	14	
Ki67	E	MI	2,33	2,11	11	**0,022**
		MI + DBG	5,44	4,04	14	
	G	MI	28,78	14,77	11	**0,004**
		MI + DBG	50,41	18,77	14	
TUNEL	E	MI	0,56	0,57	11	0,140
		MI + DBG	0,98	0,80	14	
	G	MI	6,23	13,21	11	0,216
		MI + DBG	0,96	0,51	14	

Resultados de radiofrecuencia ablativa

Todos los pacientes del presente estudio recibieron tratamiento con RFA mediante el sistema Barrx®, con una media de 3,4 ±1,7 sesiones por paciente, siendo el mínimo de las sesiones requeridas de 1 para alcanzar la desaparición

del segmento metaplásico y el máximo de 7. Entre los diferentes tipos de catéteres utilizados, el catéter de ablación circunferencial se usó en una media de 1,3 ± 0,5 sesiones, el catéter de ablación focal Barrx® 90 en una media de 1,8 ± 1,4 sesiones y el catéter focal Barrx® TTS fue el menos usado con una media de 0,3 ± 0,5 sesiones de RFA (Tabla 18).

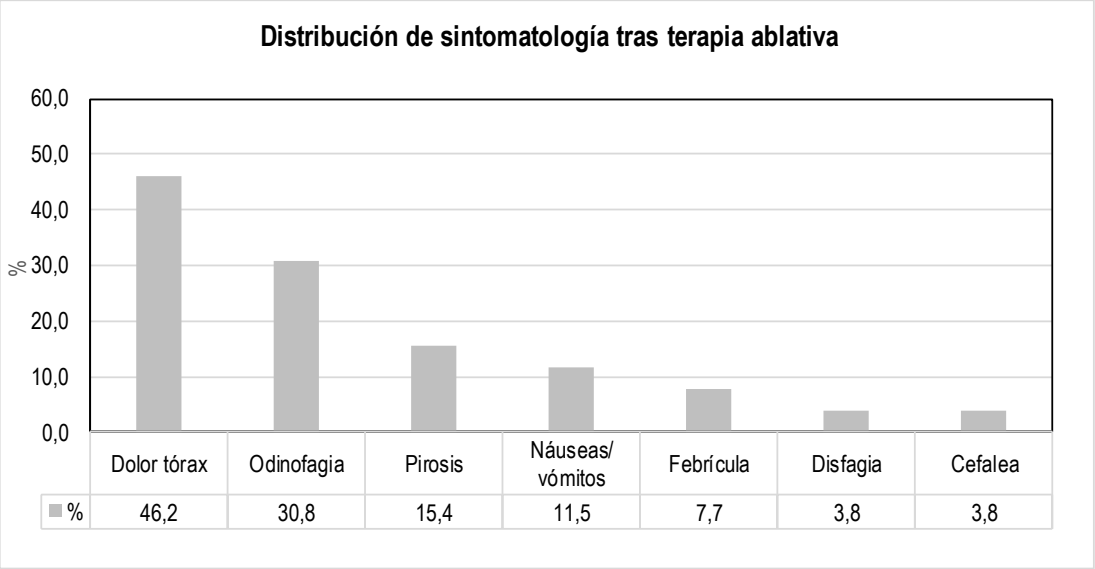
Tabla 18. Tratamiento con sistema Barrx®.

Tratamiento HALO	Sesiones	Media y rango [min - max]	Desviación típica
Circunferencial	34	1,3 [1 - 3]	0,5
Focal 90	46	1,8 [0 - 5]	1,4
Focal TTS	8	0,3 [0 - 1]	0,5
Total sesiones	**88**	**3,4 [1 - 7]**	**1,7**

Para la terapia circunferencial, se utilizó el catéter Barrx® 360 en 18 pacientes (69,2%), mientras que 8 pacientes (30,8%) fueron tratados con su nueva versión, el catéter Barrx® 360 Express.

Los efectos adversos reportados por los pacientes tras la entrevista clínica dirigida fueron dolor torácico en un 46,2%, odinofagia en 30,8%, pirosis en un 15,4%, náuseas y vómitos en 11,5%, febrícula 7,7%, disfagia en el 3,8% y cefalea en el 3,8% (Figura 40).

Figura 40. Distribución de la sintomatología tras terapia ablativa.



Hemos considerado como complicaciones de la técnica, a aquellas que requirieron atención hospitalaria de algún tipo, encontrando que fue necesaria en sólo en 2 pacientes (7,7%).

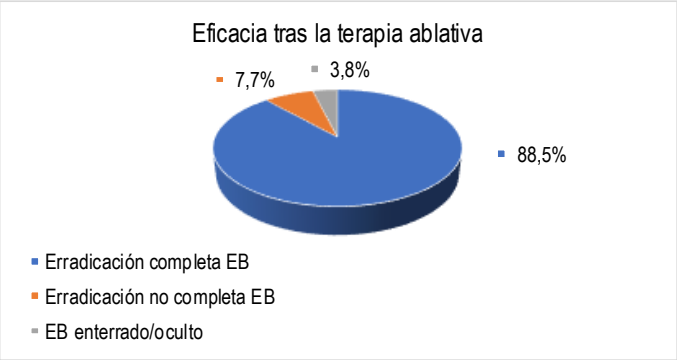
En los controles endoscópicos realizados a lo largo del estudio, se evidenció la presencia de estenosis en 4 pacientes (15,4%), pero este estrechamiento del diámetro esofágico era franqueable y carecía de repercusión clínica en 3 pacientes (75%).

La eficacia de la técnica ablativa fue muy alta, ya que 23 pacientes (88,5%) han conseguido CE-MI, entendiéndose ésta como la desaparición endoscópica del EB con confirmación histológica. Se identificaron 2 (7,7%) pacientes en los que se observó una erradicación no completa del EB, consistente una desaparición > 50% del segmento metaplásico y otro caso de EB oculto o subepitelial (3,8%) (Tabla 19 y Figura 41). Además, todos los pacientes con DBG incluidos en el estudio consiguieron la CE-D tras la primera sesión ablativa.

Tabla 19. Eficacia tras la aplicación terapia ablativa.

Estado tras RFA	N	Proporción (%)
Erradicación completa EB	23	88,5
Erradicación no completa EB	2	7,7
EB enterrado/oculto	1	3,8

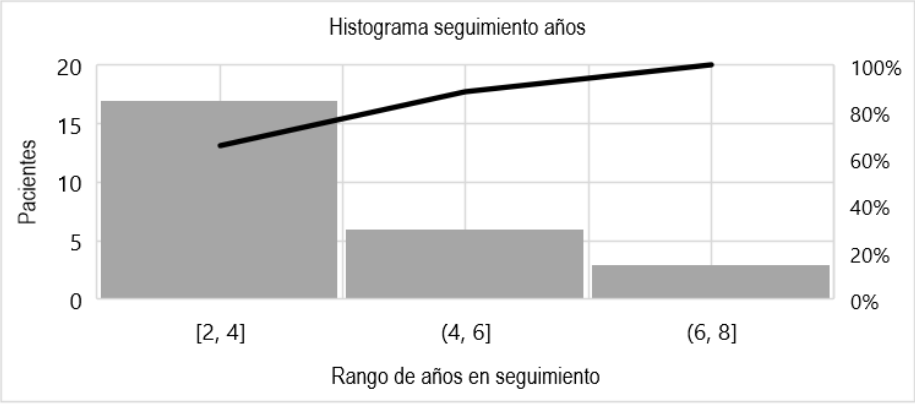
Figura 41. Distribución de la eficacia tras terapia ablativa.



Seguimiento endoscópico

Los pacientes tras conseguir la desaparición del segmento metaplásico visible a nivel endoscópico o tras agotar el número máximo de sesiones ablativas, entraron en un programa de vigilancia endoscópica que duró 3,9 ± 1,9 años, abarcando hasta un máximo de 8 años. Todos los pacientes llevaron a cabo un seguimiento mínimo de 2 años, siendo 18 pacientes (69%) el seguimiento de más 3 años y 6 (23%) pacientes con un seguimiento ≥ 5 años como se puede observar en el siguiente histograma (Figura 42).

Figura 42. Histograma de seguimiento endoscópico.



Aunque la terapia ablativa es una técnica segura y eficaz para el tratamiento del EB, durante el seguimiento endoscópico posterior aparecieron recidivas de la enfermedad con MI *de novo* en 3 pacientes (11,5% de la población total), detectándose a los 2,3 ± 1,5 años. De estos tres casos detectados, uno de ellos consiguió nuevamente la CE-MI tras una nueva aplicación de terapia ablativa. Los restantes 2 pacientes (7,7%) con MI *de novo* fueron categorizados como "seguimiento de MI *de novo*" en el momento final del estudio estadístico.

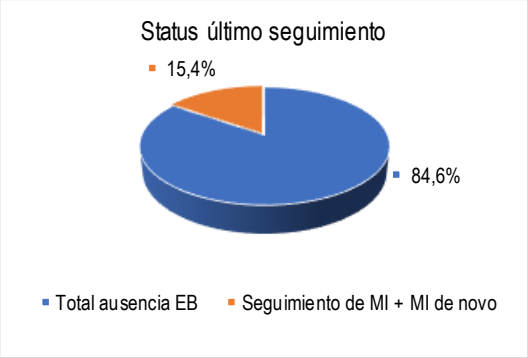
A la finalización del estudio, 22 de los 26 pacientes incluidos (84,6%) no presentaba EB ni a nivel endoscópico ni histológico, mientras que en 4 pacientes (15,4%) si había evidencia de EB. De estos 4 pacientes, 2 de ellos (7,7%) no consiguieron la erradicación completa tras ser tratados con RFA y fueron calificados como "en seguimiento de MI"

para distinguirlos de aquellos 2 pacientes (7,7%) que presentaron MI *de novo* en las revisiones endoscópicas (permaneciendo presente la MI hasta el momento final del estudio) (Tabla 20 y Figura 43).

Tabla 20. Clasificación de los pacientes al final del estudio.

Clasificación	N	Proporción (%)
Seguimiento ausencia EB	22	84,6
Seguimiento MI	2	7,7
Seguimiento MI *de novo*	2	7,7

Figura 43. Representación gráfica de los pacientes al final del estudio.



Grupo de estudio según tipo de tratamiento

Del total de 26 pacientes con EB incluidos en el estudio, 14 (53,8%) pertenecieron al grupo de tratamiento médico y 12 (46,2%) al grupo de tratamiento quirúrgico.

El grupo de tratamiento quirúrgico eficaz estuvo constituido por 12 pacientes, intervenidos por el mismo equipo quirúrgico, a los que se les realizó un procedimiento antirreflujo con FPN. El grupo de tratamiento médico eficaz estuvo constituido por 14 pacientes sometidos a tratamiento médico consistente en la toma diaria de IBPs, cuyas dosis fueron adecuadas hasta conseguir una pHmetría negativa. Este grupo estaba compuesto por 8 pacientes no intervenidos quirúrgicamente y por 6 pacientes que fueron sometidos a cirugía antirreflujo, no siendo ésta suficiente para el control del reflujo ácido patológico y requiriendo el uso diario de IBPs para su control. La mayoría de los pacientes del grupo de tratamiento médico (71,4%) necesitaron una dosis de IBP de 40 mg, el 7,1% una dosis de 60 mg y el 21,4 % requirió una dosis de hasta 80 mg para el control del reflujo ácido. Además, la presencia de HHD en los pacientes del grupo médico ascendió a un total del 64,3% con una longitud media de 3,6 ± 0,9 cm. En cambio, en los pacientes tratados quirúrgicamente no presentaban HHD, ya que se había corregido tras la realización de la cirugía.

A continuación, vamos a realizar un análisis inferencial en el que evaluaremos cada una de las variables descritas anteriormente en función del grupo de tratamiento aplicado: médico o quirúrgico eficaz.

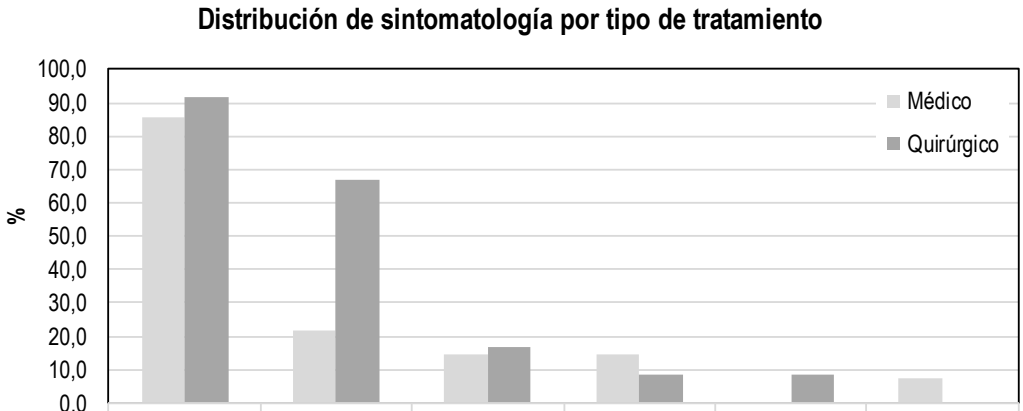
5.2. ANALISIS UNIVARIANTE SEGÚN TIPO DE TRATAMIENTO

Edad, sexo y clínica

Al analizar la posible asociación de cada una de las variables de forma individual con el tipo de tratamiento aplicado no se encontraron diferencias significativas entre el grupo médico y quirúrgico en cuanto a la edad de los pacientes (49,79 ± 14,50 años vs 45,83 ±7,95 años; p = 0,390) ni en la edad de inicio de sintomatología de ERGE (28,85 ± 16,83 vs 29 ± 11,36; p = 0, 979) ni en su tiempo de evolución (27,54 ± 10,71 vs 23,50 ± 8,82; p = 0,313).

Respecto a la sintomatología presentada por los pacientes previo al diagnóstico de EB, la pirosis fue el síntoma predominante seguido de la regurgitación tanto en el grupo médico como en el quirúrgico (Figura 44).

Figura 44. Distribución de sintomatología por tipo de tratamiento.



	Pirosis	Regurgitación	Tos	Disfagia	Anemia	Asintomático
Médico	85,7	21,4	14,3	14,3	0,0	7,1
Quirúrgico	91,7	66,7	16,7	8,3	8,3	0,0

En cuanto a la distribución de los pacientes según su sexo, el 100% de los pacientes del grupo quirúrgico fueron hombres a diferencia del grupo de tratamiento médico en el que esta cifra desciende a 78,6%.

Antecedentes familiares y tabaquismo

En ambos grupos de tratamiento la mayoría de los pacientes carecían de AF, estando únicamente presente en un paciente (7,1%) perteneciente al grupo médico. En cuanto al consumo de tabaco, dentro del tratamiento médico el 21,4% fueron exfumadores, el 28,6% fumadores activos y el 50% no fumaron. Los pacientes del tratamiento quirúrgico fueron exfumadores en un 41,7%, fumadores activos en un 16,7% y no fumadores en un 41,7**%.** No ha sido posible realizar el análisis inferencial por no disponer de datos suficientes en ambos grupos de tratamiento que nos permitan llevar a cabo el test estadístico de manera efectiva.

Exploración física

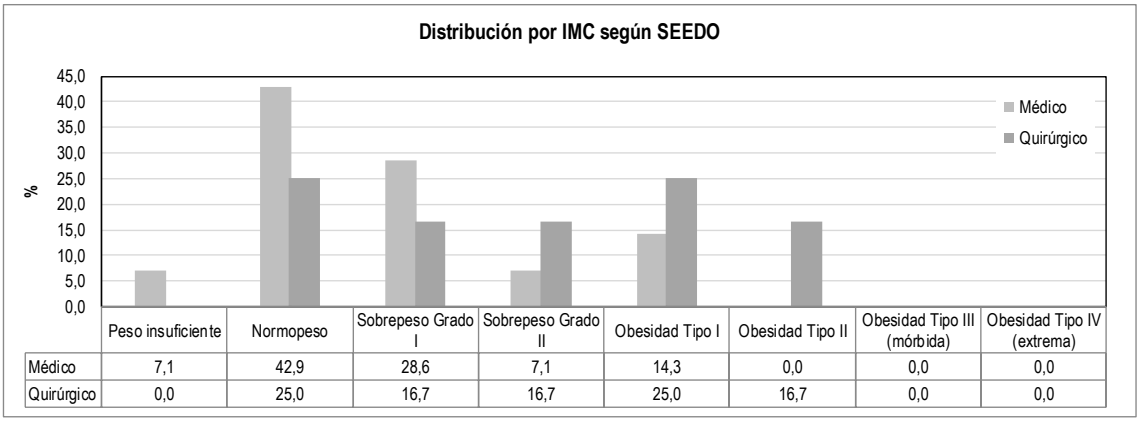
En la exploración física se determinó la existencia de diferencias estadísticamente significativas (p = 0,013) en el peso de los pacientes pertenecientes al grupo médico (70,4 kg) y al quirúrgico (88,3 kg). La superioridad en el peso tuvo repercusión en el IMC, siendo notablemente superior en el grupo quirúrgico (p =0,016) (Tabla 21).

Tabla 21. Variables derivadas de la exploración física según tipo de tratamiento.

	Médico		Quirúrgico		p
	Media y rango [min - max]	Desviación típica	Media y rango [min - max]	Desviación típica	
IMC (kg/m²)	24,8 [18,4 - 33,7]	4,2	29,5 [22,9 - 37,5]	4,8	**0,016**
Peso (kg)	70,4 [50 - 95]	13,6	88,3 [64 - 131]	19,0	**0,013**
Altura (m)	1,68 [1,5 - 1,85]	0,09	1,73 [1,62 - 1,87]	0,09	0,242

El incremento del IMC en el grupo de tratamiento quirúrgico situó a la mayoría de estos pacientes en una categoría superior dentro de la clasificación de obesidad (sobrepeso tipo I y II, obesidad tipo I y tipo II) con respecto al grupo de tratamiento médico (normopeso y sobrepeso tipo I), tal y como se puede observar en la Figura 45.

Figura 45. Distribución por IMC según tipo de tratamiento.



	Peso insuficiente	Normopeso	Sobrepeso Grado I	Sobrepeso Grado II	Obesidad Tipo I	Obesidad Tipo II	Obesidad Tipo III (mórbida)	Obesidad Tipo IV (extrema)
Médico	7,1	42,9	28,6	7,1	14,3	0,0	0,0	0,0
Quirúrgico	0,0	25,0	16,7	16,7	25,0	16,7	0,0	0,0

Pruebas esofágicas funcionales

No fueron encontradas diferencias en los datos pHmétricos antes implantar un tratamiento antirreflujo (p = 0,565), ni previo a la RFA (p = 0,530) ni tras el tratamiento ablativo (p = 0,131) entre los diferentes tipos de tratamiento (Tabla 22).

Tabla 22. Datos funcionales previos a tratamiento antirreflujo, previo a RFA y tras RFA.

		Médico			Quirúrgico			p
		Media y rango [min - max]	Desviación típica	N	Media y rango [min - max]	Desviación típica	N	
Previo a tratamiento antirreflujo	pHmetría: % de tiempo pH < 4	21,8 [2,1 - 69,1]	17,6	12	25,63 [7,5 - 51,9]	14,4	12	0,565
Previo a RFA	pHmetría: % de tiempo pH < 4	1,6 [0 - 3,2]	1,7	14	1,2 [0 - 3,1]	1,4	12	0,530
Tras RFA	pHmetría: % de tiempo pH < 4	1,57 [0 - 4,2]	1,6	10	0,62 [0 - 3,1]	1,0	9	0,131

Resultados endoscópicos

Pese a que el promedio de endoscopias realizadas a los pacientes del grupo de tratamiento quirúrgico fue superior (9,3) a las realizadas en el tratamiento médico (8,4), esta diferencia no tuvo significación estadística (p = 0,272). Sin embargo, se han encontraron diferencias significativas (p = 0,015) entre el número de biopsias totales en el grupo de tratamiento médico (79,4) frente al grupo quirúrgico que fue notablemente superior (111,8). Además, la media de biopsias realizadas previamente al procedimiento ablativo mostró unas diferencias casi significativas (p = 0,089) entre ambos grupos (11,4 para el grupo médico frente a 13,5 para el grupo quirúrgico) (Tabla 23).

Tabla 23. Endoscopias y biopsias según tratamiento aplicado.

	Médico			Quirúrgico			p
Parámetros	**Nº**	**Media y rango [min - max]**	**Desviación típica**	**Nº**	**Media y rango [min - max]**	**Desviación típica**	
Nº total endoscopias	117	8,4 [5 - 12]	2,0	112	9,3 [6 - 14]	2,3	0,272
Nº total biopsias	1.112	79,4[40 - 134]	27,7	1.342	111,8 [24 - 144]	33,6	**0,015**
Nº biopsias previas RFA	159	11,4 [8 - 16]	2,6	162	13,5 [8 - 20]	3,4	0,089

En los estudios endoscópicos previos a la terapia ablativa, se observaron diferencias significativas en la longitud máxima del EB ("M"), siendo la media del grupo quirúrgico mayor a la del grupo médico (6,75 vs 4,43 cm; p < 0,001). Esta diferencia también fue observada en la afectación circunferencial ("C"), donde se objetivó que fue prácticamente el doble en el grupo quirúrgico (4,9 cm vs 2,8 cm; p = 0,015). Sin embrago, una vez aplicado el tratamiento ablativo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la clasificación de Praga entre ambos grupos de tratamiento (p > 0,05) (Tabla 24).

Tabla 24. Clasificación de Praga pre y post terapia ablativa con RF.

Terapia ablativa	Praga (cm)	Médico		Quirúrgico		p
		Media y rango [min - max]	Desviación típica	Media y rango [min - max]	Desviación típica	
Previo	C	2,8 [0 - 7]	2,0	4,9 [0 - 9]	2,8	**0,015**
	M	4,4 [3 - 8]	1,5	6,9 [6 - 9]	3,3	**< 0,001**
Posterior	C	0 [0 - 0]	0,0	0 [0 - 0]	0,0	-
	M	0,2 [0 - 3]	0,8	0,1 [0 - 1]	0,3	0,577

Histología

La histología de los pacientes previo a la terapia ablativa no presentó diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de tratamiento médico y el quirúrgico (p = 0,98). En el grupo médico la MI estuvo presente en el 50% de los pacientes y DBG en el 50% restante. Por otro lado, el 41,7% de los pacientes del grupo quirúrgico presentó MI y el el 58,3% DBG.

Relación de biomarcadores según el tipo de tratamiento aplicado (médico vs quirúrgico):

El estudio previo al tratamiento con RFA indicó que no había diferencias según el tipo de tratamiento aplicado (médico o quirúrgico) en la expresión del biomarcador p53, ni en los campos epiteliales (p = 0,278) ni en los campos glandulares (p = 0,263). De forma similar, no se encontraron diferencias significativas para ambos tipos de tratamiento para el biomarcador Ki67 en los campos epiteliales (p = 0,253) ni en los campos glandulares (p = 0,166). Por último, el índice apoptótico en los campos epiteliales mostró diferencias casi significativas (p = 0,051) observando una media inferior en el grupo médico (0,52%) frente al grupo quirúrgico (1,10%), sin observar diferencias destacables (p = 0,232) en los campos glandulares entre ambos grupos de tratamiento. En el estudio de los biomarcadores tras la aplicación de RFA cabe destacar que no se identificaron diferencias en los biomarcadores analizados entre ambos grupos de tratamiento (Tabla 25).

Tabla 25. Biomarcadores según tipo de tratamiento antes y después de la terapia ablativa.

	Biomarcador		Tratamiento Médico			Tratamiento Quirúrgico			P valor
			Media	Desviación típica	n	Media	Desviación típica	n	
Previo a RFA	p53	E	0,51	1,15	13	2,58	6,22	12	0,278
		G	5,66	6,22	13	14,75	26,14	12	0,263
	Ki67	E	4,87	4,18	13	3,20	2,85	12	0,253
		G	46,22	22,97	13	35,11	15,20	12	0,166
	TUNEL	E	0,52	0,51	13	1,10	0,82	12	**0,051**
		G	1,04	0,49	13	5,69	12,73	12	0,232
Tras RFA	p53	E	0,04	0,13	14	0,00	NA	12	0.336
		G	0,11	0,40	14	0,35	0,14	12	0.774
	Ki67	E	0,43	1,6	14	0,35	1,15	12	0.892
		G	3,93	14,70	14	11,02	3,11	12	0.880
	TUNEL	E	0,17	0,43	14	0,07	NA	12	0.231
		G	0,18	0,46	14	0,06	NA	12	0.281

E: epitelio / G: glándula

NA: No aplica

Resultados de radiofrecuencia ablativa

El número total de sesiones de terapia ablativa no difiere entre ambos grupos de tratamiento, ni a nivel global (p=0,236) ni según el tipo de catéter utilizado, como se puede comprobar en la Tabla 26:

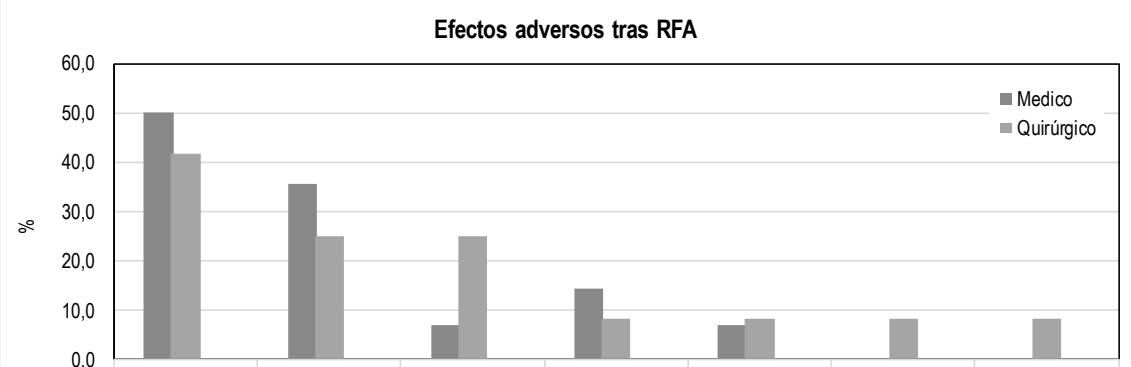
Tabla 26. Número de sesiones de RFA según catéter utilizado y tipo de tratamiento.

	Médico			Quirúrgico			p
Catéter RFA	**Sesiones**	**Media y rango [min - max]**	**Desviación típica**	**Sesiones**	**Media y rango [min - max]**	**Desviación típica**	
Circunferencial	17	1,2 [1 - 3]	0,6	17	1,4 [1 - 2]	0,5	0,355
Focal 90	21	1,5 [0 - 3]	1,2	25	2,1 [0 - 5]	1,6	0,319
Focal TTS	4	0,3 [0 - 1]	0,5	4	0,3 [0 - 1]	0,5	0,804
Total sesiones	**42**	**3 [1 - 6]**	**1,4**	**46**	**3,8 [1 - 7]**	**2,0**	**0,236**

Para el grupo de tratamiento médico, el 64,3% (9 pacientes) fueron tratados con el catéter circunferencial Barrx® 360, mientras que el 35,7% (5 pacientes) se trataron con su nueva versión. De la misma manera para el grupo de tratamiento quirúrgico, el 75% (9 pacientes) fueron tratados con el catéter circunferencial Barrx® 360, mientras que el 25% (3 pacientes) se trataron con su nueva versión. Como podemos observar, la diferencia principal reside en que los pacientes del grupo quirúrgico tienen 2 casos menos tratados con la nueva versión de catéter circunferencial con respecto al tratamiento médico.

Una vez aplicada la terapia ablativa, la sintomatología por efectos secundarios referida por los pacientes fue similar entre ambos grupos de tratamiento (Figura 46).

Figura 46. Efectos adversos derivados de la RFA según tipo de tratamiento.



	Odinofagia	Disfagia	Dolor tórax	Náuseas/vómitos	Fiebre	Pirosis	Cefalea
Medico	50,0	35,7	7,1	14,3	7,1	0,0	0,0
Quirúrgico	41,7	25,0	25,0	8,3	8,3	8,3	8,3
p			0,976				

Solo dos pacientes requirieron atención hospitalaria del algún tipo, un paciente del grupo médico que necesitó asistencia por vómitos y un paciente del tratamiento quirúrgico que necesitó intervención endoscópica tras desarrollar una estenosis esofágica. No fueron encontradas otras complicaciones (hemorragia, perforación ni exitus).

Se reportaron 4 casos de estenosis como hallazgo endoscópico, uno de ellos en el tratamiento médico (7,1%) y los tres restantes en el grupo quirúrgico (25%). La única estenosis que no fue franqueable y que produjo sintomatología fue encontrada en el grupo quirúrgico, siendo resuelta mediante la realización de dos dilataciones endoscópicas.

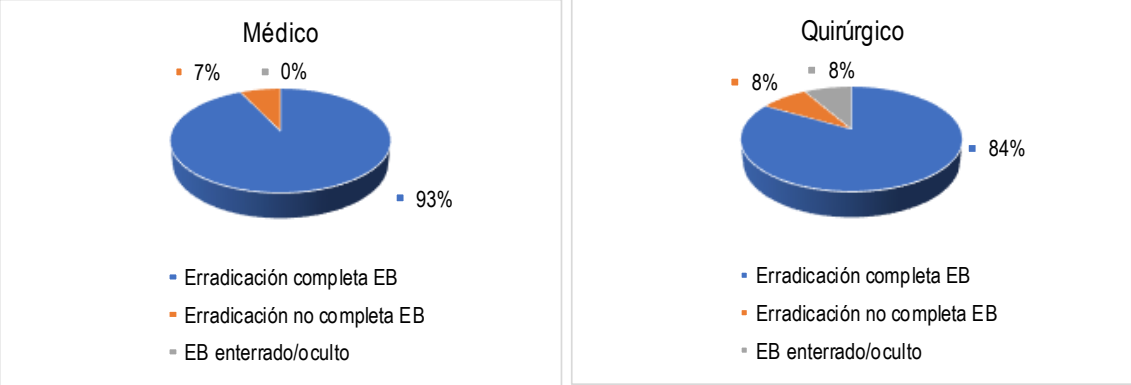
Eficacia del tratamiento ablativo

La técnica ablativa alcanzó una CE-MI en ambos grupos de tratamiento, consiguiendo en el grupo de tratamiento médico el 92,9% de erradicación completa del EB y un 7,1% con erradicación no completa del mismo. Dentro de los pacientes intervenidos quirúrgicamente un 83,3% presentó erradicación completa del EB, mientras que un 8,3% mostró erradicación no completa de EB y un 8,3% tuvo datos compatibles con EB enterrado (Tabla 27 y Figura 47).

Tabla 27. Eficacia de RFA según tipo de tratamiento aplicado.

Resultado tras RFA	Médico N=14		Quirúrgico N=12	
	Frecuencia	Proporción (%)	Frecuencia	Proporción (%)
Erradicación completa EB	13	92,9	10	83,3
Erradicación no completa EB	1	7,1	1	8,3
EB enterrado/oculto	0	0,0	1	8,3

Figura 47. Distribución de la eficacia de RFA según el tipo de tratamiento aplicado.



Los pacientes que no consiguieron la erradicación completa alcanzaron una disminución del segmento metaplásico visible a nivel endoscópico superior al 50% con respecto al tamaño original del mismo tras el máximo de sesiones de RFA, encontrándose 1 paciente por cada tipo de tratamiento:

- En el grupo quirúrgico, la disminución del segmento metaplásico alcanzó el 83%, pasando desde una clasificación de Praga inicial correspondiente a C4M6 (previo a RFA) hasta C0M1 (posterior a tratamiento ablativo).
- En el grupo médico, se objetivó una disminución del 63%, pasando desde una clasificación de Praga de C7M8 (antes de la terapia) hasta C0M3 (tras la RFA).

El caso de EB enterrado fue observado en un paciente perteneciente al grupo quirúrgico, el cual logró la completa desaparición del segmento metaplásico a nivel endoscópico tras dos sesiones de terapia ablativa (una primera sesión con catéter Barrx® 360 seguido de una sesión focal con Barrx® 90). En el estudio histopatológico, se detectó la presencia de Barrett oculto en una única biopsia de las 16 muestras tomadas para su estudio.

Estudio de recidivas

Tras la CE-MI, no se reportó caso alguno de recidiva en el grupo de tratamiento médico (Tabla 28) mientras que en el grupo de tratamiento quirúrgico (Tabla 29) se identificó la aparición de MI *de novo* en 3 de sus 12 integrantes (25%), los cuales se describen a continuación:

- El paciente nº2 presentó MI *de novo* a los 4 años de la CE-MI, cuya morfología fue un islote de 4 mm sobre el que se aplicó RFA focal con catéter Barrx® TTS, presentando posteriormente tres controles endoscópicos anuales negativos. En el momento de la detección de la recidiva endoscópica se realizó una pHmetría ambulatoria con adecuado control de reflujo ácido.
- El paciente nº4 presentó MI *de novo* a los 2 años de CE-MI, cuya morfología fue un islote de 4 mm, quedando pendiente de tratamiento ablativo. En el momento de la detección de la recidiva endoscópica se realizó pHmetría ambulatoria con resultado positivo por lo que se añadió IBP en su tratamiento crónico.
- El paciente nº7 presentó MI *de novo* al año de CE-MI, cuya morfología fueron dos islotes adyacentes de 3 mm cada uno, sobre los que se aplicó RFA focal con catéter Barrx® TTS, evidenciando la persistencia de ambos islotes en dos controles endoscópicos sucesivos. En el momento de la detección de la recidiva endoscópica se realizó pHmetría ambulatoria con resultado positivo por lo que se añadió IBP en su tratamiento.

Seguimiento tras RFA

La duración media del seguimiento endoscópico reportada fue de 3,7 ± 1,82 años en el caso de los pacientes del grupo médico y de 4,2 ± 2,1 años en el grupo quirúrgico. Esta sutil diferencia no fue significativa a nivel estadístico (p = 0.313).

El estado de los pacientes en el último control endoscópico incluido en el estudio indicó que 13 pacientes (92,9%) del grupo médico no presentaron EB, pero persistió la MI en 1 paciente (7,1%) ya que no fue erradicada completamente. Por otra parte, dentro del grupo quirúrgico la ausencia del EB se observó en 9 pacientes (75%), mientras que la presencia de MI *de novo* se identificó en 2 pacientes (16,7%) en el último control endoscópico y en 1 (8,3%) paciente persistía la MI no erradicada (Figura 48).

Figura 48. Representación gráfica de los pacientes al final del estudio según el tipo de tratamiento aplicado.

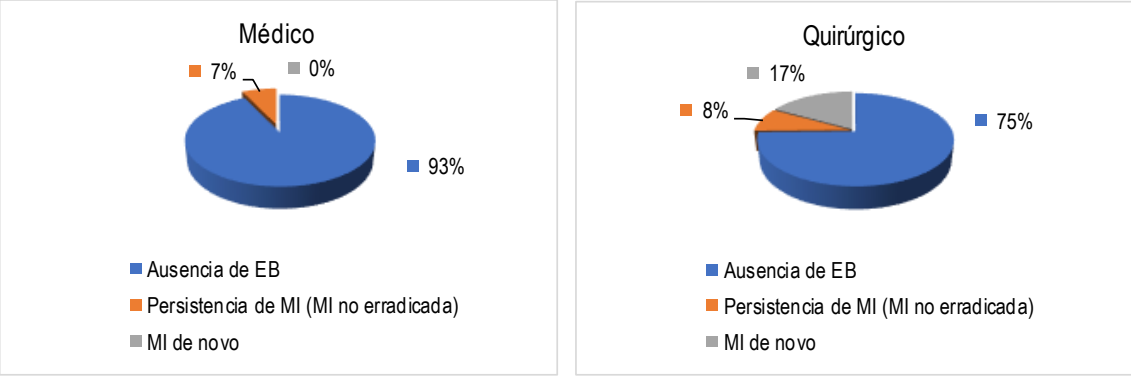


Tabla 28. Resumen del estudio del grupo médico.

GRUPO DE TRATAMIENTO MÉDICO																					
Nº	Cirugía	IBP (mg)	Sexo (H/M)*	Tabaco	IMC (kg/m²)	AF	Edad (años)	Duración seguimiento (años)	Hernia de Hiato		Praga previo RFA		Histología basal	Tratamiento RFA				Praga tras RFA		Eficacia tras RFA	Recidiva	Último seguimiento
									Si/No	Longitud (cm)	C (cm)	M (cm)		360 o 360 Express	90	TTS	Total sesiones	C (cm)	M (cm)		SI/NO	
1	No competente	40	H	Fumador activo	19,1	No	40	6	No		1	3	MI	1	0	0	1	0	0	Erradicación completa de EB	NO	Seguimiento ausencia EB
2	No competente	40	H	No fumador	25,9	Si	48	2	No		1	5	MI + DBG	1	3	0	4	0	0	Erradicación completa de EB	NO	Seguimiento ausencia EB
3	No competente	80	H	Fumador activo	29,1	No	47	4	Si	3	7	8	MI + DBG	3	3	1	7	0	3	**Erradicación no completa de EB**	NA**	**Seguimiento MI (persistencia)**
4	No competente	40	M	Fumador activo	18,4	No	39	4	No		4	5	MI + DBG	1	2	0	3	0	0	Erradicación completa de EB	NO	Seguimiento ausencia EB
5	No competente	80	H	No fumador	21,1	No	21	5	No		1	3	MI	2	1	0	3	0	0	Erradicación completa de EB	NO	Seguimiento ausencia EB
6	No competente	40	H	Exfumador	33,7	No	59	2	Si	4	0	3	MI + DBG	1	2	0	3	0	0	Erradicación completa de EB	NO	Seguimiento ausencia EB
7	No	80	H	Exfumador	25,1	No	46	6	Si	3	3	4	MI	1	0	0	1	0	0	Erradicación completa de EB	NO	Seguimiento ausencia EB
8	No	40	H	No fumador	24,5	No	57	7	Si	2	1	3	MI + DBG	1	1	0	2	0	0	Erradicación completa de EB	NO	Seguimiento ausencia EB
9	No	40	M	No fumador	26,1	No	40	5	Si	3	4	4	MI + DBG	1	3	0	4	0	0	Erradicación completa de EB	NO	Seguimiento ausencia EB
10	No	40	H	No fumador	24,5	No	76	2	Si	4	1	3	MI	1	3	0	4	0	0	Erradicación completa de EB	NO	Seguimiento ausencia EB
11	No	40	H	No fumador	21,5	No	44	2	No		3	5	MI	1	0	1	2	0	0	Erradicación completa de EB	NO	Seguimiento ausencia EB
12	No	40	H	Exfumador	25,7	No	49	3	Si	4	4	5	MI	1	1	1	3	0	0	Erradicación completa de EB	NO	Seguimiento ausencia EB
13	No	40	H	Fumador activo	22,6	No	55	2	Si	4	5	6	MI	1	0	1	2	0	0	Erradicación completa de EB	NO	Seguimiento ausencia EB
14	No	60	M	No fumador	30,2	No	76	2	Si	5	4	5	MI + DBG	1	2	1	4	0	0	Erradicación completa de EB	NO	Seguimiento ausencia EB

* H/M: Hombres/Mujeres

** NA: No aplica

Tabla 29. Resumen del estudio del grupo quirúrgico.

GRUPO DE TRATAMIENTO MÉDICO																					
Nº	Cirugía	IBP (mg)	Sexo (H/M)*	Tabaco	IMC (kg/m²)	AF	Edad (años)	Duración seguimiento (años)	Hernia de Hiato		Praga previo RFA		Histología basal	Tratamiento RFA				Praga tras RFA		Eficacia tras RFA	Recidiva	Último seguimiento
									Si/No	Longitud (cm)	C (cm)	M (cm)		360 o 360 Express	90	TTS	Total sesiones	C (cm)	M (cm)		SI/NO	
1	No competente	40	H	Fumador activo	19,1	No	40	6	No		1	3	MI	1	0	0	1	0	0	Erradicación completa de EB	NO	Seguimiento ausencia EB
2	No competente	40	H	No fumador	25,9	Si	48	2	No		1	5	MI + DBG	1	3	0	4	0	0	Erradicación completa de EB	NO	Seguimiento ausencia EB
3	No competente	80	H	Fumador activo	29,1	No	47	4	Si	3	7	8	MI + DBG	3	3	1	7	0	3	**Erradicación no completa de EB**	NA**	**Seguimiento MI (persistencia)**
4	No competente	40	M	Fumador activo	18,4	No	39	4	No		4	5	MI + DBG	1	2	0	3	0	0	Erradicación completa de EB	NO	Seguimiento ausencia EB
5	No competente	80	H	No fumador	21,1	No	21	5	No		1	3	MI	2	1	0	3	0	0	Erradicación completa de EB	NO	Seguimiento ausencia EB
6	No competente	40	H	Exfumador	33,7	No	59	2	Si	4	0	3	MI + DBG	1	2	0	3	0	0	Erradicación completa de EB	NO	Seguimiento ausencia EB
7	No	80	H	Exfumador	25,1	No	46	6	Si	3	3	4	MI	1	0	0	1	0	0	Erradicación completa de EB	NO	Seguimiento ausencia EB
8	No	40	H	No fumador	24,5	No	57	7	Si	2	1	3	MI + DBG	1	1	0	2	0	0	Erradicación completa de EB	NO	Seguimiento ausencia EB
9	No	40	M	No fumador	26,1	No	40	5	Si	3	4	4	MI + DBG	1	3	0	4	0	0	Erradicación completa de EB	NO	Seguimiento ausencia EB
10	No	40	H	No fumador	24,5	No	76	2	Si	4	1	3	MI	1	3	0	4	0	0	Erradicación completa de EB	NO	Seguimiento ausencia EB
11	No	40	H	No fumador	21,5	No	44	2	No		3	5	MI	1	0	1	2	0	0	Erradicación completa de EB	NO	Seguimiento ausencia EB
12	No	40	H	Exfumador	25,7	No	49	3	Si	4	4	5	MI	1	1	1	3	0	0	Erradicación completa de EB	NO	Seguimiento ausencia EB
13	No	40	H	Fumador activo	22,6	No	55	2	Si	4	5	6	MI	1	0	1	2	0	0	Erradicación completa de EB	NO	Seguimiento ausencia EB
14	No	60	M	No fumador	30,2	No	76	2	Si	5	4	5	MI + DBG	1	2	1	4	0	0	Erradicación completa de EB	NO	Seguimiento ausencia EB

* H/M: Hombres/Mujeres

** NA: No aplica

6. DISCUSIÓN

Al igual que el pólipo colónico es una patología premaligna del aparato digestivo y su resección es una estrategia preventiva, el EB reduciría el riesgo de desarrollar ADCE si fuera tratado en estadios precoces, sin restringir esta terapia ablativa únicamente a pacientes que presentan DAG. Además, la RFA es una técnica segura cuyos riesgos no son mayores que los que presenta una polipectomía, estrategia ampliamente extendida para la prevención de CCR (301).

La RFA es una terapia endoscópica aprobada para la ablación del EB residual tras la resección de lesiones visibles (21) (24) (26), con el fin de reducir el riesgo de aparición de neoplasia metacrónica. Además, existe unanimidad en las guías de práctica clínica con respecto a su uso como terapia única en aquellos pacientes con DAG plana (sin lesiones visibles) confirmada por patólogo experto (24) (26).

En 2014 se publicaron los resultados del ensayo clínico SURF (224) donde comparaban la RFA con la vigilancia endoscópica en pacientes con EB que presentaban DBG, demostrándose que la ablación era una técnica efectiva capaz de reducir la tasa de progresión neoplásica tras un seguimiento de 3 años. Este estudio posicionó la RFA como una opción a considerar en pacientes con DBG en lugar de la estrategia aceptada en ese momento, consistente en la realización de endoscopias de vigilancia periódicas. De hecho, las principales guías de práctica clínica actualmente vigentes, contemplan el uso de RFA en aquellos pacientes con DBG confirmada en dos endoscopias consecutivas (24) (26) (302). Sin embargo, la RFA no está aconsejada en los pacientes con EB sin datos de displasia, dada la baja tasa de progresión anual a ADCE (< 0,5% anual), lo que conlleva una relación coste-eficacia desfavorable (26) (303) (304).

6.1. EFICACIA DE LA RADIOFRECUENCIA

Como podemos observar en nuestra serie, la RFA es una técnica eficaz, que consiguió una erradicación de la displasia tras una sola sesión de RFA en todos los pacientes que presentaron DBG al inicio del estudio. Además, alcanzó la CE-MI en 23 de los 26 pacientes (88,5%) tras una media de 3,4 sesiones. Nuestro trabajo utilizó la misma definición de CE-MI que se estableció en algunos estudios de referencia (305) (306), cuyo requisito se fijó en disponer de 2 endoscopias con biopsias negativas de forma consecutiva, evitando de esta forma una clasificación precipitada debido a un error de muestreo. Sin embargo, los estudios más recientes han mostrado que la definición de CE-MI, según el número de endoscopias negativas, no afectaba en la frecuencia de recurrencias del EB (307).

Nuestros resultados fueron similares a otros trabajos publicados que incluían poblaciones con DBG, como la del grupo de Shaheen et al. (244), de Phoa et al. (224) y un metaanálisis sistemático (2018) que incluyó 619 pacientes (263), y ligeramente inferiores a los publicados por Komanduri et al. (308), cuya serie contó con los mejores datos publicados, logrando una tasa de CE-MI del 93,4% tras una media de 2,2 ± 1,1 sesiones de RFA.

En nuestro estudio, hubo 2 (7,7%) pacientes en los que se observó una erradicación incompleta del EB consistente en la desaparición de > 50% del segmento metaplásico tras el máximo de sesiones de RFA (7 sesiones). Se identificó un paciente de este tipo por cada tipo de tratamiento:

- En el grupo quirúrgico, la disminución del segmento metaplásico alcanzó el 83%, pasando desde una clasificación de Praga inicial C4M6 hasta una clasificación de Praga C0M1. Hemos de destacar que este paciente padecía obesidad tipo 1, pero no era fumador y su histología basal era de MI negativo para displasia.
- En el grupo médico, se objetivó una disminución del 63%, desde una clasificación de Praga inicial C7M8 hasta C0M3 tras la terapia ablativa. Dicho paciente tenía una cirugía antirreflujo no competente con una recidiva de HHD y requería esomeprazol diario a dosis de 80 mg para el control del reflujo ácido. Además, era fumador activo, tenía sobrepeso tipo II y una histología basal de MI con DBG, siendo todos ellos, factores condicionantes de mala respuesta a RFA según la mayoría de los estudios (309) (310) (311).

Pese a que no se consiguió una CE-MI en estos 2 pacientes, sí que conseguimos una reducción sustancial de la longitud del EB original y una completa desaparición de la distribución circunferencial del segmento metaplásico. La mayoría de los estudios concuerdan que la incidencia de ADCE aumenta conforme lo hace la longitud del segmento metaplásico (112) (113). Pohl et al (109) comunicaron que el riesgo de malignización aumenta un 19 % en los pacientes con EB de segmento largo en comparación con los de segmento corto. Por ello, el cambio en la categoría de estos pacientes que inicialmente presentaron un EB largo y posteriormente un EB corto tras recibir la terapia ablativa junto con la desaparición de la displasia en el paciente del grupo médico; contribuyó a disminuir su riesgo de progresión neoplásica.

Por otra parte, solo un paciente fue categorizado como EB oculto, representando el 3.8% del total. Este paciente perteneciente al grupo quirúrgico partió de una clasificación de Praga inicial C6M6, y tras 2 sesiones de terapia ablativa (1 sesión de Barx 360® y 1 sesión de Barx 90®) consiguió la total desaparición del EB a nivel endoscópico. Sin embargo, en el estudio histopatológico, se detectó la presencia de MI revestida de epitelio escamoso en una única biopsia de las 16 muestras tomadas para su análisis, calificándose como EB enterrado u oculto. El seguimiento de este paciente consistió en 4 endoscopias anuales con biopsias regladas, tomadas donde se asentaba el EB original, no evidenciándose EB ni a nivel endoscópico ni anatomopatológico en ninguno de los estudios realizados. La presencia de EB enterrado en nuestra serie fue superior al descrito en la literatura que lo sitúa en aproximadamente el 0,9% (256). La ausencia de datos endoscópicos sugestivos de EB tras la realización de una inspección minuciosa de la mucosa, con endoscopios de alta resolución y cromoendoscopia virtual, junto con un mapeo de biopsias realizadas forma anual durante 4 años por endoscopistas experimentados, hacen que nos planteemos si el hallazgo de EB enterrado en esa única biopsia corresponde a un verdadero caso de EB enterrado. La biopsia compatible con este hallazgo estuvo situada en 1.4, es decir, en el primer nivel de toma de biopsias más próximo a la UEG. Al localizarse esta área de epitelio neoescamoso muy cercano a la unión neoescamoso-columnar, podría haber resultado en la recolección de la muestra procedente de la transición del epitelio neoescamoso al columnar y explicar la aparición de MI revestida por epitelio neoescamoso, que podría haberse interpretado de forma errónea como EB enterrado (259). Además, esta hipótesis viene apoyada por el estudio inmunohistoquímico en el que no se identificaron anomalías en las tinciones realizadas para p53, Ki67 e índice de apoptosis en el nuevo segmento reepitelizado. Si tenemos en cuenta esta teoría, los resultados de la RFA con respecto a la CE-MI ascendería al 92,3% de forma global y serían prácticamente idénticas en ambos grupos de tratamiento (médico y quirúrgico eficaz) con una CE-MI del 92,9% y 91,6%, respectivamente.

6.2. EFECTOS ADVERSOS Y COMPLICACIONES DE LA RADIOFRECUENCIA

La aplicación de RFA fue realizada con un escaso porcentaje de efectos secundarios, siendo la mayoría leves y prácticamente sin complicaciones. Hemos de resaltar que los efectos adversos fueron investigados mediante la realización de una entrevista dirigida realizada por los médicos endoscopistas que habían ejecutado la terapia ablativa. El síntoma más reportado fue el dolor (dolor torácico en el 46,2% y odinofagia en 30,8%) y de los más infrecuentes la aparición de disfagia (3,8%). El 92,4% de la sintomatología reportada fue resuelta de forma ambulatoria con medicación oral. Únicamente 2 pacientes requirieron atención hospitalaria, uno de ellos por náuseas y vómitos en los que fue necesario la administración de medicación intravenosa para su control, y el otro paciente experimentó disfagia aguda que requirió de tratamiento endoscópico. Esta fue considerada como la mayor complicación derivada del presente trabajo, la cual apareció en menos de 7 días tras su primera sesión con catéter Barrx® 360 Express. Se realizó una exploración endoscópica en la que se objetivó la presencia de una estenosis esofágica infranqueable que requirió dilatación mediante el uso de balón hidroneumático hasta en un total de 2 ocasiones para su resolución. Aparte de esta estenosis sintomática, se observó una disminución del diámetro esofágico de corta extensión que condicionaba una estenosis franqueable en 3 pacientes, pero ninguno de ellos presentaba clínica, interpretándose este hallazgo como casual en la realización de las endoscopias de seguimiento tras la terapia ablativa. Por tanto, aunque los casos de estenosis de nuestro trabajo representaron el 15,4% (4 de 26 pacientes), más del doble de los descritos en la literatura (236) que lo sitúan cercana al 6%, si sólo tenemos en cuenta la estenosis clínicamente

significativa, el número de casos de estenosis se redujo al 3,8%. Hemos de remarcar que no fueron documentadas otras complicaciones como hemorragia, perforación ni exitus.

Por ello, podemos decir que la RFA resultó ser una técnica eficaz que alcanzó la CE-MI en un alto porcentaje de pacientes en ambos grupos de tratamiento (médico y quirúrgico eficaz) con un perfil de complicaciones bajo. Estas observaciones coinciden con los resultados del estudio observacional publicado por Shaheen et al. (312) con datos procedentes del registro nacional de RFA de EE. UU, el cual mostró que los 301 pacientes con FP previa a la RFA obtuvieron tasas de eficacia y efectos adversos similares a los pacientes con IBPs. Además, nuestro protocolo de ablación incluía la ablación de UEG cuando se opta por seleccionar el catéter focal, estrategia recomendada para optimizar el tratamiento y minimizar el riesgo de recurrencias de la enfermedad (313) (314).

6.3. RECURRENCIA DEL ESÓFAGO DE BARRETT

Por otro lado, uno de los mayores desafíos tras alcanzar la curación del EB sigue siendo el mantenimiento del epitelio neoescamoso estable sin aparición de MI *de novo* y, por tanto, sin recurrencia del mismo. El objetivo de nuestro trabajo no sólo estuvo centrado en alcanzar la CE-MI sino que también en valorar su persistencia en el tiempo. En una reciente (2021) revisión sistemática y metaanálisis (315) se definió como CE-MI "duradero" aquel que mantenía la erradicación de forma sostenida durante al menos 2 años. Esta revisión incluyó 8 estudios (n= 794) que cumplieron unos criterios de inclusión estrictos, similares a los exigidos para nuestro estudio, como un seguimiento > 2 años tras lograr CE-MI, confirmación de CE-MI con un protocolo sistemático de biopsias y tener definido el protocolo de vigilancia endoscópica para la detección de recurrencias. Los autores encontraron que el 80% de los casos mantenían la CE-MI tras una media de 3,4 años de seguimiento.

Una vez alcanzada la CE-MI, los pacientes de nuestro estudio entraron en un programa de vigilancia endoscópica con tomas de biopsias para su estudio histológico y realización concomitante de un estudio inmunohistoquímico con biomarcadores (p53, Ki67 e índice de apoptosis), con la finalidad de detectar la aparición de recurrencias. En nuestro trabajo, el seguimiento tras alcanzar la CE-MI fue muy superior al de la mayoría de las publicaciones (223) (305) (306) (264) (261) con una media de 3,9 ±1,9 años, sin pérdidas durante el mismo. Además, la mayoría (69%) de los pacientes tiene un seguimiento a medio plazo (≥ 3 años) y un 23% de los pacientes cuenta con un seguimiento a largo plazo (≥ 5 años). La CE-MI inicial fue del 88,5% (23 de los 26 pacientes), de los cuales el 87% (20 de los 23 pacientes) mantuvieron la CE-MI de forma duradera, sin aparición de recidivas.

Las recurrencias pueden aparecer de forma temprana o tardía, aunque los estudios coinciden que el primer año tras alcanzar la CE-MI, es el periodo con mayor probabilidad de recurrencia en comparación con los años posteriores en su conjunto (260) (316). Esta mayor probabilidad de recurrencia en el primer año tras la CE-MI concuerda con las recomendaciones actuales basadas en la opinión de expertos en la que se promulga una vigilancia endoscópica más intensiva en el primer año en comparación con los años posteriores (317) (45) (266). En nuestro trabajo las recidivas fueron detectadas a los 2,3 ±1,5 años del seguimiento endoscópico, concretamente al año, dos años y cuatro años. Esta aparición resultó más tardía a la descrita en la literatura en la cual se observa que la tasa de recurrencia alcanza su pico máximo a los 1,6 años después de que los pacientes tuvieran CE-MI (318), aunque es posible que ese desfase temporal sea secundario a la definición de CE-MI en nuestro estudio que exigió 2 endoscopias negativas para poder afirmar este éxito terapéutico.

Las recurrencias reportadas en nuestro trabajo representaron el 13% (3 de 23) de los pacientes en los se había alcanzado la CE-MI. Tras la CE-MI, no se reportó caso alguno de recidiva en el grupo de tratamiento médico (Tabla 28) mientras que en el grupo de tratamiento quirúrgico (Tabla 29) se identificó la aparición de MI *de novo* en 3 de sus 12 integrantes (25%), los cuales se describen a continuación:

- El paciente nº2 presentó MI *de novo* a los 4 años de CE-MI, presentada en forma de islote de 4 mm y situada en 2.2 sobre la que se aplicó RFA focal con catéter Barrx® TTS. Siendo negativa su presencia en los tres

controles endoscópicos e histológicos anuales posteriores. En el momento de la detección de la recidiva endoscópica se realizó pHmetría ambulatoria comprobándose un adecuado control de reflujo ácido. Hay que destacar que este paciente era exfumador, padecía sobrepeso tipo 1 (IMC 26.6 kg/m^2), y presentaba MI negativo para displasia en su histología basal.

- El paciente nº4 presentó MI *de novo* a los 2 años de CE-MI, cuya morfología fue un islote de 4 mm situado en 2.1. En el momento de la detección de la recidiva endoscópica se realizó pHmetría ambulatoria con resultado positivo por lo que se añadió IBPs en su tratamiento y está pendiente de nueva terapia endoscópica. Como factores a tener en cuenta destacó la presencia de MI con DBG en su histología basal, hábito tabáquico y obesidad (IMC 31,2 kg/m^2).
- El paciente nº7 presentó MI *de novo* al año de CE-MI, cuya morfología fueron dos islotes adyacentes de 3 mm cada uno situados en 2.2, sobre los que se aplicó RFA focal con catéter Barrx® TTS, evidenciando la persistencia de ambos islotes en dos controles endoscópicos sucesivos. En el momento de la detección de la recidiva endoscópica se realizó una pHmetría ambulatoria con resultado positivo por lo que se añadió IBPs en su tratamiento. Como factores a tener en cuenta, el paciente presentaba MI sin displasia en su histología basal, era fumador activo y padecía sobrepeso tipo II (IMC 29,4 kg/m^2).

Los 3 pacientes de nuestro estudio con recurrencia del EB tienen en común la visibilidad endoscópica de las lesiones, su pequeño tamaño (< 5 mm), su morfología en islote e histología de MI sin displasia. Como se indica en la literatura, resulta excepcional encontrar recidivas en un grado histológico mayor al presentado previo a la terapia ablativa (264) y, como hemos observado en nuestro estudio, el manejo de estas lesiones suele ser endoscópico (319) (260) (314) (320) (313). Coincidiendo con nuestros hallazgos, destacan los resultados del registro holandés en el que se realizó un seguimiento durante 43 meses a 1.154 pacientes que habían alcanzado una CE-MI, encontrando que las recidivas acontecidas (3%) eran identificables a nivel endoscópico, enfatizando el papel de inspección endoscópica minuciosa del epitelio neoescamoso (313). Omar et al. (321) publicaron un estudio retrospectivo donde observaron una tasa de recurrencia (11,3%) similar a la nuestra y documentaron que el 98% de las mismas se presentaron dentro de los 2 cm por encima de la UEG o de forma visible a nivel endoscópico. Paralelamente, en un estudio multicéntrico, Sami et al. (305) observaron que sólo 4 de las 151 recurrencias (2,6%) fueron encontradas por muestras de biopsia al azar tomadas > 2 cm de la UEG. Además, Cotton et al. (306) encontraron que 32 de 198 (16,2%) pacientes experimentaron recurrencias, estando todas situadas a menos de 4 cm de la UEG y, además, documentaron que las recurrencias situadas 1 cm por encima de la UEG eran visibles a nivel endoscópico, restándole utilidad para el diagnóstico de las recurrencias las biopsias aleatorias realizadas a partir de dicho nivel. Para comprender esta distribución espacial de las recurrencias tras el tratamiento ablativo, se llevó a cabo un metaanálisis en 2020 (322) donde se analizaron 13 estudios con 2.234 pacientes, dividiendo la ubicación de las recurrencias esofágicas en una localización tubular o entre 1 cm distal y la parte superior de los pliegues gástricos. Los autores concluyeron que las recurrencias ubicadas entre 1 cm distal y los pliegues gástricos son mayoritariamente invisibles en comparación la ubicada en el esófago tubular, que es comúnmente visible (90%).

La toma de biopsias aleatorias del presente estudio no tuvo rendimiento diagnóstico en la detección de estas recidivas, que sólo fueron detectadas en las biopsias dirigidas hacia las lesiones visibles, ya que todas las recurrencias se situaron en el esófago tubular y fueron visibles a nivel endoscópico. Este hallazgo, sumado a los trabajos encontrados en la literatura sobre la ubicación de las recurrencias, hace cada vez más patente que los protocolos de vigilancia endoscópica tras la terapia ablativa requieren una mayor investigación. La evidencia disponible coincide que la recurrencia localizada en el esófago tubular es mayoritariamente visible (313) (322) (306), por lo que parece adecuado plantearse en esta ubicación una toma de biopsias dirigidas focalizando, por ejemplo, las muestras al azar, hasta los 5 primeros centímetros desde la parte superior de los pliegues gástricos, lugar donde se ha documentado una aparición de recurrencias no visibles a nivel endoscópico (305) (321) (323), enfatizando la importancia de realizar un examen endoscópico minucioso del epitelio neoescamoso y optimizando los recursos en términos del tiempo dedicado al muestreo por el endoscopista y al estudio histopatológico de las biopsias por parte del patólogo (321) (322) (324).

Las recurrencias observadas en nuestro trabajo no sólo tienen en común la visibilidad endoscópica y su localización en el esófago tubular, sino que también coinciden en su ubicación circunferencial (ya que todas están situadas entre las 12h y las 3h, según Figura 8). La evaluación endoscópica en el presente estudio fue realizada con los pacientes en posición decúbito lateral izquierdo, por lo que la posición de las 3h corresponde a la pared posterior del esófago y las 12h a la pared lateral derecha del esófago. Esta predilección geométrica fue documentada por primera vez en 2007 por Pech et al. (325), los cuales encontraron que casi la mitad de las lesiones las lesiones macroscópicamente visibles en el EB se ubicaban entre las 12h y las 3h. Posteriormente, otros estudios han documentado tasas más altas de DAG o CIM en el hemisferio derecho esofágico (326) (327) (328). Esta localización radial puede ser debida a factores anatómicos, como la asimetría en la presión del EII, con una mayor presión en la mitad izquierda que en la derecha, lo que aumentaría la exposición al reflujo ácido en el hemisferio derecho (329) (330). Además, Katsube et al. (331) describieron una mayor prevalencia de rupturas longitudinales de la mucosa esofágica en la misma ubicación en aquellos pacientes con esofagitis por reflujo. Acorde con estos hallazgos, Edebo et al. (332) encontraron que el 60% de las lesiones secundarias a RGE estaban localizadas a las 3h, por tanto, parece lógico pensar que si el hemisferio derecho esofágico está más expuesto al RGE, sea dicha ubicación donde aparezca más daño mucoso reactivo, mayor concentración de lesiones neoplásicas, y en el caso de nuestro estudio, mayor probabilidad de recurrencias del EB (333). Tanto la localización de recurrencias en nuestro estudio como su aparición en el esófago distal (ya que los islotes fueron encontrados en los primeros 2 cm de la UEG) hace pensar que el reflujo tiene una influencia directa en su aparición, ya que este área queda más expuesta al reflujo durante períodos de tiempo más largos que las áreas más proximales. El papel del RGE en las recurrencias de nuestro trabajo se ha documentado en 2 de los 3 pacientes (67%) mediante la monitorización con estudio pH-métrico. Aunque no es posible realizar un análisis estadístico de estos resultados debido al tamaño muestral, la implicación del reflujo ácido en las recurrencias es clínicamente relevante ya que se ha demostrado que el control eficaz del pH intraesofágico está asociado con mejores resultados de la RFA, logrando una mayor tasa de erradicación completa y una mayor reducción del segmento de EB (334) (335). La severidad de la exposición al ácido es un factor de riesgo conocido en la patogénesis del EB y, por tanto, también influye en la cicatrización mucosa y reepitelización neoescamosa. Se ha observado que un EB de mayor longitud en pacientes con mayor IMC en conjunción con la presencia de reflujo ácido intenso se asocian a una inadecuada regeneración escamosa tras la RFA (309). Estos resultados son comparables a los hallazgos de van Vilsteren et al. (311), quienes también demostraron que la evidencia endoscópica de esofagitis por reflujo se asocia con una mala respuesta a la RFA, en su estudio multicéntrico de 278 pacientes. Los hallazgos comentados anteriormente son muy similares a los acontecidos en nuestro trabajo, ya que la ocurrencia de recidiva del EB se presentó en el grupo de tratamiento quirúrgico, en el que había segmentos EB más largos ($p < 0,001$) y un mayor IMC ($p= 0,016$) en comparación con el grupo médico, lo que puede representar una enfermedad por reflujo más grave. Además, estos pacientes sólo llevaron tratamiento con IBPs mientras estaban siendo sometidos a RFA, interrumpiendo su uso tras alcanzar la CE-MI.

El reflujo es un factor modificable y, por lo tanto, debe tratarse adecuadamente en aquellos pacientes que son candidatos a RFA, ilustrando la importancia de la supresión ácida (310) que ha mostrado ser esencial en el tratamiento endoscópico del EB para la curación escamosa durante y después de la terapia ablativa (45) (247) (311), permitiendo alcanzar una mayor durabilidad de la CE-MI y una menor tasa de recurrencias (308) (336) (323). De los 221 pacientes incluidos en el estudio de Komanduri et al. (308), el 21,7% (48) no lograron la CE-MI tras 3 sesiones de RFA y se objetivó una pHmetría anormal en el 79,1%. Estos pacientes fueron sometidos a una optimización de las dosis de IBPs o derivados para FPN, tras lo cual en el 93,8% se alcanzó la CE-MI. Por tanto, se deduce que el control del reflujo no sólo es importante para alcanzar la CE-MI, sino también para su mantenimiento a largo plazo. Por ello, establecimos como criterio de inclusión para iniciar la terapia ablativa, el disponer de forma objetiva de un adecuado control del pH intraesofágico mediante el uso de una pHmetría ambulatoria de 24 horas y asegurar de esta forma, un entorno óptimo para la adecuada reepitelización escamosa del esófago.

Cuando se estableció la hipótesis de nuestro trabajo, se esperaba que la RFA acompañada de la cirugía antirreflujo eficaz evitara las recurrencias en mayor medida que los IBPs, puesto que la FP proporcionaba una barrera mecánica

a todo el reflujo, favoreciendo la cicatrización del epitelio neoescamoso y corrigiendo la HHD (337). El primer estudio en comparar los resultados de RFA en función del tratamiento antirreflujo fue realizado por O'Connell y Velanovich (338), que observaron una menor tasa de recurrencias (p = 0,03) en aquellos pacientes que fueron sometidos a FPN (1 de 19) en comparación con aquellos que siguieron tratamiento con IBPs (7 de 28) tras un seguimiento de 12 meses. Un estudio muy similar al de esta Tesis Doctoral, realizado por Skrobic et al. (336), estudiaron 56 pacientes con EB sin displasia y con DBG que fueron tratados con RFA. Tras alcanzar la CE-MI se ofreció a los pacientes un tratamiento médico con IBPs o un tratamiento quirúrgico con FPN, encontrando unas tasas de recurrencia del EB del 20% en el grupo médico frente al 9,1% del grupo quirúrgico tras 2 años seguimiento. Además, Johnson et al. (339) observaron que la FPN aumentó la tasa de CE-MI y CE-D en aquellos que no lograron una erradicación completa del EB, pese a varias sesiones de terapia endoscópica (RFA y REM), y no encontraron casos de progresión neoplásica.

Los hallazgos de superioridad sugeridos por los estudios en el grupo quirúrgico no se confirmaron en nuestro trabajo, y aunque no fue posible establecer una diferencia estadísticamente significativa, si resultó ser un hecho clínicamente relevante que solo fueran reportadas recurrencias en el grupo de tratamiento quirúrgico. A nivel endoscópico los pacientes del grupo quirúrgico fueron diferentes a los pacientes del grupo médico debido a la alteración anatómica del hiato que se muestra fruncido secundario a la propia cirugía. De forma subjetiva, esta modificación anatómica en el esófago distal dificulta tanto la evaluación endoscópica, que puede requerir de hiperinsuflación para conseguir una adecuada valoración, como la delimitación del borde distal donde se realiza la aposición tisular con el catéter de ablación. Esta dificultad técnica no se ha cuantificado y desconocemos en qué medida ha podido comprometer los resultados de la RFA y contribuir al desarrollo de recurrencias en este grupo de tratamiento. Además, no podemos obviar que aparte de la alteración anatómica, la otra principal diferencia entre ambos grupos de tratamiento (pudiendo ser un factor clave en las recurrencias) fue el uso de IBPs. El papel de los IBPs como quimioprotector en la prevención de ADCE está bien documentada en pacientes que no han sido sometidos a terapia ablativa (21) (24) (99) (105). Ante una posible recidiva del reflujo tras el logro de CE-MI en pacientes tratados con RFA, algunos estudios sugieren continuar la terapia médica con IBPs para mantener la ausencia de sintomatología y promover la curación de la esofagitis péptica, con el objetivo de reducir el riesgo de recurrencia (323) (45) (310) (262) (340). Dada la importancia del adecuado control del reflujo en los pacientes con EB que van a someterse a tratamiento ablativo, consideramos que es importante cuantificar su control previo al inicio de la terapia ablativa, pero también sería oportuno ante aquellos pacientes refractarios o con recurrencias (247).

Aparte del reflujo, se han reportado otros factores que influyen en la tasa de recurrencias como la presencia de HHD (340) (318) (262), la longitud del EB (261) (319) (264) (320) la histología basal antes de la terapia (318) (340) (264), el hábito tabáquico (340) (262), la obesidad (262), la edad (261) (319) (264), la raza no caucásica (262) (264), y otros factores como la presencia de estenosis en el EB antes de RFA, o la cicatrización tras una REM con aparición posterior de MI, que pueden orientar sobre el comportamiento cicatricial del esófago (262) (320) (311).

No está claro por qué algunos pacientes tienen unos resultados duraderos mientras que otros no consiguen una erradicación eficaz o surgen recurrencias, pero la presencia de MI después de la terapia ablativa implica un potencial riesgo de malignidad.

6.4. INMUNOHISTOQUÍMICA

Nuestro trabajo complementó el estudio histológico convencional con el uso de biomarcadores para valorar el riesgo de progresión neoplásica. Para ello, determinamos la inmunopositividad de los biomarcadores Ki67, p53 e índice de apoptosis antes de la terapia ablativa con el fin de valorar si había diferencias entre ambos grupos de tratamiento que nos ayudara a predecir qué pacientes obtendrían un mayor beneficio. Además, realizamos el estudio inmunohistoquímico una vez finalizada la terapia ablativa con RFA para valorar los efectos de la misma en el epitelio.

Nuestro estudio determinó que la expresión del p53 y Ki67 aumentaba según el grado de lesión histológica, observándose una mayor positividad inmunohistoquímica en los casos de MI con DBG que con MI negativo para displasia. Esto coincide con lo observado en los estudios en los que se considera la expresión aberrante de la p53 y Ki67 de utilidad como indicadores de progresión neoplásica en el EB (271) (272) (165) cuya expresión se incrementa a lo largo de la secuencia histológica: MI - DBG - DAG - ADCE (274) (278). Por su propia definición, un fenómeno metaplásico hace referencia a una alteración en la arquitectura normal de un tejido, generando características de un tejido diferente al original. Este concepto no supone de facto la progresión obligada a un proceso neoplásico, pero si incrementa la probabilidad de originarlo. En el caso concreto del EB, cualquier alteración en el equilibrio de la proliferación y la apoptosis podría precipitar fenómenos de carcinogénesis ya que la MI representa un epitelio inestable que un tiene potencial latente de progresión maligna. En consecuencia, alteraciones en la actividad proliferativa y/o apoptótica son cambios sugestivos de una posible alteración en el ciclo celular, lo que unido a alteraciones de carácter histológico podrían relacionarse con una posible progresión neoplásica (281).

En el presente estudio, el análisis estadístico de marcadores de proliferación y alteración del ciclo celular no mostraron diferencias entre los pacientes del grupo médico y quirúrgico. Estos resultados contrastan con el ensayo clínico aleatorizado de Martínez de Haro et al. (283) que comparaba el tratamiento con IBPs con la cirugía antirreflujo, observándose una mayor estabilización del epitelio (en términos de proliferación, expresión de p53 y apoptosis) en los pacientes sometidos a cirugía antirreflujo eficaz (objetivado mediante pHmetría negativa) en comparación con los pacientes del grupo médico en lo que se observó un incremento progresivo de la proliferación y expresión de p53 a lo largo del seguimiento, junto con una disminución del índice de apoptosis. Estos datos hacían pensar que la cirugía antirreflujo favorecía un ambiente con mayor estabilidad epitelial y, por tanto, con menor progresión neoplásica.

Tras la aplicación de RFA, se observó una reorganización del epitelio de Barrett a un epitelio escamoso normal con una expresión de Ki67 y p53 análogas a la observada en cualquier epitelio escamoso normal, con indeoendencia del grupo al que pertenecían. Además, la expresión de estos biomarcadores estuvo solo presente en aquellos pacientes con una erradicación no completa de la MI. Esto revela que al igual que en el epitelio escamoso no se detectan alteraciones en ninguna de las tinciones realizadas (ki67, p53 ni apoptosis), en el epitelio neoescamoso regenerado tras la aplicación de RFA tampoco parece presentar anomalías que induzcan alteraciones proliferativas ni en el ciclo celular, contribuyendo a la reducción del riesgo de progresión neoplásica tras la terapia con RFA. Este hecho refuerza la hipótesis de que la RFA es una terapia eficaz para la curación del EB, por su capacidad para eliminar el segmento metaplásico y dar lugar a la aparición de un epitelio neoescamoso con características inmunohistoquímicas indiferenciables del resto de epitelio esofágico sano, que se mantiene estable durante todo el período de seguimiento del estudio. Estos resultados confirman los obtenidos por estudios previos, en los que se observó la desaparición de alteraciones genómicas presentes en el segmento metaplásico previo a la terapia RFA como el llevado a cabo por Pouw et al. (341) en el que analizaron 22 pacientes con EB y DAG o CIM con erradicación completa del EB tras RFA, o el presentado por Finkelstein et al. (342) que evaluaron a 21 pacientes con EB y DBG antes y después de la terapia ablativa con RFA.

Estudios de análisis molecular derivados del uso de otras terapia ablativas como el de Hage et al. (343) observaron que, aunque se produjo una CE-MI en el 32% de los pacientes tras TFD, esta se acompañó de un descenso en la actividad proliferativa ($p = 0,002$), pero no para la sobreexpresión de p53 ($p = 0,119$). Los pacientes con EB residual fueron tratados con APC consiguiendo la CE-MI en el 76%. Los autores comunicaron que en los pacientes con EB residual persistía la capacidad proliferativa y las anomalías celulares y, por tanto, el riesgo de progresión a ADC. En una serie de casos longitudinales de 19 pacientes sometidos a RFA (344), se evaluaron mutaciones somáticas (es decir, P16, P53) antes y después de la terapia de ablación. Los 5 pacientes que demostraron persistencia de DAG/CIM, también presentaron persistencia de las mutaciones después de la ablación, pero los pacientes con recurrencia ($n = 3$) no presentaban estas mutaciones. Aunque en nuestro trabajo, los biomarcadores analizados eran diferentes a las mutaciones somáticas objeto de este estudio, los hallazgos coincidían en observar una regresión de la actividad inmunohistoquímica en los casos de recurrencia del EB tras la RFA.

Además, los estudios han intentado averiguar si es posible predecir la respuesta al tratamiento endoscópico mediante el estudio de diferentes biomarcadores. Si fuera posible identificar biomarcadores que puedan predecir el resultado del tratamiento endoscópico, nos sería de gran ayuda para optimizar tanto el tratamiento como las estrategias de vigilancia. No hay una gran disponibilidad de trabajos en la literatura que estudien los biomarcadores para predecir el resultado de la terapia ablativa con RFA y los existentes cuentan con pequeños tamaños muestrales. Sin embargo, la evidencia sustenta el estudio de los biomarcadores como un complemento para la predicción del riesgo individual de progresión y así poder ofrecer un manejo terapéutico más personalizado (147) (268) (345).

El éxito terapéutico de la RFA en la prevención de la progresión neoplásica del EB con displasia, ha impulsado la necesidad de buscar estrategias para identificar aquellos pacientes sin displasia con alto riesgo de malignización que podrían beneficiarse de tratamiento precoz y viceversa, es decir, aquellos con bajo riesgo de malignización en los que podrían espaciarse las estrategias de vigilancia endoscópica (271). Das et al. (346) evaluó, mediante el uso del modelo probabilístico de Markov, la rentabilidad de la RFA en pacientes con EB sin displasia, en pacientes seleccionados considerados de alto riesgo de progresión neoplásica según un panel de biomarcadores de inestabilidad genómica y microsatélites. Para ello evaluó una cohorte hipotética de pacientes con EB sin displasia según cuatro estrategias (ninguna vigilancia endoscópica, vigilancia según las recomendaciones de la guía ACG, RFA a todos los pacientes y RFA basada en biomarcadores de pacientes de alto riesgo). Durante la vida de la cohorte, este modelo predijo que la estrategia de RFA basada en biomarcadores dominaba las otras estrategias, aumentando los años de vida ajustados por calidad a un coste más bajo y estimó en 24 pacientes, el número necesario a tratar para prevenir un cáncer. Con base en estos hallazgos, es fácil apreciar la posible utilidad clínica de usar la estratificación de riesgo basada en biomarcadores junto con la histología para guiar la toma de decisiones clínicas sobre el manejo de los pacientes con EB sin displasia con una relación coste-beneficio favorable.

En definitiva, esta Tesis Doctoral apoya el manejo terapéutico del EB, dirigido tanto a la erradicación de EB mediante el uso de técnicas endoscópicas como a la supresión del RGE crónico, implicado en su patogénesis. Para ello, la terapia ablativa con RFA debe ir asociada a un tratamiento antirreflujo efectivo. Además, el seguimiento de estos pacientes debe asociar una inspección cuidadosa a nivel endoscópico con toma múltiples biopsias para su examen histológico. Tras el uso de la RFA el riesgo de ADC no desaparece de forma completa pues hay pacientes que no logran alcanzar este objetivo terapéutico y otros que, tras alcanzarlo, experimentan recurrencias. Actualmente las decisiones terapéuticas están basadas en el grado de displasia observado histológicamente, pero complementar esta información con el uso de los biomarcadores planteados en nuestro estudio puede realizarse aprovechando las mismas muestras de histología y, por tanto, es fácilmente aplicable en la práctica clínica habitual. El uso de técnicas inmunohistoquímicas pone de manifiesto la aparición de alteraciones génicas (ya sea por sobreexpresión de proteína (p53) o mutaciones que afecten a genes reguladores del ciclo celular), por lo que esta estrategia podría ayudarnos a mejorar el manejo de estos pacientes y a comprender el comportamiento epitelial desde el punto de vista inmunohistoquímico.

Sin duda alguna, el gran logro de este trabajo de investigación ha sido cambiar el manejo terapéutico de los pacientes con EB de la Región de Murcia. Los prometedores resultados preliminares tras el uso de RFA durante la ejecución de esta Tesis Doctoral, impulsó la implantación en diciembre de 2016 de esta terapia ablativa en la práctica clínica de nuestro hospital, que es el único centro de nuestra región donde está disponible. Esto supuso un gran avance para el manejo de esta patología, convirtiendo a la terapia ablativa en combinación con técnicas endoscópica resectivas en un pilar fundamental del tratamiento de pacientes con EB malignizado (DAG, tumores intramucosos), quedando la esofaguectomía relegada a aquellos pacientes que no son subsidarios de terapia endoscópica, tras su discusión en un Comité multidisciplinar del que los endoscopistas somos parte activa.

Uno de los puntos fuertes a destacar del presente trabajo fue el carácter multidisciplinar de nuestro equipo investigador, compuesto por personal clínico (cirujanos, gastroenterólogos y patólogos) e investigadores básicos. Además, del cumplimiento riguroso de todos los protocolos recomendados en las guías de práctica clínica, lo que supuso una evaluación endoscópica con una media de 9 ± 2 endoscopias por paciente con 11 ± 4 biopsias por cada

endoscopia, lo que supuso una media 94 ± 34 biopsias regladas por cada paciente, así como la ejecución de la técnica ablativa por endoscopistas con formación específica. La técnica quirúrgica antirreflujo fue la misma para todos los pacientes intervenidos y fue ejecutada por el mismo equipo de cirujanos. Además, todos los pacientes habían sido sometidos a una monitorización pH-métrica para objetivar la ausencia de reflujo ácido antes del inicio de la terapia ablativa y el resultado primario de nuestro estudio estuvo basado en la histología. El estudio histopatológico era realizado por un patólogo experto y el estudio inmunohistopatológico era evaluado por 2 investigadores independientes que desconocían la información clínica de los enfermos incluidos. Otro hecho destacable fue la ausencia de pérdidas durante el seguimiento y la perseverancia de los investigadores pues el estudio fue iniciado en 2013 y sigue activo, lo que nos ha permitido disponer de datos de seguimiento a largo plazo con una media de 3,9 ± 1,9 años, abarcando un rango desde 2 hasta un máximo de 8 años.

Una de las mayores limitaciones de nuestro trabajo fue debido a ser un estudio unicéntrico, lo que conllevó un menor tamaño muestral que no nos permitió probar nuestra hipótesis. Además, el centro implicado es referencia para esta patología en nuestra región, lo que conlleva la participación de personal especializado. Todo ello, podría hacer que los resultados obtenidos fueran menos generalizables a la población. A esto se une, el bajo riesgo de malignización del EB en pacientes sin displasia o con DBG, por lo que sería necesario incluir a un gran número de pacientes en cada brazo con seguimientos más prolongados para obtener diferencias estadísticamente significativas, resultando inviable su finalización.

Otra de las limitaciones fue la económica ya que nuestro estudio formó parte de un proyecto financiado. Durante el estudio se produjo un agotamiento del presupuesto destinado a la adquisición de material fungible, dando lugar a un cese de la actividad ablativa desde enero de 2015 hasta diciembre de 2016. Ante esta circunstancia adversa, priorizamos a aquellos pacientes que ya estaban recibiendo terapia ablativa, con el consecuente retraso en la inclusión de 8 pacientes (5 del grupo médico y 3 del grupo quirúrgico) que aún no habían iniciado tratamiento ablativo endoscópico. Otra adversidad a la que tuvimos que hacer frente fue el cese de toda actividad endoscópica no urgente desde marzo de 2020 hasta junio de 2020 por la pandemia derivada del Covid-19, lo que supuso un retraso adicional en la lista de espera de las endoscopias de revisión previstas tras el tratamiento ablativo.

7. CONCLUSIONES

1. La ablación por RFA es un tratamiento seguro y eficaz para el EB, que da como resultado altas tasas de CE-MI tras 3,4 sesiones con pocos efectos adversos y complicaciones leves.

2. La RFA consigue alcanzar la erradicación del EB tanto a nivel macroscópico (endoscopia) como microscópico (histología e inmunohistopatología).

3. Los pacientes una vez que habían alcanzado la CE-MI experimentaron recurrencias en algunos casos, lo que respaldó la necesidad de incluirlos en un programa de vigilancia endoscópica como toma de biopsias para optimizar su detección. Además, no hubo casos de progresión neoplásica y las recurrencias acontecidas fueron subsidiarias de recibir una nueva terapia ablativa.

4. Técnicas como la evaluación de biomarcadores tisulares pueden ser de utilidad para considerar el uso de este tratamiento ablativo en aquellos pacientes con mayor riesgo de progresión a displasia y cáncer.

5. No ha sido posible establecer que tratamiento (médico o quirúrgico) es más efectivo para mantener los resultados de la RFA, pero el control efectivo del RGE es esencial antes, durante y tras la aplicación de la terapia ablativa para optimizar su eficacia y durabilidad.

8. ANEXOS

8.1. CONSENTIMIENTO INFORMADO: RADIOFRECUENCIA ABLATIVA

UNIDAD DE GESTIÓN CLINICA DIGESTIVO
SECCIÓN DE ENDOSCOPIAS

Área I Murcia Oeste Asistencia

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA REALIZACIÓN DE TRATAMIENTO CON RADIOFRECUENCIA DEL ESOFAGO DE BARRETT

D/Dña.----------como paciente (o representante del paciente D/Dña.---------- manifiesto que he sido informado por el Dr/a.---------- de los siguientes aspectos.

Procedimiento

La prueba consiste en introducir un tubo flexible por la boca para ver el esófago, fundamentalmente, y si fuere necesario el estómago y duodeno.

Dada la enfermedad que usted padece, es conveniente eliminar de una forma mínimamente agresiva, el tapizado de células del esófago que poseen un potencial maligno. Para ello se utilizan unos catéteres que van conectados a un generador de energía denominada de radiofrecuencia de alta potencia. Esta es una técnica similar a la empleada por los cardiólogos para el tratamiento de las arritmias.

Se colocará tumbado sobre su lado izquierdo, y con sedación monitorizada por un anestesiólogo, se introduce el endoscopio por medio del cual se emplearán los catéteres descritos para realizar la ablación (o eliminación) del esófago de Barrett. Una vez situado el catéter en la posición correcta se realizan descargas eléctricas para eliminar la mucosa alterada.

Durante el procedimiento es necesario insuflar aire como en otras pruebas endoscópicas.

Alternativas

En mi caso particular se ha considerado que esta es la prueba más adecuada, aunque existen otras técnicas para la extracción de este tapizado con potencial maligno, supondrían habitualmente una intervención quirúrgica.

Riesgos

Los riesgos y complicaciones más relevantes que pueden presentarse son:

- Molestias o dolor en el pecho o en el abdomen de diferente intensidad.
- Dificultad o molestias para tragar.
- Ulceras o estenosis producidas tras la ablación o durante la cicatrización de la misma.
- Infecciones por el paso de gérmenes del tubo digestivo a la sangre.
- Perforación en algún punto del aparato digestivo producido por los instrumentos de trabajo y la ablación de la mucosa del esófago. Generalmente este tipo de complicaciones requiere una cirugía precoz.
- Hemorragia al quemar la mucosa afectada. Suele poder resolverse durante el procedimiento endoscópico pero en ocasiones puede ser grave.
- Paso del contenido del tubo digestivo al aparato respiratorio.
- Reacciones vasovagales que consisten en la bajada de la tensión arterial y alteraciones en el ritmo del corazón que excepcionalmente pueden desencadenar una parada cardiorrespiratoria. En la Unidad de Endoscopia se dispone de los medios necesarios para la identificación y atención de estas complicaciones.
- Reacciones adversas a la medicación administrada o a las sustancias utilizadas.

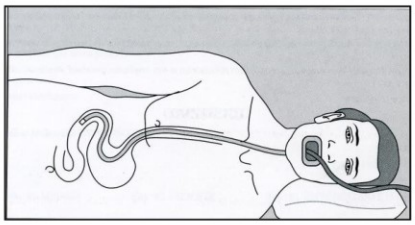
UNIDAD DE GESTIÓN CLINICA DIGESTIVO
SECCIÓN DE ENDOSCOPIAS

Otros riesgos o complicaciones que pueden aparecer teniendo en cuenta mis circunstancias personales (estado de salud, edad y enfermedades concomitantes, etc.) son:

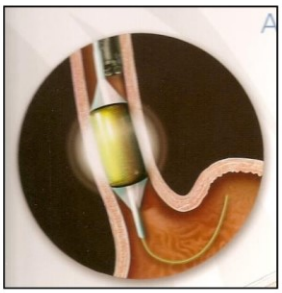
_____

_____

Antes de firmar este consentimiento, si desea que le facilitemos más información o tiene cualquier duda, no tenga reparos en preguntarnos. Le atenderemos con mucho gusto



DECLARO que todas mis dudas y preguntas han sido convenientemente aclaradas y que he comprendido toda la información que se me ha proporcionado sobre la ***ablación endoscópica***, para qué sirve, cómo se hace, los riesgos que tiene y las posibilidades alternativas, así como que no existen garantías sobre el resultado final satisfactorio de la técnica. Por ello, libremente, doy mi CONSENTIMIENTO a los profesionales adecuados que se precisen, para que se me (le) realice la prueba descrita.



PUEDO RETIRAR ESTE CONSENTIMIENTO CUANDO LO DESEE.

Se me proporcionará un COPIA de este documento si lo solicito.

Observaciones: ----------

En Murcia, a de de 201

Firma del Paciente
(familiar o representante, en caso de menores o incapacitados)

Firma del médico

Fdo:----------
Fecha: ----------

Fdo: ----------
Fecha ----------

8.2. CONSENTIMIENTO INFORMADO: BIOBANCO

BIOBANC-MUR
Biobanco en Red de la Región de Murcia

DOCUMENTO DE INFORMACIÓN AL DONANTE (v.3)

UTILIZACIÓN DE DATOS CLÍNICOS Y MATERIAL BIOLÓGICO EXCEDENTE DEL PROCESO ASISTENCIAL PARA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA Y SU CONSERVACIÓN EN UN BIOBANCO.

En el ***Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca***, igual que en la mayoría de hospitales, además de la asistencia a los pacientes, se realiza investigación biomédica. La finalidad de esta investigación es progresar en el conocimiento de las enfermedades y en su prevención, diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Esta investigación biomédica requiere recoger datos clínicos y muestras biológicas de pacientes y donantes sanos para analizarlos y obtener conclusiones con el objetivo de conocer mejor las enfermedades y avanzar su diagnóstico y/o tratamiento.

Las muestras y datos clínicos obtenidos para el diagnóstico o control de las enfermedades, una vez utilizadas con esta finalidad, resultan también útiles y necesarias para la investigación. De hecho, muchos de los avances científicos obtenidos en los últimos años en medicina son fruto de este tipo de estudios

Solicitamos su autorización para incorporar al *Biobanc-Mur Nodo Área I* del hospital el material biológico sobrante de las pruebas que, como parte del actual proceso asistencial, se le han realizado o se le van a realizar en este centro, con el fin de que puedan ser utilizadas en investigación biomédica.

Siguiendo lo establecido por la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica, la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos Personales, y sus normas de desarrollo, le solicitamos que lea detenidamente este documento de información y el consentimiento informado que se le adjunta al final para su firma, si está de acuerdo en participar en esta propuesta

¿Qué es un biobanco?: *Institución para favorecer la investigación y la salud.*

Un biobanco es una institución, regulada por leyes específicas, que facilita la investigación biomédica, es decir, aquella dirigida a promover la salud de las personas.

Las muestras incluidas en un biobanco pueden ser cedidas para investigación en Medicina, siempre bajo la supervisión de un comité científico y otro de ética. Las muestras se cederán generalmente sin información personal asociada, aunque a veces podrá ser necesario el acceso a la historia clínica o al resultado de otras pruebas para completar la investigación.

La investigación biomédica es, hoy en día, un fenómeno global por lo que ocasionalmente estas muestras podrán ser cedidas a grupos de investigación fuera de España, siempre que se cumplan los requisitos de la legislación española y lo aprueben los correspondientes comités.

Muestras biológicas e información asociada: *En ningún caso se le practicarán más pruebas de las imprescindibles para su adecuada atención médica.*

Se guardará y dispondrá del material biológico sobrante que se le extraiga durante el proceso asistencial (muestras de sangre, líquidos biológicos y/o tejidos), sin que este hecho le cause molestias adicionales. La donación de muestras excedentes de este proceso asistencial no impedirá que usted o su familia puedan usarlas, cuando sea necesario por motivos de salud, siempre que estén disponibles. Las muestras y la información asociada a las mismas se custodiarán y/o guardarán en el Biobanco ***Biobanc-Mur Nodo Área I*** del ***Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca*** hasta su extinción. Este Biobanco forma parte como nodo de la Red Temática de Investigación Cooperativa (RETIC) de Biobancos del Instituto de Salud Carlos III con la referencia ***RD09/0076/00065***, y está en proceso de Registro con el desarrollo de la normativa regional de Biobancos que aplica la normativa nacional.

Este biobanco acoge colecciones organizadas de muestras biológicas e información asociada en las condiciones y garantías de calidad y seguridad que exige la legislación anteriormente referida y los códigos de conducta aprobados por los Comités de Ética. Dichas muestras y su información asociada quedan disponibles para aquellos investigadores que lo soliciten al biobanco.

Cualquier estudio de investigación para el que se solicite la utilización de estos datos o muestras deberá disponer siempre de la aprobación del Comité de Ética de la Investigación (CEI) competente, que velará para que los investigadores desarrollen sus estudios siguiendo siempre las más estrictas normas éticas y legales. Además, el comité científico del biobanco garantizará que los proyectos sean de excelencia científica.

A partir de las muestras donadas, en los casos en que la investigación lo requiera, se realizarán estudios genéticos, y a partir de ellos se puede obtener información acerca de su salud y la de sus familiares. Siempre se actuará velando por la protección de esta información (ver apartado de protección de datos y confidencialidad).

Por este consentimiento, los responsables del Biobanco del Hospital podrán consultar su historial clínico, solamente en el caso de que ello sea imprescindible para la realización del proyecto para el que se soliciten las muestras y previa autorización por parte del Comité de Ética correspondiente.

En caso de ser necesaria alguna muestra adicional, la institución sanitaria se podría poner en contacto con usted para solicitarle nuevamente su colaboración. En este caso se le informará de los motivos y se le solicitará de nuevo su consentimiento.

Protección de datos y confidencialidad: ***Las muestras se conservarán codificadas.***

Los datos personales que se recojan serán obtenidos, tratados y almacenados cumpliendo en todo momento el deber de secreto, de acuerdo con la legislación vigente en materia de protección de datos de carácter personal.

La identificación de las muestras biológicas del Biobanco será sometida a un proceso de codificación. A cada muestra se le asigna un código de identificación, que será el utilizado por los investigadores. Únicamente el personal autorizado por el biobanco podrá relacionar su identidad con los citados códigos. Mediante este proceso los investigadores que soliciten muestras al biobanco no podrán conocer ningún dato que revele su identidad. Asimismo, aunque los resultados obtenidos de la investigación realizada con sus muestras se publiquen en revistas científicas, su identidad no será facilitada. En aquellos estudios en los que no se prevean resultados potencialmente útiles para su salud, y de acuerdo con el correspondiente Comité de Ética, las muestras y datos podrán ser anonimizadas, es decir, no habrá ninguna posibilidad de volver a asociar la muestra con su identidad.

Sus muestras y los datos clínicos asociados a las mismas, pasarán a formar parte del fichero del Biobanco, inscrito en la Agencia de Protección de datos.

Responsable del fichero : Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia.
Dirección Postal: Calle Luis Fontes Pagan, 9-1, 30003 Murcia

Usted podrá ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y objeción, así como obtener información sobre el uso de sus muestras y datos asociados, dirigiéndose a:

Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia
Responsable del nodo Calle Luis Fontes Pagan, 9-1, 30003 Murcia
Tel.: 968359757 E-mail: juanp.serna@carm.es

Carácter altruista de la donación. ***La cesión de muestras biológicas que usted realiza al Biobanco del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca es gratuita.***

La donación tiene por disposición legal carácter altruista, por lo que usted no obtendrá ni ahora ni en el futuro ningún beneficio económico por la misma, ni tendrá derechos sobre posibles beneficios comerciales de los descubrimientos que puedan conseguirse como resultado de la investigación biomédica. Sin embargo, los conocimientos obtenidos gracias a los estudios llevados a cabo a partir de su muestra y de muchas otras pueden ayudar al avance médico y, por ello, a otras personas.

Participación voluntaria. ***Su negativa NO repercutirá en su asistencia médica, presente o futura***

Su participación es totalmente voluntaria. Si firma el consentimiento informado, confirmará que desea participar. Puede negarse a participar o retirar su consentimiento en cualquier momento posterior a la firma sin tener que explicar los motivos y esto no repercutirá negativamente en su asistencia médica, presente o futura.

Revocación del consentimiento: ***si usted decide firmar este consentimiento, podrá también cancelarlo libremente.***

Si en un futuro usted quisiera anular su consentimiento, sus muestras biológicas serían destruidas y los datos asociados a las mismas serían retirados del biobanco. También podría solicitar la anonimización de las muestras, en cuyo caso se eliminaría la relación entre sus datos personales (que revelan su identidad) y sus muestras biológicas y datos clínicos asociados. Los efectos de esta cancelación o anonimización no se podrían extender a la investigación que ya se hubiera llevado a cabo.

Si deseara anular su consentimiento, deberá solicitarlo por escrito al Director del Biobanco, en la dirección anteriormente indicada.

Información sobre los resultados de la investigación: ***se le proporcionará información si usted desea recibirla***

En el caso de que usted lo solicite expresamente, el Biobanco podrá proporcionarle información acerca de cuáles son las investigaciones en que se han utilizado sus muestras y de los resultados globales de dichas investigaciones, salvo en el caso de cancelación o anonimización.

Los métodos utilizados en investigación Biomédica suelen ser diferentes de los aprobados para la práctica clínica, por lo que no deben de ser considerados con valor clínico para usted. Sin embargo, en el caso que estas investigaciones proporcionen datos que pudieran ser clínica o genéticamente relevantes para usted e interesar a su salud o a la de su familia, le serán comunicados si así lo estima oportuno. Asimismo, podría darse el caso de obtenerse información relevante para su familia, le corresponderá a usted decidir si quiere o no comunicárselo. Si Ud. quiere que se le comunique dicha información relevante debe consignarlo en la casilla que aparece al final de este documento.

Si usted no desea recibir esta información, tenga en cuenta que la ley establece que, cuando la información obtenida sea necesaria para evitar un grave perjuicio para la salud de sus familiares biológicos, un Comité de expertos estudiará el caso y deberá decidir si es conveniente informar a los afectados o a sus representantes legales.

Por favor, pregunte al personal sanitario que le ha comunicado esta información sobre cualquier duda que pueda tener, ahora o en el futuro, en relación con este consentimiento. Asimismo, puede comentar sus dudas con su médico, quien le pondrá en contacto con el personal sanitario autorizado.

Le agradecemos su desinteresada colaboración con el avance de la ciencia y la medicina. De esta forma está usted colaborando a vencer las enfermedades y ayudar a multitud de enfermos actuales y futuros.

BIOBANC-MUR
Biobanco en Red de la Región de Murcia

CONSENTIMIENTO INFORMADO

UTILIZACIÓN DE DATOS CLÍNICOS Y MATERIAL BIOLÓGICO EXCEDENTE DEL PROCESO ASISTENCIAL PARA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA Y SU CONSERVACIÓN EN UN BIOBANCO

Nombre y Apellidos (donante)……. Etiqueta Identificativa Paciente Edad: Sexo: DNI:……	Persona del centro que informa …… DNI:……

Si ha comprendido la información que se le ha proporcionado, ha resuelto cualquier duda que pudiese tener y decide colaborar con *Biobanc-Mur Nodo Área I* en los términos antes explicados, por favor, lea y firme a continuación esta hoja

El abajo firmante autoriza al ***Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca*** a que el material biológico sobrante de las pruebas que se le han realizado o se le van a realizar como parte del actual proceso asistencial sean incorporadas en el *Biobanco* ***Biobanc-Mur Nodo Área I***, y que sea cedido desde el mismo con la finalidad de llevar a cabo proyectos de investigación biomédica, siempre que éstos cuenten con la obligada aprobación del Comité de Ética de Investigación competente. Esta autorización la concede tras haber sido informado verbalmente y haber leído la información adjunta.

Confirmo que:

1. Autoriza al ***Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca*** a que el material biológico sobrante de las pruebas que se le han realizado o se le van a realizar como parte del actual proceso asistencial sean incorporadas en el ***Biobanc-Mur Nodo Área I***, y que sea cedido desde el mismo con la finalidad de llevar a cabo proyectos de investigación biomédica, siempre que éstos cuenten con la obligada aprobación del Comité de Ética de Investigación competente. Esta autorización la concede tras haber sido informado verbalmente y haber leído la información adjunta.
☐SI ☐NO

2. Desea que se le comunique la información derivada de la investigación que realmente sea relevante y aplicable para su salud o la de su familia ☐SI ☐NO Teléfono o E-mail de contacto……

3. Autoriza a ser contactado en el caso de necesitar más información o muestras biológicas adicionales
☐SI ☐NO Teléfono o E-mail de contacto: ……

4. He expresado mi deseo de que se respeten las siguientes excepciones respecto al objetivo y métodos de las investigaciones:
……
……
……

DONANTE	PERSONA QUE INFORMA
Firma	Firma

En……, a…. de…….. de……

CONSENTIMIENTO INFORMADO ANTE TESTIGOS

UTILIZACIÓN DE DATOS CLÍNICOS Y MATERIAL BIOLÓGICO EXCEDENTE DEL PROCESO ASISTENCIAL PARA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA Y SU CONSERVACIÓN EN UN BIOBANCO.

Nombre y Apellidos (donante)……	Persona del centro que informa
Etiqueta Identificativa Paciente	……
Edad: Sexo: DNI:……	DNI:……

Nombre y apellidos del testigo que firma…… DNI……

Relación con el donante:……

Si ha comprendido la información que se le ha proporcionado, ha resuelto cualquier duda que pudiese tener y decide colaborar con *Biobanc-Mur Nodo Área I* en los términos antes explicados, por favor, lea y firme a continuación esta hoja

El abajo firmante confirma que el donante:

1. Autoriza al ***Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca*** a que el material biológico sobrante de las pruebas que se le han realizado o se le van a realizar como parte del actual proceso asistencial sean incorporadas en el ***Biobanc-Mur Nodo Área I***, y que sea cedido desde el mismo con la finalidad de llevar a cabo proyectos de investigación biomédica, siempre que éstos cuenten con la obligada aprobación del Comité de Ética de Investigación competente. Esta autorización la concede tras haber sido informado verbalmente y haber leído la información adjunta.
☐SI ☐NO

2. Desea que se le comunique la información derivada de la investigación que realmente sea relevante y aplicable para su salud o la de su familia ☐SI ☐NO Teléfono o E-mail de contacto……

3. Autoriza a ser contactado en el caso de necesitar más información o muestras biológicas adicionales
☐SI ☐NO Teléfono o E-mail de contacto: ……

4. He expresado mi deseo de que se respeten las siguientes excepciones respecto al objetivo y métodos de las investigaciones:
……
……
……

5. Me autoriza a firmar en su nombre.

TESTIGO	PERSONA QUE INFORMA
Firma	Firma

En……, a…… de…… de……

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA MENORES

UTILIZACIÓN DE DATOS CLÍNICOS Y MATERIAL BIOLÓGICO EXCEDENTE DEL PROCESO ASISTENCIAL PARA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA Y SU CONSERVACIÓN EN UN BIOBANCO.

Nombre y Apellidos (donante)……	Persona del centro que informa
Etiqueta Identificativa Paciente	……
Edad: Sexo: DNI:……	DNI:……

Nombre y apellidos del tutor legal que firma…… DNI……

Relación con el donante:……

Si ha comprendido la información que se le ha proporcionado, ha resuelto cualquier duda que pudiese tener y decide colaborar con *Biobanc-Mur Nodo Área I* en los términos antes explicados, por favor, lea y firme a continuación esta hoja

El abajo firmante autoriza al ***Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca*** a que el material biológico sobrante de las pruebas que se le han realizado o se le van a realizar como parte del actual proceso asistencial sean incorporadas en el *Biobanco* ***Biobanc-Mur Nodo Área I***, y que sea cedido desde el mismo con la finalidad de llevar a cabo proyectos de investigación biomédica, siempre que éstos cuenten con la obligada aprobación del Comité de Ética de Investigación competente. Esta autorización la concede tras haber sido informado verbalmente y haber leído la información adjunta.

El abajo firmante confirma que:

1. Se me ha informado que, llegada la mayoría de edad de mi representado, este tendrá derecho a revocar o modificar este consentimiento, para lo cual deberá estar debidamente informado. En caso de que no ejerza dicho derecho, se considerará que el actual documento de consentimiento informado sigue vigente.
☐SI ☐NO

2. Desea que se le comunique la información derivada de la investigación que realmente sea relevante y aplicable para su salud o la de su familia ☐SI ☐NO Teléfono o E-mail de contacto……

3. Autoriza a ser contactado en el caso de necesitar más información o muestras biológicas adicionales
☐SI ☐NO Teléfono o E-mail de contacto: ……

4. He expresado mi deseo de que se respeten las siguientes excepciones respecto al objetivo y métodos de las investigaciones:
……
……
……

5. Me autoriza a firmar en su nombre.

TUTOR	ASENTIMIENTO DEL MENOR CAPACITADO	PERSONA QUE INFORMA
Firma	Firma	Firma

En....., a..... de…….. de.....

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

UTILIZACIÓN DE DATOS CLÍNICOS Y MATERIAL BIOLÓGICO EXCEDENTE DEL PROCESO ASISTENCIAL PARA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA Y SU CONSERVACIÓN EN UN BIOBANCO.

POR EL DONANTE:

Yo, D./Dña. ..... con DNI …….. anulo el consentimiento prestado en fecha..... de.....de 20..... y no deseo proseguir la donación voluntaria al biobanco ***Biobanc-Mur Nodo Área I***, que doy por finalizada al día de hoy.

☐ SOLICITO ELIMINACIÓN SOLO DE LA MUESTRA.

☐ SOLICITO ELIMINACIÓN SOLO DE MIS DATOS PERSONALES.

La muestra quedará anonimizada irreversiblemente y podrá ser utilizada en proyectos de investigación.

☐ SOLICITO ELIMINACIÓN TOTAL DE MIS DATOS Y MUESTRAS.

Fdo.:

En.....a.....de.....de 20……

POR EL TUTOR/REPRESENTANTE LEGAL DEL DONANTE:

Yo, D./Dña. ..... con DNI ……., Como representante legal de D/Dña.……., con DNI……., anulo el consentimiento prestado en fecha.....de.....de 20.....y no deseo proseguir la donación voluntaria al biobanco ***Biobanc-Mur Nodo Área I*** , que doy por finalizada al día de hoy.

☐ SOLICITO ELIMINACIÓN SOLO DE LA MUESTRA.

☐ SOLICITO ELIMINACIÓN SOLO LOS DATOS PERSONALES.

La muestra quedará anonimizada irreversiblemente y podrá ser utilizada en proyectos de investigación.

☐ SOLICITO ELIMINACIÓN TOTAL DE MIS DATOS Y MUESTRAS.

Fdo.:

En.....a.....de.....de 20……

8.3. HOJA REGISTRO DE MEDICIÓN

[Barrx™ 360 RFA Balloon Catheter Procedure Worksheet for Barrett's Esophagus]

NOTE: This guide is not meant to replace physician judgment. Consult Instructions For Use (IFU) for complete representation of procedural steps, contraindications, warnings, and precautions.

Date: _____ / _____ / _____

Patient Information:

_____

_____

_____

GUIDEWIRE STICKER | SIZING BALLOON STICKER | ABLATION CATHETER STICKER | CLEANING CAP STICKER

Identify Landmarks

- Circle and label Top of Gastric Folds (TGF) – TGF measurement
- Circle and label Top of Intestinal Metaplasia (TIM) (a.k.a. Top of Barrett's) – TIM measurement
- Circle and label Sizing Start – subtract 12 from the TGF measurement to determine Sizing Start
  Example: TGF –12cm = Sizing Start*

Energy Density Setting

☐ 10J/cm2 for Non-Dysplasia ☐ 12J/cm2 for Dysplasia

Total Number of Ablations

First Pass _____ Second Pass _____

Procedure Quick Steps (check off items as completed)

- ☐ Perform endoscopy to identify landmarks – TIM and TGF
- ☐ Irrigate with N-acetylcysteine† (1% in plain water) – Do not use saline
- ☐ Record TGF and TIM
- ☐ Place guidewire
- ☐ Remove endoscope leaving guidewire in place
- ☐ Calibrate sizing balloon in plastic sleeve, outside patient
- ☐ Advance sizing balloon over guidewire
- ☐ Begin sizing 12cm above the recorded TGF*
- ☐ Size every 1cm, advancing distally, until an abruptly larger diameter is indicated
- ☐ Disconnect and remove sizing balloon keeping guidewire in place
- ☐ Pass recommended ablation catheter over guidewire
- ☐ Lightly lube and introduce endoscope for direct visualization
- ☐ Align the proximal edge of the electrode 1cm above the TIM
- ☐ Inflate/ablate one time, move distally 3cm, repeat until distal end of treatment zone overlaps TGF
- ☐ Withdraw endoscope, ablation catheter and guidewire together as a unit
- ☐ Place Barrx™ RFA Cleaning Cap on endoscope and remove coagulated tissue
- ☐ Clean catheter outside patient
- ☐ Repeat ablation process

* If treating more proximally than 12cm above the TGF, beginning measurements more proximally may be advisable

† N-acetylcysteine diluted to 1% (10% N-acetylcysteine solution = 6 cc of N-acetylcysteine and 54 cc of water, 20% N-acetylcysteine = 3 cc of N-acetylcysteinet and 57 cc of water)

Notes

(for pathology, type of catheter used, Prague classification, next appointment, etc.)

_____

_____

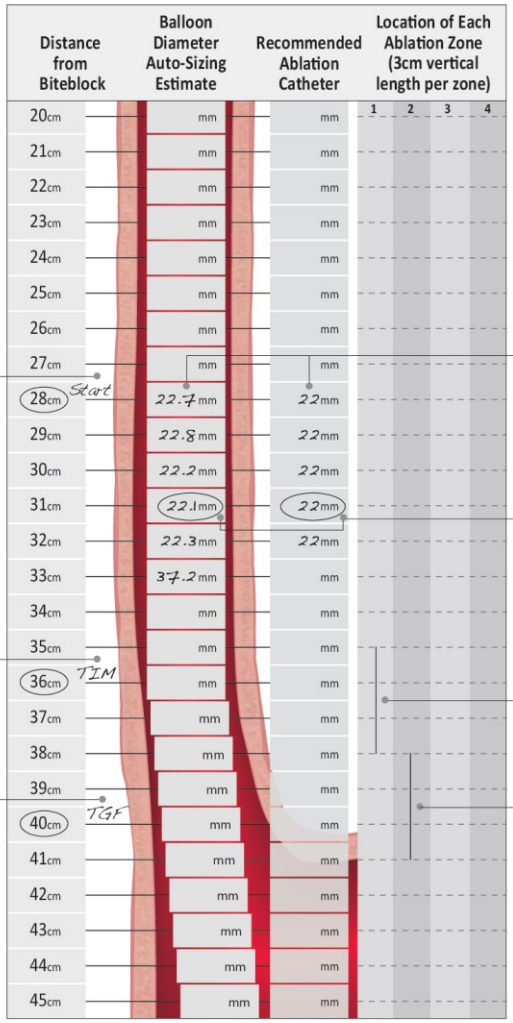
_____

Distance from Biteblock	Balloon Diameter Auto-Sizing Estimate	Recommended Ablation Catheter	Location of Each Ablation Zone (3cm vertical length per zone)
20cm	mm	mm	1 2 3 4
21cm	mm	mm	
22cm	mm	mm	
23cm	mm	mm	
24cm	mm	mm	
25cm	mm	mm	
26cm	mm	mm	
27cm	mm	mm	
28cm	mm	mm	
29cm	mm	mm	
30cm	mm	mm	
31cm	mm	mm	
32cm	mm	mm	
33cm	mm	mm	
34cm	mm	mm	
35cm	mm	mm	
36cm	mm	mm	
37cm	mm	mm	
38cm	mm	mm	
39cm	mm	mm	
40cm	mm	mm	
41cm	mm	mm	
42cm	mm	mm	
43cm	mm	mm	
44cm	mm	mm	
45cm	mm	mm	

For questions regarding this form,
contact your local Covidien GI Solutions Representative.

[Barrx™ 360 RFA Balloon Catheter Procedure Worksheet for Barrett's Esophagus]

NOTE: For example ONLY – not actual measurements!



Step 1
Circle location of Top of Gastric Folds (TGF) and write "TGF" next to measurement on right as called out by physician.

Step 2
Circle location of TIM and write "TIM" next to measurement on right as called out by physician.

Step 3
Circle location of Sizing Start as calculated 12cm above the TGF and write "Start" to the right.

Step 4
Record auto-sizing estimate AND the corresponding recommended ablation catheter side by side in each column.

Step 5
After recording all sizing and catheter measurements, circle the smallest auto-sizing measurement and smallest recommended ablation catheter.

Step 6
Mark length of ablation zone.

Step 7
Check off the procedure steps as completed, on front page.

COVIDIEN

IMPORTANT : Please refer to the package insert for complete instructions, contraindications, warnings and precautions.

COVIDIEN, COVIDIEN with logo, Covidien logo and "positive results for life" are U.S. and internationally registered trademarks of Covidien AG. ™* Trademark of its respective owner. Other brands are trademarks of a Covidien company. © 2013 Covidien. - EUR130012 - 08/2013

To contact us, please visit www.covidien.com and select "contact us"

Use scan app to read

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Barrett NR. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and «oesophagitis». Br J Surg. 1950;38:175-82.

2. Allison PR, Johnstone AS. Oesophagus lined with gastric mucous membrane. Thorax. 1953;8:87-93.

3. Barrett NR. The lower esophagus lined by columnar epithelium. Surgery. 1957;41:881-94.

4. Modlin IM, Sachs G. Acid Related Diseases. Biology and Treatment. Schnetztor-Verl GmbH -Konstanz. 1998;302-7.

5. Moersch RN, Eellis FH, Mc Donald JR. Pathologic changes occurring in severe reflux esophagitis. Surg Gynecol Obstet. 1959;180:476.

6. Hayward J. The lower end of the oesophagus. Thorax. 1961;16:36-41.

7. Bosher LH, Taylor FH. Heterotopic gastric mucosa in the esophagus with ulceration and stricture formation. J Thorac Surg. 1951;21:306-12.

8. Morson BC, Belcher JR. Adenocarcinoma of the esophagus and ectopic gastric mucosa. Br J Cancer. 1952;6:127-30.

9. Paull A, Trier JS, Dalton MD, et al. The histologic spectrum of Barrett´s esophagus. N Engl J Med. 1976;295:476-80.

10. Adler RH. The lower esophagus lined by columnar epithelium: its association with hiatal hernia, ulcer, stricture, and tumor. J Thorac Cardiovasc Surg. 1963;45:13-32.

11. Hawe A, Payne WS, Weiland LH. Adenocarcinoma in the columnar epithelial lined lower (Barrett) esophagus. Thorax. 1973;28:511-4.

12. Haggitt RC, Tryzelaar J, Ellis FH, Colcher H. Adenocarcinoma complicating columnar epithelium lined (Barrett's) esophagus. Am J Clin Pathol. 1978;70:1-5.

13. Reid BJ, Weinstein WM. Barrett's esophagus and adenocarcinoma. Annu Rev Med. 1987;38:477-92.

14. Reid BJ, Weinstein WM, Lewin KJ, Haggitt RC, VanDeventer G, DenBesten L, et al. Endoscopic biopsy can detect high-grade dysplasia or early adenocarcinoma in Barrett's esophagus without grossly recognizable neoplastic lesions. Gastroenterology. 1988;94:91-90.

15. Weinstein WM, Ippoliti AF. The diagnosis of Barrett's esophagus: goblets, goblets goblets. Gastrointest Endosc. 1996;44:91-5.

16. Wang KK, Sampliner RE. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol. 2008;108(3):788-97.

17. Skinner DB, Walther BC, Riddell RH, Schmidt H, Iascone C, DeMeester TR. Barrett's esophagus: comparison of benign and malignant cases. Ann Surg. 1983;198:554-65.

18. Spechler SJ, Zeroogian JM, Antonioli DA, Wang HH, Goyal RK. Prevalence of metaplasia at the gastro-oesophageal junction. Lancet. 1994;344:1533-6.

19. Sharma P, Morales TG, Sampliner RE. Short segment Barrett's esophagus. The need for standardization of the definition and of endoscopic criteria. Am J Gastroenterol. 1998;93:1033-6.

20. Spechler SJ. Short and ultrashort Barrett's esophagus--what does it mean? Semin Gastrointest Dis. 1997;8:59-67.

21. Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K, Ang Y, Kang J-Y, Watson P, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. Gut. 2014;63(1):7-42.

22. Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the Management of Barrett´s esophagus. Gastroenterology. 2011;140:1084-91.

23. Dent J. Barrett's esophagus: A historical perspective, an update on core practicalities and predictions on future evolutions of management: Barrett's esophagus. J Gastroenterol Hepatol. 2011;26:11-30.

24. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. Am J Gastroenterol. 2016;111:30-50.

25. Shaheen NJ, Richter JE. Barrett's oesophagus. Lancet. 2009;373:850-61.

26. Weusten B, Bisschops R, Coron E, Dinis-Ribeiro M, Dumonceau J-M, Esteban J-M, et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. Endoscopy. 2017;49(02):191-8.

27. Westhoff B, Brotze S, Weston A, McElhinney C, Cherian R, Mayo MS, et al. The frequency of Barrett's esophagus in high-risk patients with chronic GERD. Gastrointest Endosc. 2005;61(2):226-31.

28. Jung KW, Talley NJ, Romero Y, et al. Epidemiology and natural history of intestinal metaplasia of the gastroesophageal junction and Barrett's esophagus: a population-based study. Am J Gastroenterol. 2011;106:1447-55.

29. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Am J Gastroenterol. 2013;108:308-28.

30. Nimish Vakil, Sander V. van Zanten, F.A.C.G., Peter Kahrilas, John Dent, Roger Jones, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. Am J Gastroenterol. 2006;101:1900-20.

31. Javier Alcedo, Constanza Ciriza, Agustín Balboa, Jordi Serra, Marianette Murzi-Pulgar, Carlos Guarner-Argente, et al. Documento de actualización de la Guía de Práctica Clínica sobre la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico en el adulto. 1.ª ed. Madrid: IMC; 2018. (Asociación Española de Gastroenterología).

32. Sharma P, Dent J, Armstrong D, Bergman JJGHM, Gossner L, Hoshihara Y, et al. The Development and Validation of an Endoscopic Grading System for Barrett's Esophagus: The Prague C & M Criteria. Gastroenterology. 2006;131(5):1392-9.

33. Vahabzadeh B, Seetharam AB, Cook MB, Wani S, Rastogi A, Bansal A, et al. Validation of the Prague C & M criteria for the endoscopic grading of Barrett's esophagus by gastroenterology trainees: a multicenter study. Gastrointest Endosc. 2012;75(2):236-41.

34. Maley, C. C., Rustgi, A. K. Barrett's esophagus and its progression to adenocarcinoma. J Natl Compr Canc Netw. 2006;4(4):367-74.

35. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sørensen HT, Funch-Jensen P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. N Engl J Med. 2011;365(15):1375-83.

36. Solaymani-Dodaran M, Card TR, West J. Cause- specific mortality of people with Barrett's esophagus compared with the general population: a population-based cohort study. Gastroenterology. 2013;144:1375-83.

37. Spechler SJ, Souza RF. Barrett's esophagus. N Engl J Med. 2014;371(9):836-45.

38. Wani S, Puli SR, Shaheen NJ, et al. Esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus after endoscopic ablative therapy: a meta-analysis a systematic review. Am J Gastroenterol. 2009;104:502-13.

39. Desai TK, Krishnan K, Samala N, Singh J, Cluley J, Perla S, et al. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis. Gut. 2012;61(7):970-6.

40. Wheeler JB, Reed CE. Epidemiology of esophageal cancer. Surg Clin N Am. 2012;92:1077-87.

41. Shaheen NJ, Crosby MA, Bozymski EM, Sandler RS. Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus? Gastroenterology. 2000;119(2):333-8.

42. Blevins CH, Iyer PG. Who Deserves Endoscopic Screening for Esophageal Neoplasia? Gastrointest Endosc Clin N Am. 2017;27:365-78.

43. Jankowski JA, Wright NA, Meltzer SJ, Triadafilopoulos G, Geboes K, Casson AG, et al. Molecular evolution of the metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence in the esophagus. Am J Pathol. 1999;154:965-73.

44. Evans RP, Mourad MM, Fisher SG, Bramhall SR. Evolving management of metaplasia and dysplasia in Barrett's epithelium. World J Gastroenterol. 2016;22(47):10.

45. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. Am J Gastroenterol. 2016;111:30-50.

46. Maes S, Sharma P, Bisschops R. Review: Surveillance of patients with Barrett oesophagus. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2016;30(6):901-12.

47. Pennathur, A, Gibson, M, Jobe, B. A., Luketich, J. D. Oesophageal carcinoma. Lancet. 2013;381(9864):100-412.

48. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin. 2005;55:74-108.

49. Hayeck TJ, Kong CY, Spechler SJ, Gazelle GS, Hur C. Original article: The prevalence of Barrett's esophagus in the US: estimates from a simulation model confirmed by SEER data: The prevalence of Barrett's esophagus. Dis Esophagus. 2010;23(6):451-7.

50. Cook MB, Thrift AP. Epidemiology of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2021;31(1):1-26.

51. Kastelein F, van Olphen SH, Steyerberg EW, et al. Impact of Surveillance for Barrett's Oesophagus on Tumour Stage and Survival of Patients With Neoplastic Progression. Gut. 2016;65(4):548-54.

52. Tramontano AC, Sheehan DF, Yeh JM, Kong CY, Dowling EC, Rubenstein JH, et al. The Impact of a Prior Diagnosis of Barrett's Esophagus on Esophageal Adenocarcinoma Survival. Am J Gastroenterol. 2017;112(8):1256-64.

53. Gerson LB, Shetler K, Triadafilopoulos G. Prevalence of Barrett's esophagus in asymptomatic individuals. Gastroenterology. 2002;123:4617.

54. Rex DK, Cummings OW, Shaw M, Cumings MD, Wong RKH, Vasudeva RS, et al. Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. Gastroenterology. 2003;125(6):1670-7.

55. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Johansson S, Lind T, Bolling–Sternevald E, et al. Prevalence of Barrett's Esophagus in the General Population: An Endoscopic Study. Gastroenterology. 2005;129(6):1825-31.

56. Alcedo J, Ferrández A, Arenas J, Sopeña F, Ortego J, Sainz R, et al. Trends in Barrett's esophagus diagnosis in Southern Europe: implications for surveillance. Dis Esophagus. 2009;22(3):239-48.

57. Cook MB, Drahos J, Wood S, Enewold L, Parsons R, Freedman ND, et al. Pathogenesis and progression of oesophageal adenocarcinoma varies by prior diagnosis of Barrett's oesophagus. Br J Cancer. 2016;115(11):1383-90.

58. Krishnamoorthi R, Singh S, Ragunathan K, Visrodia K, Wang KK, Katzka DA, et al. Factors Associated With Progression of Barrett's Esophagus: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16(7):1046-55.

59. Drahos J, Xiao Q, Risch HA, Freedman ND, Abnet CC, Anderson LA, et al. Age-specific risk factor profiles of adenocarcinomas of the esophagus: A pooled analysis from the international BEACON consortium: Age-specific risk factors of esophageal adenocarcinomas. Int J Cancer. 2016;138(1):55-64.

60. Kubo A, Cook MB, Shaheen NJ, Vaughan TL, Whiteman DC, Murray L, et al. Sex-specific associations between body mass index, waist circumference and the risk of Barrett's oesophagus: a pooled analysis from the international BEACON consortium. Gut. 2013;62(12):1684-91.

61. Xie S-H, Lagergren J. The Male Predominance in Esophageal Adenocarcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14(3):338-47.

62. Cook MB, Chow W-H, Devesa SS. Oesophageal cancer incidence in the United States by race, sex, and histologic type, 1977–2005. Br J Cancer. 2009;101(5):855-9.

63. Corley DA, Kubo A, Levin TR, Block G, Habel L, Rumore G, et al. Race, ethnicity, sex and temporal differences in Barrett's oesophagus diagnosis: a large community-based study, 1994-2006. Gut. 2009;58(2):182-8.

64. Abrams JA, Fields S, Lightdale CJ, Neugut AI. Racial and Ethnic Disparities in the Prevalence of Barrett's Esophagus Among Patients Who Undergo Upper Endoscopy. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008;6(1):30-4.

65. Kubo A, Corley DA. Marked Multi-Ethnic Variation of Esophageal and Gastric Cardia Carcinomas within the United States. Am J Gastroenterol. 2004;99(4):582-8.

66. El-Serag HB, Petersen NJ, Carter J, Graham DY, Richardson P, Genta RM, et al. Gastroesophageal reflux among different racial groups in the United States☆. Gastroenterology. 2004;126(7):1692-9.

67. Chak A, Ochs-Balcom H, Falk G, Grady WM, Kinnard M, Willis JE, et al. Familiality in Barrett's Esophagus, Adenocarcinoma of the Esophagus, and Adenocarcinoma of the Gastroesophageal Junction. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006;15(9):1668-73.

68. Verbeek RE, Spittuler LF, Peute A, van Oijen MGH, ten Kate FJ, Vermeijden JR, et al. Familial Clustering of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma in a European Cohort. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12(10):1656-63.

69. Drovdlic CM. Demographic and phenotypic features of 70 families segregating Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma. J Med Genet. 2003;40(9):651-6.

70. Tofani CJ, Gandhi K, Spataro J, Yoo J, Murphy M, Mohan N, et al. Esophageal adenocarcinoma in a first-degree relative increases risk for esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus. United Eur Gastroenterol J. 2019;7(2):225-9.

71. Gallus S, La Vecchia C. Is there a link between diet and esophageal cancer? Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2007;4(1):2-3.

72. Kaakoush NO, Morris MJ. The oesophageal microbiome: an unexplored link in obesity-associated oesophageal adenocarcinoma. Muyzer G, editor. FEMS Microbiol Ecol. 2016;92(10):1-8.

73. Münch NS, Fang H-Y, Ingermann J, Maurer HC, Anand A, Kellner V, et al. High-Fat Diet Accelerates Carcinogenesis in a Mouse Model of Barrett's Esophagus via Interleukin 8 and Alterations to the Gut Microbiome. Gastroenterology. 2019;157(2):492-506.

74. Sardana RK, Chhikara N, Tanwar B, Panghal A. Dietary impact on esophageal cancer in humans: a review. Food Funct. 2018;9(4):1967-77.

75. Kubo A, Corley DA, Jensen CD, Kaur R. Dietary factors and the risks of oesophageal adenocarcinoma and Barrett's oesophagus. Nutr Res Rev. 2010;23(2):230-46.

76. Psaltopoulou T, Kosti RI, Haidopoulos D, Dimopoulos M, Panagiotakos DB. Olive oil intake is inversely related to cancer prevalence: a systematic review and a meta-analysis of 13800 patients and 23340 controls in 19 observational studies. Lipids Health Dis. 2011;10(1):127.

77. Kang JH-E, Luben R, Alexandre L, Hart AR. Dietary antioxidant intake and the risk of developing Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma. Br J Cancer. 2018;118(12):1658-61.

78. Ibiebele TI, Hughes MC, Nagle CM, Bain CJ, Whiteman DC, Webb PM, et al. Dietary antioxidants and risk of Barrett's esophagus and adenocarcinoma of the esophagus in an Australian population: Risk of Barrett's esophagus and adenocarcinoma. Int J Cancer. 2013;133(1):214-24.

79. McRae MP. The Benefits of Dietary Fiber Intake on Reducing the Risk of Cancer: An Umbrella Review of Meta-analyses. J Chiropr Med. 2018;17(2):90-6.

80. Makarem N, Nicholson JM, Bandera EV, McKeown NM, Parekh N. Consumption of whole grains and cereal fiber in relation to cancer risk: a systematic review of longitudinal studies. Nutr Rev. 2016;74(6):353-73.

81. Skeie G, Braaten T, Olsen A, Kyrø C, Tjønneland A, Landberg R, et al. Intake of whole grains and incidence of oesophageal cancer in the HELGA Cohort. Eur J Epidemiol. 2016;31(4):405-14.

82. Sun L, Zhang Z, Xu J, Xu G, Liu X. Dietary fiber intake reduces risk for Barrett's esophagus and esophageal cancer. Crit Rev Food Sci Nutr. 2017;57(13):2749-57.

83. Ma Y, Hébert JR, Li W, Bertone-Johnson ER, Olendzki B, Pagoto SL, et al. Association between dietary fiber and markers of systemic inflammation in the Women's Health Initiative Observational Study. Nutrition. 2008;24(10):941-9.

84. Chang P, Friedenberg F. Obesity and GERD. Gastroenterol Clin North Am. 2014;43(1):161-73.

85. Levine DM, Ek WE, Zhang R, Liu X, Onstad L, Sather C, et al. A genome-wide association study identifies new susceptibility loci for esophageal adenocarcinoma and Barrett's esophagus. Nat Genet. 2013;45(12):1487-93.

86. Thrift AP, Shaheen NJ, Gammon MD, Bernstein L, Reid BJ, Onstad L, et al. Obesity and Risk of Esophageal Adenocarcinoma and Barrett's Esophagus: A Mendelian Randomization Study. J Natl Cancer Inst. 2014;106(11):1-8.

87. Hoyo C, Cook MB, Kamangar F, Freedman ND, Whiteman DC, Bernstein L, et al. Body mass index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: a pooled analysis from the International BEACON Consortium. Int J Epidemiol. 2012;41(6):1706-18.

88. Cook MB, Freedman ND, Gamborg M, Sørensen TIA, Baker JL. Childhood body mass index in relation to future risk of oesophageal adenocarcinoma. Br J Cancer. 2015;112(3):601-7.

89. Singh S, Sharma AN, Murad MH, Buttar NS, El–Serag HB, Katzka DA, et al. Central Adiposity Is Associated With Increased Risk of Esophageal Inflammation, Metaplasia, and Adenocarcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(11):1399-412.

90. Steffen A, Huerta J-M, Weiderpass E, Bueno-de-Mesquita HB, May AM, Siersema PD, et al. General and abdominal obesity and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition: Obesity not a risk factor for GCC and GNCC. Int J Cancer. 2015;137(3):646-57.

91. El-Serag HB, Hashmi A, Garcia J, Richardson P, Alsarraj A, Fitzgerald S, et al. Visceral abdominal obesity measured by CT scan is associated with an increased risk of Barrett's oesophagus: a case-control study. Gut. 2014;63:220-9.

92. Juliana Andrici, Michael R Cox, Guy D Eslick. Cigarette smoking and the risk of Barrett's esophagus: A systematic review and meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol. 2013;28:1258-73.

93. Cook MB, Shaheen NJ, Anderson LA, Giffen C, Chow W, Vaughan TL, et al. Cigarette Smoking Increases Risk of Barrett's Esophagus: An Analysis of the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium. Gastroenterology. 2012;142(4):744-53.

94. Veugelers PJ, Porter GA, Guernsey DL, Casson AG. Obesity and lifestyle risk factors for gastroesophageal reflux disease, Barrett esophagus and esophageal adenocarcinoma. Dis Esophagus. 2006;19(5):321-8.

95. Thrift AP, Pandeya N, Smith KJ, Mallitt K, Green AC, Webb PM, et al. Lifetime Alcohol Consumption and Risk of Barrett's Esophagus. Am J Gastroenterol. 2011;106(7):1220-30.

96. Thrift AP, Kramer JR, Richardson PA, El-Serag HB. No Significant Effects of Smoking or Alcohol Consumption on Risk of Barrett's Esophagus. Dig Dis Sci. 2014;59(1):108-16.

97. Thrift AP, Cook MB, Vaughan TL, Anderson LA, Murray LJ, Whiteman DC, et al. Alcohol and the Risk of Barrett's Esophagus: A Pooled Analysis from the International BEACON Consortium. Am J Gastroenterol. 2014;109(10):1586-94.

98. Singh S, Garg SK, Singh PP, Iyer PG, El-Serag HB. Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus: a systematic review and meta-analysis. Gut. 2014;63(8):1229-37.

99. Kastelein F, Spaander MCW, Steyerberg EW, Biermann K, Valkhoff VE, Kuipers EJ, et al. Proton Pump Inhibitors Reduce the Risk of Neoplastic Progression in Patients With Barrett's Esophagus. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(4):382-8.

100. Rothwell PM, Wilson M, Elwin C-E, Norrving B, Algra A, Warlow CP, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. The Lancet. 2010;376(9754):1741-50.

101. Liao LM, Vaughan TL, Corley DA, Cook MB, Casson AG, Kamangar F, et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use Reduces Risk of Adenocarcinomas of the Esophagus and Esophagogastric Junction in a Pooled Analysis. Gastroenterology. 2012;142(3):442-52.

102. Nguyen DM, Richardson P, El–Serag HB. Medications (NSAIDs, Statins, Proton Pump Inhibitors) and the Risk of Esophageal Adenocarcinoma in Patients With Barrett's Esophagus. Gastroenterology. 2010;138(7):2260-6.

103. Kastelein F, Spaander MCW, Biermann K, Steyerberg EW, Kuipers EJ, Bruno MJ. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Statins Have Chemopreventative Effects in Patients With Barrett's Esophagus. Gastroenterology. 2011;141(6):2000-8.

104. Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. Br Med J. 2010;340:c2197.

105. Jankowski JAZ, de Caestecker J, Love SB, Reilly G, Watson P, Sanders S, et al. Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus (AspECT): a randomised factorial trial. The Lancet. 2018;392(10145):400-8.

106. Cook MB, Corley DA, Murray LJ, Liao LM, Kamangar F, Ye W, et al. Gastroesophageal Reflux in Relation to Adenocarcinomas of the Esophagus: A Pooled Analysis from the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium (BEACON). Suzuki H, editor. PLoS ONE. 2014;9(7):1-11(e103508).

107. Spechler SJ, Fitzgerald RC, Prasad GA, Wang KK. History, Molecular Mechanisms, and Endoscopic Treatment of Barrett's Esophagus. Gastroenterology. 2010;138(3):854-69.

108. Sharma P. Barrett's Esophagus. N Engl J Med. 2009;361(26):2548-56.

109. Pohl H, Pech O, Arash H, et al. Length of Barrett's oesophagus and cancer risk: implications from a large sample of patients with early oesophageal adenocarcinoma. Gut. 2016;65:196-201.

110. Meyer C, Hejazi R, Bansal A. How extent of Barrett's metaplasia influences the risk of esophageal adenocarcinoma. Curr Opin Gastroenterol. 2021;37:1-6.

111. Solanky D, Krishnamoorthi R, Crews N, Johnson M, Wang K, Wolfsen H, et al. Barrett Esophagus Length, Nodularity, and Low-grade Dysplasia are Predictive of Progression to Esophageal Adenocarcinoma. J Clin Gastroenterol. 2019;53(5):361-5.

112. Anaparthy R, Gaddam S, Kanakadandi V, Alsop BR, Gupta N, Higbee AD, et al. Association Between Length of Barrett's Esophagus and Risk of High-grade Dysplasia or Adenocarcinoma in Patients Without Dysplasia. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(11):1430-6.

113. Chandrasekar VT, Hamade N, Desai M, Rai T, Gorrepati VS, Jegadeesan R, et al. Significantly lower annual rates of neoplastic progression in short- compared to long-segment non-dysplastic Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. Endoscopy. 2019;51(7):665-72.

114. Anaparthy R, Sharma P. Progression of Barrett oesophagus: role of endoscopic and histological predictors. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014;11(9):525-34.

115. Prasad GA, Bansal A, Sharma P, Wang KK. Predictors of Progression in Barrett's Esophagus: Current Knowledge and Future Directions. Am J Gastroenterol. 2010;105(7):1490-502.

116. Cameron AJ. Barrett's Esophagus: Prevalence and Size of Hiatal Hernia. Am J Gastroenterol. 1999;94(8):2054-9.

117. Anna H. Wu, Chiu-Chen Tseng, Leslie Bernstein. Hiatal Hernia, Reflux Symptoms, Body Size, and Risk of Esophageal and Gastric Adenocarcinoma. Am Cancer Soc. 2003;98(5):940-8.

118. Pohl H, Wrobel K, Bojarski C, Voderholzer W, Sonnenberg A, Rösch T, et al. Risk Factors in the Development of Esophageal Adenocarcinoma. Am J Gastroenterol. 2013;108(2):200-7.

119. Wang Z, Shaheen NJ, Whiteman DC, Anderson LA, Vaughan TL, Corley DA, et al. Helicobacter pylori Infection Is Associated With Reduced Risk of Barrett's Esophagus: An Analysis of the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium. Am J Gastroenterol. 2018;113(8):1148-55.

120. Pleskow DK, Erim T, editores. Barrett's esophagus: emerging evidence for improved clinical practice. 1.ª ed. Boston: Elsevier; 2016.

121. Everhart JE, Kruszon-Moran D, Perez-Perez GI, Tralka TS, McQuillan G. Seroprevalence and Ethnic Differences in Helicobacter pylori Infection among Adults in the United States. J Infect Dis. 2000;181(4):1359-63.

122. Doorakkers E, Lagergren J, Santoni G, Engstrand L, Brusselaers N. Helicobacter pylori eradication treatment and the risk of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. Helicobacter. 2020;25:1-6(e12688).

123. Qumseya BJ, Bukannan A, Gendy S, Ahemd Y, Sultan S, Bain P, et al. Systematic review and meta-analysis of prevalence and risk factors for Barrett's esophagus. Gastrointest Endosc. 2019;90(5):707-17.

124. Bennett C, Moayyedi P, Corley DA, DeCaestecker J, Falck-Ytter Y, Falk G, et al. BOB CAT: a Large-Scale Review and Delphi Consensus for Management of Barrett's Esophagus With No Dysplasia, Indefinite for, or Low-Grade Dysplasia. Am J Gastroenterol. 2015;110(5):662-82.

125. Qumseya B, Sultan S, Bain P, Jamil L, Jacobson B, Anandasabapathy S, et al. ASGE guideline on screening and surveillance of Barrett's esophagus. Gastrointest Endosc. 2019;90(3):335-59.

126. Eric Hassall, M.B.CHB., F.R.C.P. Barrett's Esophagus: Congenital or Acquired. Am J Gastroenterol. 1993;88(6):819-25.

127. Noffsinger AE, editor. Gastrointestinal pathology. 4.ª ed. Irving, Texas: Wolters Kluwer; 2017.

128. Variend S, Howat AJ. Upper oesophageal gastric heterotopia: a prospective necropsy study in children. J Clin Pathol. 1988;41(7):742-5.

129. Sarosi G, Brown G, Jaiswal K, Feagins LA, Lee E, Crook TW, et al. Bone marrow progenitor cells contribute to esophageal regeneration and metaplasia in a rat model of Barrett's esophagus. Dis Esophagus. 2008;21(1):43-50.

130. Quante M, Bhagat G, Abrams J, Marache F, Good P, Lee MD, et al. Bile acid and inflammation activate gastric cardia stem cells in a mouse model of Barrett's-like metaplasia. 2013;26.

131. Wang X, Ouyang H, Yamamoto Y, Kumar PA, Wei TS, Dagner R, et al. Residual Embryonic Cells as Precursors of a Barrett's-Like Metaplasia. Cell. 2012;145(7):1023-35.

132. Dvorak K, Payne CM, Chavarria M, Ramsey L, Dvorakova B, Holubec H, et al. Bile acids in combination with low pH induce oxidative stress and oxidative DNA damage: relevance to the pathogenesis of Barrett's oesophagus. Gut. 2007;56(7):763-71.

133. Fein M. Duodenoesophageal reflux induces esophageal adenocarcinoma without exogenous carcinogen. J Gastrointest Surg. 1998;2(3):260-8.

134. Bechi P, Pucciani F, Baldini F, Cosi F, Falciai R, Mazzanti R, et al. Long-term ambulatory enterogastric reflux monitoring: Validation of a new fiberoptic technique. Dig Dis Sci. 1993;38(7):1297-306.

135. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJPM, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. Gut. 2018;67(7):1351-62.

136. Rubenstein JH, Shaheen NJ. Epidemiology, Diagnosis, and Management of Esophageal Adenocarcinoma. Gastroenterology. 2015;149(2):302-17.

137. Gupta N, Gaddam S, Wani SB, Bansal A, Rastogi A, Sharma P. Longer inspection time is associated with increased detection of high-grade dysplasia and esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. Gastrointest Endosc. 2018;76(3):531-8.

138. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. Gut. 1999;45:172-80.

139. Longcroft–Wheaton G, Duku M, Mead R, Poller D, Bhandari P. Acetic Acid Spray Is an Effective Tool for the Endoscopic Detection of Neoplasia in Patients With Barrett's Esophagus. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010;8(10):843-7.

140. East J, Vleugels J, Roelandt P, Bhandari P, Bisschops R, Dekker E, et al. Advanced endoscopic imaging: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technology Review. Endoscopy. 6 de octubre de 2016;48(11):1029-45.

141. Galloro G. High technology imaging in digestive endoscopy. World J Gastrointest Endosc. 2012;4(2):22-7.

142. Harrison R, Perry I, Haddadin W, McDonald S, Bryan R, Abrams K, et al. Detection of intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: an observational comparator study suggests the need for a minimum of eight biopsies. Am J Gastroenterol. 2007;102:1154-61.

143. Chandrasoma PT, Der R, Ma Y, Peters J, Demeester T. Histologic Classification of Patients Based on Mapping Biopsies of the Gastroesophageal Junction: Am J Surg Pathol. 2003;27(7):929-36.

144. Kariv R, Plesec TP, Goldblum JR, Bronner M, Oldenburgh M, Rice TW, et al. The Seattle Protocol Does Not More Reliably Predict the Detection of Cancer at the Time of Esophagectomy Than a Less Intensive Surveillance Protocol. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7(6):653-8.

145. Endoscopic Classification Review Group, Lambert R. Update on the Paris Classification of Superficial Neoplastic Lesions in the Digestive Tract. Endoscopy. 2005;37(6):570-8.

146. Evans JA, Early DS, Fukami N, Ben-Menachem T, Chandrasekhara V, Chathadi KV, et al. The role of endoscopy in Barrett's esophagus and other premalignant conditions of the esophagus. Gastrointest Endosc. 2012;76(6):1087-94.

147. Naini BV, Souza RF, Odze RD. Barrett's Esophagus: A Comprehensive and Contemporary Review for Pathologists. Am J Surg Pathol. 2016;40(5):e45-66.

148. Naini BV, Chak A, Ali MA, Odze RD. Barrett's oesophagus diagnostic criteria: endoscopy and histology. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2015;29(1):77-96.

149. Rhonda K. Yantiss. Gastrointestinal Pathology: Common Questions and Diagnostic Dilemmas. 1.ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. (Surgical Pathology Clinics).

150. Voltaggio L, Montgomery EA, Lam-Himlin D. A Clinical and Histopathologic Focus on Barrett Esophagus and Barrett-Related Dysplasia. Arch Pathol Lab Med. 2011;135(10):1249-60.

151. Chen Y, Wang H, Donald A, Spechler SJ, Zeroogian J, Goyal RK, et al. Significance of acid-mucin-positive nongoblet columnar cells in the distal esophagus and gastroesophageal junction*1. Hum Pathol. 1999;30(12):1488-95.

152. Chandrasoma P, Wijetunge S, DeMeester SR, Hagen J, DeMeester TR. The Histologic Squamo-oxyntic Gap: An Accurate and Reproducible Diagnostic Marker of Gastroesophageal Reflux Disease. Am J Surg Pathol. 2010;34(11):1574-81.

153. Chandrasoma PT, Der R, Dalton P, Kobayashi G, Ma Y, Peters J, et al. Distribution and Significance of Epithelial Types in Columnar-Lined Esophagus: Am J Surg Pathol. 2001;25(9):1188-93.

154. Morales TG, Sampliner RE. Long-Term Follow-up of Intestinal Metaplasia of the Gastric Cardia. 2000;95(7):1677-80.

155. Chang Y. Short-segment Barrett's esophagus and cardia intestinal metaplasia: A comparative analysis. World J Gastroenterol. 2010;16(48):6151-4.

156. Weston AP, Krmpotich PT, Cherian R, Dixon A, Topalovski M. Prospective evaluation of intestinal metaplasia and dysplasia within the cardia of patients with Barrett's esophagus. Dig Sci. 1997;42:597-602.

157. Zaninotto G, Avellini C, Barbazza R, Baruchello G, Battaglia G, Benedetti E, et al. Prevalence of intestinal metaplasia in the distal oesophagus, oesophagogastric junction and gastric cardia in symptomatic patients in north-east Italy: a prospective, descriptive survey. Ital Ulcer Study Group "GISU" Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver. 2001;33:316-21.

158. Odze RD. What the gastroenterologist needs to know about the histology of Barrett's esophagus: Curr Opin Gastroenterol. 2011;27(4):389-96.

159. Kaye PV, Haider SA, Ilyas M, James PD, Soomro I, Faisal W, et al. Barrett's dysplasia and the Vienna classification: reproducibility, prediction of progression and impact of consensus reporting and p53 immunohistochemistry. Histopathology. 2009;54(6):699-712.

160. Odze RD, Goldblum JR. Odze and Goldblum surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas. En: Odze and Goldblum surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas. 3.ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 336-45.

161. Odze RD. Diagnosis and grading of dysplasia in Barrett's oesophagus. J Clin Pathol. 2006;59(10):1029-38.

162. Montgomery E, Bronner MP, Goldblum JR, Greenson JK, Haber MM, Hart J, et al. Reproducibility of the diagnosis of dysplasia in Barrett esophagus: A reaffirmation. Hum Pathol. 2001;32(4):368-78.

163. Bennett C, Vakil N, Bergman J, Harrison R, Odze R, Vieth M, et al. Consensus Statements for Management of Barrett's Dysplasia and Early-Stage Esophageal Adenocarcinoma, Based on a Delphi Process. Gastroenterology. 2012;143(2):336-46.

164. Duits LC, Phoa KN, Curvers WL, ten Kate FJW, Meijer GA, Seldenrijk CA, et al. Barrett's oesophagus patients with low-grade dysplasia can be accurately risk-stratified after histological review by an expert pathology panel. Gut. 2015;64(5):700-6.

165. Kastelein F, Biermann K, Steyerberg EW, Verheij J, Kalisvaart M, Looijenga LHJ, et al. Aberrant p53 protein expression is associated with an increased risk of neoplastic progression in patients with Barrett's oesophagus. Gut. 2013;62(12):1676-83.

166. Novotna K, Trkova M, Pazdro A, Smejkal M, Soukupova A, Kodetova D, et al. TP53 Gene Mutations Are Rare in Nondysplastic Barrett's Esophagus. Dig Dis Sci. 2006;51(1):110-3.

167. Lomo LC, Blount PL, Sanchez CA, Li X, Galipeau PC, Cowan DS, et al. Crypt Dysplasia With Surface Maturation: A Clinical, Pathologic, and Molecular Study of a Barrett´s Esophagus Cohort. Am J Surg Pathol. 2006;30(4):423-35.

168. Pace F, Sangaletti O, Pallotta S, Molteni P, Bianchi Porro G. Biliary reflux and non-acid reflux are two distinct phenomena: A comparison between 24-hour multichannel intraesophageal impedance and bilirubin monitoring. Scand J Gastroenterol. 2007;42(9):1031-9.

169. Saleh CMG, Smout AJPM, Bredenoord AJ. The diagnosis of gastro-esophageal reflux disease cannot be made with barium esophagograms. Neurogastroenterol Motil. 2015;27(2):195-200.

170. Jobe BA, Richter JE, Hoppo T, Peters JH, Bell R, Dengler WC, et al. Preoperative Diagnostic Workup before Antireflux Surgery: An Evidence and Experience-Based Consensus of the Esophageal Diagnostic Advisory Panel. J Am Coll Surg. 2013;217(4):586-97.

171. Baker ME, Einstein DM. Barium Esophagram. Gastroenterol Clin North Am. 2014;43(1):47-68.

172. Lada MJ, Watson TJ, Shakoor A, Nieman DR, Han M, Tschoner A, et al. Eliminating a Need for Esophagectomy: Endoscopic Treatment of Barrett Esophagus With Early Esophageal Neoplasia. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2014;26(4):274-84.

173. Graham DY, Tansel A. Interchangeable Use of Proton Pump Inhibitors Based on Relative Potency. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16(6):800-8.

174. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton Pump Inhibitor and Histamine 2 Receptor Antagonist Use and Vitamin B 12 Deficiency. JAMA. 2013;310(22):2435-42.

175. Gomm W, von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. JAMA Neurol. 2016;73(4):410-6.

176. de la Coba C, Argüelles-Arias F, Martin de Argila C, Júdez J, Linares A, Ortega-Alonso A, et al. Efectos adversos de los inhibidores de la bomba de protones: revisión de evidencias y posicionamiento de la Sociedad Española de Patología Digestiva. Rev Esp Enfermedades Dig. 2016;108(4):207-24.

177. Park CH, Kim EH, Roh YH, Kim HY, Lee SK. The Association between the Use of Proton Pump Inhibitors and the Risk of Hypomagnesemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Green J, editor. PLoS ONE. 13 de noviembre de 2014;9(11):e112558.

178. MINISTERIO, DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES, AEMPS. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Riesgo de hipomagnesemia asociado a los medicamentos inhibidores de la bomba de protones (IBP). 2011.

179. Luk CP, Parsons R, Lee YP, Hughes JD. Proton Pump Inhibitor–Associated Hypomagnesemia: What Do FDA Data Tell Us? Ann Pharmacother. 2013;47(6):773-80.

180. Briganti SI, Naciu AM, Tabacco G, Cesareo R, Napoli N, Trimboli P, et al. Proton Pump Inhibitors and Fractures in Adults: A Critical Appraisal and Review of the Literature. Bevilacqua A, editor. Int J Endocrinol. 2021;2021:1-15.

181. Orel R, Benninga MA, Broekaert IJ, Gottrand F, Papadopoulou A, Ribes-Koninckx C, et al. Drugs in Focus: Proton Pump Inhibitors. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2021;72(5):645-53.

182. FDA. FDA Drug Safety Communication: Possible increased risk of fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors. 2011.

183. Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis MN. Clostridium difficile -Associated Diarrhea and Proton Pump Inhibitor Therapy: A Meta-Analysis. Am J Gastroenterol. 2012;107(7):1001-10.

184. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of Community-Acquired Pneumonia with Outpatient Proton-Pump Inhibitor Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Deshpande A, editor. PLOS ONE. 2015;10(6):e0128004.

185. FDA. FDA Drug Safety Communication: Clostridium diffi cile associateddiarrhea can be associated with stomach acid drugs known as protonpump inhibitors (PPIs). 2012.

186. Yang Y, George KC, Shang W, Zeng R, Ge S, Xu G. Proton-pump inhibitors use, and risk of acute kidney injury: a meta-analysis of observational studies. Drug Des Devel Ther. 2017;Volume 11:1291-9.

187. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. JAMA Intern Med. 2016;176(2):238-46.

188. Yuan J, He Q, Nguyen LH, Wong MCS, Huang J, Yu Y, et al. Regular use of proton pump inhibitors and risk of type 2 diabetes: results from three prospective cohort studies. Gut. 2021;70(6):1070-7.

189. Eusebi L, Artesiani M. Proton pump inhibitors: risks of long-term use. J Gastroenterol Hepatol. 2017;32:1295-302.

190. van Pinxteren B, Sigterman KE, Bonis P, Lau J, Numans ME. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database Syst Rev. 10 de noviembre de 2010;CD002095.pub4.

191. Kunsch S, Neesse A, Linhart T, Nell C, Gress TM, Ellenrieder V. Prospective Evaluation of Duodenogastroesophageal Reflux in Gastroesophageal Reflux Disease Patients Refractory to Proton Pump Inhibitor Therapy. Digestion. 2012;86(4):315-22.

192. Mahon D, Rhodes M, Decadt B, Hindmarsh A, Lowndes R, Beckingham I, et al. Randomized clinical trial of laparoscopic Nissen fundoplication compared with proton-pump inhibitors for treatment of chronic gastro-oesophageal reflux. Br J Surg. 23 de mayo de 2005;92(6):695-9.

193. Garg SK, Gurusamy KS. Laparoscopic fundoplication surgery versus medical management for gastro-oesophageal reflux disease (GORD) in adults. Cochrane Upper GI and Pancreatic Diseases Group, editor. Cochrane Database Syst Rev. 2015;11(CD003243):1-53.

194. Tolone S, Limongelli P, Romano M, Federico A, Docimo G, Ruggiero R, et al. The patterns of reflux can affect regression of non-dysplastic and low-grade dysplastic Barrett's esophagus after medical and surgical treatment: a prospective case–control study. Surg Endosc. 2015;29(3):648-57.

195. Anvari M, Allen C, Marshall J, Armstrong D, Goeree R, Ungar W, et al. A randomized controlled trial of laparoscopic Nissen fundoplication versus proton pump inhibitors for the treatment of patients with chronic gastroesophageal reflux disease (GERD): 3-year outcomes. Surg Endosc. 2011;25(8):2547-54.

196. Grant A, Boachie C, Cotton S, Faria R, Bojke L, Epstein D, et al. Clinical and economic evaluation of laparoscopic surgery compared with medical management for gastro-oesophageal reflux disease: 5-year follow-up of multicentre randomised trial (the REFLUX trial). Health Technol Assess. 2013;17(22):1-167.

197. Ortiz Escandell Á, Martínez de Haro LF, Parrilla Paricio P. CIRUGÍA ESOFAGOGÁSTRICA. 2.ª ed. Vol. 17. Madrid: Arán Ediciones, S.L.; 2017.

198. Nissen R. Gastropexy as the lone procedure in the surgical repair of hiatus hernia. Am J Surg. 1956;92(3):389-92.

199. Moore M, et al. Gastroesophageal reflux disease: A review of surgical decision making. World J Gastrointest Surg. 2016;8(1):77-83.

200. Rayner CJ, Gatenby P. Effect of antireflux surgery for Barrett's esophagus: long-term results. Minerva Chir. 2016;71(3):180-91.

201. Richter JE. Gastroesophageal Reflux Disease Treatment: Side Effects and Complications of Fundoplication. Clin Gastroenterol Hepatol. mayo de 2013;11(5):465-71.

202. Spechler SJ, Lee E, Ahnen D, Goyal RK, Hirano I, Ramirez F, et al. Long-term Outcome of Medical and Surgical Therapies for Gastroesophageal Reflux Disease: Follow-up of a Randomized Controlled Trial. Am Med Assoc. 2001;285(18):2331-8.

203. Oelschager B, Barreca M, Chang L, Oleynikov D, Pellegrini C. Clinical and pathologic response of Barrett's esophagus after antireflux surgery. Ann Surg. 2003;238:458-66.

204. Gurski RR, Peters JH, Hagen JA, DeMeester SR, Bremner CG, Chandrasoma PT, et al. Barrett's Esophagus Can and Does Regress after Antireflux Surgery: A Study of Prevalence and Predictive Features. J Am Coll Surg. 2003;196(5):706-12.

205. Zaninotto G, Cassaro M, Pennelli G, Battaglia G, Farinati F, Ceolin M, et al. Barrett's Epithelium After Antireflux Surgery. J Gastrointest Surg. 2005;9(9):1253-61.

206. Chang EY, Morris CD, Seltman AK, O'Rourke RW, Chan BK, Hunter JG, et al. The Effect of Antireflux Surgery on Esophageal Carcinogenesis in Patients With Barrett Esophagus: A Systematic Review. Ann Surg. julio de 2007;246(1):11-21.

207. Tran T, Spechler SJ, Richardson P, El-Serag HB. Fundoplication and the Risk of Esophageal Cancer in Gastroesophageal Reflux Disease: A Veterans Affairs Cohort Study. Am J Gastroenterol. 2005;100:1002-8.

208. Corey KE, Schmitz SM, Shaheen NJ. Does a surgical antireflux procedure decrease the incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus? A meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2003;98(11):2390-4.

209. Spechler SJ. Does Barrett's Esophagus Regress after Surgery (or Proton Pump Inhibitors)? Dig Dis. 2014;32:156-63.

210. Galmiche J-P, Hatlebakk J, Attwood S, Ell C, Fiocca R, Eklund S, et al. Laparoscopic Antireflux Surgery vs Esomeprazole Treatment for Chronic GERD: The LOTUS Randomized Clinical Trial. JAMA. 2011;305(19):1969-77.

211. Huang X, Chen S, Zhao H, Zeng X, Lian J, Tseng Y, et al. Efficacy of transoral incisionless fundoplication (TIF) for the treatment of GERD: a systematic review with meta-analysis. Surg Endosc. 2017;31(3):1032-44.

212. Inoue H, Sumi K, Tatsuta T, Ikebuchi Y, Tuason J. 998 Clinical Results of Antireflux Mucosectomy (ARMS) for Refractory Gerd. Gastrointest Endosc. 2017;85(5S):AB120.

213. Rodríguez de Santiago E, Sanchez-Vegazo CT, Peñas B, Shimamura Y, Tanabe M, Álvarez-Díaz N, et al. Antireflux mucosectomy (ARMS) and antireflux mucosal ablation (ARMA) for gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. Endosc Int Open. 2021;09(11):E1740-51.

214. Weusten BLAM, Barret M, Bredenoord AJ, Familiari P, Gonzalez J-M, van Hooft JE, et al. Endoscopic management of gastrointestinal motility disorders – part 2: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy. 2020;52(07):600-14.

215. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, De Ceglie A, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy. 2015;47(09):829-54.

216. Ell C, May A, Gossner L, Pech O, Nter EG, Mayer G, et al. Endoscopic Mucosal Resection of Early Cancer and High-Grade Dysplasia in Barrett's Esophagus. Gastroenterology. 2000;118(4):670-7.

217. Peters FP, Kara MA, Curvers WL, Rosmolen WD, Fockens P, Krishnadath KK, et al. Multiband mucosectomy for endoscopic resection of Barrett??s esophagus: feasibility study with matched historical controls: Eur J Gastroenterol Hepatol. 2007;19(4):311-5.

218. May A, Gossner L, Behrens A, Kohnen R, Vieth M, Stolte M, et al. A prospective randomized trial of two different endoscopic resection techniques for early stage cancer of the esophagus. Gastrointest Endosc. 2003;58(2):167-75.

219. Alvarez Herrero L, Pouw R, van Vilsteren F, ten Kate F, Visser M, Seldenrijk C, et al. Safety and efficacy of multiband mucosectomy in 1060 resections in Barrett's esophagus. Endoscopy. 2011;43:177-83.

220. Pouw RE, van Vilsteren FGI, Peters FP, Herrero LA, ten Kate FJW, Visser M, et al. Randomized trial on endoscopic resection-cap versus multiband mucosectomy for piecemeal endoscopic resection of early Barrett's neoplasia. Gastrointest Endosc. 2011;74(1):35-43.

221. Barret M. Diagnosis and treatment of superficial esophageal cancer. Ann Gastroenterol. 2018;31:256-65.

222. Deprez P, Bergman J, Meisner S, Ponchon T, Repici A, Dinis-Ribeiro M, et al. Current practice with endoscopic submucosal dissection in Europe: position statement from a panel of experts. Endoscopy. 2010;42:853-8.

223. Shaheen NJ, Overholt BF, Sampliner RE, Wolfsen HC, Wang KK, Fleischer DE, et al. Durability of Radiofrequency Ablation in Barrett's Esophagus With Dysplasia. Gastroenterology. 2011;141(2):460-8.

224. Phoa KN, van Vilsteren FGI, Weusten BLAM, Bisschops R, Schoon EJ, Ragunath K, et al. Radiofrequency Ablation vs Endoscopic Surveillance for Patients With Barrett Esophagus and Low-Grade Dysplasia: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2014;311(12):1209-17.

225. Galloro G, editor. Revisiting Barrett's Esophagus [Internet]. 1.ª ed. Napoles: Springer International Publishing; 2019 [citado 17 de julio de 2021]. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-92093-1

226. Manner H, Pech O, Heldmann Y, May A, Pohl J, Behrens A, et al. Efficacy, Safety, and Long-term Results of Endoscopic Treatment for Early Stage Adenocarcinoma of the Esophagus With Low-risk sm1 Invasion. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(6):630-5.

227. Van Laethem J-L, Cremer M, Peny MO, Delhaye M, Devière J. Eradication of Barrett's mucosa with argon plasma coagulation and acid suppression: immediate and mid term results. Gut. 1998;43(6):747-51.

228. Hamade N, Sharma P. Ablation Therapy for Barrett's Esophagus: New Rules for Changing Times. Curr Gastroenterol Rep. 2017;19(10):48.

229. Manner H, Neugebauer A, Scharpf M, Braun K, May A, Ell C, et al. The tissue effect of argon-plasma coagulation with prior submucosal injection (Hybrid-APC) versus standard APC: A randomized ex-vivo study. United Eur Gastroenterol J. 2014;2(5):383-90.

230. Peerally MF, Bhandari P, Ragunath K, Barr H, Stokes C, Haidry R, et al. Radiofrequency ablation compared with argon plasma coagulation after endoscopic resection of high-grade dysplasia or stage T1 adenocarcinoma in Barrett's esophagus: a randomized pilot study (BRIDE). Gastrointest Endosc. 2019;89(4):680-9.

231. Petersen BT, Chuttani R, Croffie J, DiSario J, Liu J, Mishkin D, et al. Photodynamic therapy for gastrointestinal disease. Gastrointest Endosc. 2006;63(7):927-32.

232. Overholt BF, Wang KK, Burdick JS, Lightdale CJ, Kimmey M, Nava HR, et al. Five-year efficacy and safety of photodynamic therapy with Photofrin in Barrett's high-grade dysplasia. Gastrointest Endosc. 2007;66(3):460-8.

233. Overholt BF, Lightdale CJ, Wang KK, Canto MI, Burdick S, Haggitt RC, et al. Photodynamic therapy with porfimer sodium for ablation of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: international, partially blinded, randomized phase III trial. Gastrointest Endosc. 2005;62(4):488-98.

234. Dunn JM, Mackenzie GD, Banks MR, Mosse CA, Haidry R, Green S, et al. A randomised controlled trial of ALA vs. Photofrin photodynamic therapy for high-grade dysplasia arising in Barrett's oesophagus. Lasers Med Sci. 2013;28(3):707-15.

235. Pecere S, Costamagna G. Endoscopic therapy for confirmed low-grade dysplasia in Barrett's esophagus. Transl Gastroenterol Hepatol. 2018;3:83-83.

236. Qumseya BJ, Wani S, Desai M, Qumseya A, Bain P, Sharma P, et al. Adverse Events After Radiofrequency Ablation in Patients With Barrett's Esophagus: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14(8):1086-95.

237. Sengupta N, Ketwaroo GA, Bak DM, Kedar V, Chuttani R, Berzin TM, et al. Salvage cryotherapy after failed radiofrequency ablation for Barrett's esophagus–related dysplasia is safe and effective. Gastrointest Endosc. 2015;82(3):443-8.

238. Tan WK, di Pietro M, Fitzgerald RC. Past, present and future of Barrett's oesophagus. Eur J Surg Oncol EJSO. 2017;43(7):1148-60.

239. Overwater A, Weusten BLAM. Cryoablation in the management of Barrett's esophagus. Curr Opin Gastroenterol. 2017;33(4):261-9.

240. Ma GK, Ginsberg GG. Radiofrequency Ablation of Barrett's Esophagus. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2017;27(3):481-90.

241. Sharma VK, Wang KK, Overholt BF, Lightdale CJ, Fennerty MB, Dean PJ, et al. Balloon-based, circumferential, endoscopic radiofrequency ablation of Barrett's esophagus: 1-year follow-up of 100 patients (with video). Gastrointest Endosc. 2007;65(2):185-95.

242. Fleischer DE, Overholt BF, Sharma VK, Reymunde A, Kimmey MB, Chuttani R, et al. Endoscopic ablation of Barrett's esophagus: a multicenter study with 2.5-year follow-up. Gastrointest Endosc. 2008;68(5):867-76.

243. Fleischer D, Overholt B, Sharma V, Reymunde A, Kimmey M, Chuttani R, et al. Endoscopic radiofrequency ablation for Barrett's esophagus: 5-year outcomes from a prospective multicenter trial. Endoscopy. 2010;42(10):781-9.

244. Shaheen NJ, Sampliner RE, Goldblum JR, Fennerty MB, Hawes RH, Mashimo H, et al. Radiofrequency Ablation in Barrett's Esophagus with Dysplasia. N Engl J Med. 2009;360:2277-88.

245. Qumseya BJ, Wani S, Gendy S, Harnke B, Bergman JJ, Wolfsen H. Disease Progression in Barrett's Low-Grade Dysplasia With Radiofrequency Ablation Compared With Surveillance: Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Gastroenterol. junio de 2017;112(6):849-65.

246. Pouw RE, Klaver E, Phoa KN, van Vilsteren FG, Weusten BL, Bisschops R, et al. Radiofrequency ablation for low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: long-term outcome of a randomized trial. Gastrointest Endosc. 2020;92(3):569-74.

247. Sharma P, Shaheen NJ, Katzka D, Bergman JJGHM. AGA Clinical Practice Update on Endoscopic Treatment of Barrett's Esophagus With Dysplasia and/or Early Cancer: Expert Review. Gastroenterology. 2020;158(3):760-9.

248. Fleischer DE, Sharma VK. Endoscopic Ablation of Barrett's Esophagus Using the Halo® System. Dig Dis. 2008;26(4):280-4.

249. Visrodia K, Zakko L, Wang KK. Radiofrequency Ablation of Barrett's Esophagus. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2017;27(3):491-501.

250. van Vilsteren FGI, Phoa KN, Alvarez Herrero L, Pouw RE, Sondermeijer CMT, Visser M, et al. A simplified regimen for focal radiofrequency ablation of Barrett's mucosa: a randomized multicenter trial comparing two ablation regimens. Gastrointest Endosc. 2013;78(1):30-8.

251. Ganz RA, Utley DS, Stern RA, Jackson J, Batts KP, Termin P. Complete ablation of esophageal epithelium with a balloon-based bipolar electrode: a phased evaluation in the porcine and in the human esophagus. Gastrointest Endosc. 2004;60(6):1002-10.

252. Becq A, Camus M, Rahmi G, de Parades V, Marteau P, Dray X. Emerging indications of endoscopic radiofrequency ablation. United Eur Gastroenterol J. 2015;3(4):313-24.

253. Pai M. Endoscopic ultrasound guided radiofrequency ablation, for pancreatic cystic neoplasms and neuroendocrine tumors. World J Gastrointest Surg. 2015;7(4):52-9.

254. Chadwick G, Groene O, Markar SR, Hoare J, Cromwell D, Hanna GB. Systematic review comparing radiofrequency ablation and complete endoscopic resection in treating dysplastic Barrett's esophagus: a critical assessment of histologic outcomes and adverse events. Gastrointest Endosc. 2014;79(5):718-31.

255. Peter S, Mönkemüller K. Ablative Endoscopic Therapies for Barrett's-Esophagus-Related Neoplasia. Gastroenterol Clin North Am. 2015;44(2):337-53.

256. Gray NA, Odze RD, Spechler SJ. Buried Metaplasia After Endoscopic Ablation of Barrett's Esophagus: A Systematic Review. Am J Gastroenterol. 2011;106(11):1899-908.

257. Titi M, Overhiser A, Ulusarac O, Falk GW, Chak A, Wang K, et al. Development of Subsquamous High-Grade Dysplasia and Adenocarcinoma After Successful Radiofrequency Ablation of Barrett's Esophagus. Gastroenterology. 2012;143(3):564-6.

258. Reed CC, Shaheen NJ. Natural History of the Post-ablation Esophagus. Dig Dis Sci. 2018;63:2136-45.

259. Pouw R, Visser M, Odze R, Sondermeijer C, Kate F, Weusten B, et al. Pseudo-buried Barrett's post radiofrequency ablation for Barrett's esophagus, with or without prior endoscopic resection. Endoscopy. 2013;46(02):105-9.

260. Cotton CC, Wolf WA, Overholt BF, Li N, Lightdale CJ, Wolfsen HC, et al. Late Recurrence of Barrett's Esophagus After Complete Eradication of Intestinal Metaplasia is Rare: Final Report From Ablation in Intestinal Metaplasia Containing Dysplasia Trial. Gastroenterology. 2017;153(3):681-8.

261. Krishnamoorthi R, Singh S, Ragunathan K, Katzka DA, Wang KK, Iyer PG. Risk of recurrence of Barrett's esophagus after successful endoscopic therapy. Gastrointest Endosc. 2016;83(6):1090-106.

262. Fujii-Lau L, Cinnor B, Shaheen N, Gaddam S, Komanduri S, Muthusamy V, et al. Recurrence of intestinal metaplasia and early neoplasia after endoscopic eradication therapy for Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. Endosc Int Open. 2017;05(06):E430-49.

263. Pandey G, Mulla M, Lewis W, Foliaki A, Chan D. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of radiofrequency ablation in low grade dysplastic Barrett's esophagus. Endoscopy. 2018;50(10):953-60.

264. Pasricha S, Bulsiewicz WJ, Hathorn KE, Komanduri S, Muthusamy VR, Rothstein RI, et al. Durability and Predictors of Successful Radiofrequency Ablation for Barrett's Esophagus. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12(11):1840-7.

265. J. K. Lee, R. G. Cameron, K. F. Binmoeller, J. N. Shah, A. Shergill, R. Garcia-Kennedy, et al. Recurrence of subsquamous dysplasia and carcinoma afer successful endoscopic and radiofrequecy ablation therapy for dysplastic Barrett's esophagus. Endoscopy. 2013;45:571-4.

266. Wani S, Rubenstein JH, Vieth M, Bergman J. Diagnosis and Management of Low-Grade Dysplasia in Barrett's Esophagus: Expert Review From the Clinical Practice Updates Committee of the American Gastroenterological Association. Gastroenterology. 2016;151(5):822-35.

267. Bedi AO, Kwon RS, Rubenstein JH, Piraka CR, Elta GH, Scheiman JM, et al. A survey of expert follow-up practices after successful endoscopic eradication therapy for Barrett's esophagus with high-grade dysplasia and intramucosal adenocarcinoma. Gastrointest Endosc. 2013;78(5):696-701.

268. Qureshi AP, Stachler MD, Haque O, Odze RD. Biomarkers for Barrett's esophagus – a contemporary review. Expert Rev Mol Diagn. 2018;18(11):939-46.

269. Keswani RN. Clinical Use of p53 in Barrett's Esophagus. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006;15(7):1243-9.

270. Moyes LH, Going JJ. Still waiting for predictive biomarkers in Barrett's oesophagus. J Clin Pathol. 2011;64(9):742-50.

271. Konda VJA, Souza RF. Biomarkers of Barrett's Esophagus: From the Laboratory to Clinical Practice. Dig Dis Sci. 2018;63(8):2070-80.

272. Reid BJ. Predictors of Progression in Barrett's Esophagus II: Baseline 17p (p53) Loss of Heterozygosity Identifies a Patient Subset at Increased Risk for Neoplastic Progression. Am J Gastroenterol. 2001;96(10):2839-48.

273. Younes M, Brown K, Lauwers GY, Ergun G, Meriano F, Schmulen AC, et al. p53 protein accumulation predicts malignant progression in Barrett's metaplasia: a prospective study of 275 patients. Histopathology. 2017;71(1):27-33.

274. Altaf K, Xiong J-J, De la Iglesia D, Hickey L, Kaul A. Meta-analysis of biomarkers predicting risk of malignant progression in Barrett's oesophagus. Br J Surg. 2017;104:493-502.

275. Olvera M, Wickramasinghe K, Brynes R, Bu X, Ma Y, Chandrasoma P. Ki67 expression in different epithelial types in columnar lined oesophagus indicates varying levels of expanded and aberrant proliferative patterns. Histopathology. 2005;47:132-40.

276. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: From the known and the unknown. J Cell Physiol. 2000;182:311-22.

277. Sikkema M, Kerkhof M, Steyerberg EW, Kusters JG, van Strien PM, Looman CW, et al. Aneuploidy and Overexpression of Ki67 and p53 as Markers for Neoplastic Progression in Barrett's Esophagus: A Case–Control Study. Am J Gastroenterol. 2009;104(11):2673-80.

278. Duits LC, Lao-Sirieix P, Wolf WA, O'Donovan M, Galeano-Dalmau N, Meijer SL, et al. A biomarker panel predicts progression of Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma. Dis Esophagus. 2019;32(1):1-9.

279. Lorinc E, Jakobsson B, Landberg G, Veress B. Ki67 and p53 immunohistochemistry reduces interobserver variation in assessment of Barrett's oesophagus. Histopathology. 2005;46:642-8.

280. Kerkhof M, Steyerberg EW, Kusters JG, van Dekken H, van Vuuren AJ, Kuipers EJ, et al. Aneuploidy and high expression of p53 and Ki67 is associated with neoplastic progression in Barrett esophagus. Cancer Biomark. 2008;4:1-10.

281. Chen LQ, Hu CY, Der Sarkissian S, Ferraro P, Pera M, deBlois D, et al. Apoptosis in Barrett's oesophagus following antireflux surgery. Br J Surg. 2002;89(11):1444-9.

282. Chen L-Q, Hu C-Y, Gaboury L, Pera M, Ferraro P, Duranceau AC. Proliferative Activity in Barrett's Esophagus Before and After Antireflux Surgery: Ann Surg. 2001;234(2):172-80.

283. de Haro LFM, Ortiz A, Parrilla P, Munitiz V, Martinez CM, Revilla B, et al. Long-Term Follow-Up of Malignancy Biomarkers in Patients With Barrett's Esophagus Undergoing Medical or Surgical Treatment. Ann Surg. 2012;255(5):916-21.

284. Calin GA, Croce CM. MicroRNA-Cancer Connection: The Beginning of a New Tale. Cancer Res. 2006;66(15):7390-4.

285. Kan T, Sato F, Ito T, Matsumura N, David S, Cheng Y, et al. The miR-106b-25 Polycistron, Activated by Genomic Amplification, Functions as an Oncogene by Suppressing p21 and Bim. Gastroenterology. 2009;136(5):1689-700.

286. Feber A, Xi L, Luketich JD, Pennathur A, Landreneau RJ, Wu M, et al. MicroRNA expression profiles of esophageal cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008;135(2):255-60.

287. Maru DM, Singh RR, Hannah C, Albarracin CT, Li YX, Abraham R, et al. MicroRNA-196a Is a Potential Marker of Progression during Barrett's Metaplasia-Dysplasia-Invasive Adenocarcinoma Sequence in Esophagus. Am J Pathol. 2009;174(5):1940-8.

288. Wijnhoven BPL, Hussey DJ, Watson DI, Tsykin A, Smith CM, Michael MZ. MicroRNA profiling of Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma. Br J Surg. 2010;97(6):853-61.

289. Yang H, Gu J, Wang KK, Zhang W, Xing J, Chen Z, et al. MicroRNA Expression Signatures in Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. Clin Cancer Res. 2009;15(18):5744-52.

290. Wu X, Ajani JA, Gu J, Chang DW, Tan W, Hildebrandt MAT, et al. MicroRNA Expression Signatures during Malignant Progression from Barrett's Esophagus to Esophageal Adenocarcinoma. Cancer Prev Res (Phila Pa). 2013;6(3):196-205.

291. Kong X, Gong S, Su L, Li C, Kong Y. Expression signatures and roles of MicroRNAs in human oesophageal adenocarcinomas. J Cell Mol Med. 2018;22(1):123-30.

292. Mathé EA, Nguyen GH, Bowman ED, Zhao Y, Budhu A, Schetter AJ, et al. MicroRNA Expression in Squamous Cell Carcinoma and Adenocarcinoma of the Esophagus: Associations with Survival. Clin Cancer Res. 2009;15(19):6192-200.

293. Revilla-Nuin B, Parrilla P, Lozano JJ, de Haro LFM, Ortiz A, Martínez C, et al. Predictive Value of MicroRNAs in the Progression of Barrett Esophagus to Adenocarcinoma in a Long-Term Follow-up Study. Ann Surg. 2013;257(5):886-93.

294. Sreedharan L, Mayne GC, Watson DI, Bright T, Lord RV, Ansar A, et al. MicroRNA profile in neosquamous esophageal mucosa following ablation of Barrett's esophagus. World J Gastroenterol. 2017;23(30):5508-18.

295. Dijckmeester WA, Wijnhoven BPL, Watson DI, Leong MP, Michael MZ, Mayne GC, et al. MicroRNA-143 and -205 Expression in Neosquamous Esophageal Epithelium Following Argon Plasma Ablation of Barrett's Esophagus. J Gastrointest Surg. 2009;13(5):846-53.

296. Parrilla P, Martínez de Haro LF, Ortiz A, Munitiz V, Molina J, Bermejo J, et al. Long-Term Results of a Randomized Prospective Study Comparing Medical and Surgical Treatment of Barrett's Esophagus: Ann Surg. 2003;237(3):291-8.

297. Lirón, R., Parrilla, P., Martínez de Haro, L., Ortiz, A., Robles, R., Luján, JA., et al. Quantification of duodenogastric reflux in Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol. 1997;92(1):32-6.

298. Ortiz A, Haro LFM, Parrilla P, Morales G, Molina J, Bermejo J, et al. Conservative treatment *versus* antireflux surgery in Barrett's oesophagus: Long-term results of a prospective study: CONSERVATIVE TREATMENT

versus antireflux surgery in Barrett's oesophagus: long-term results of a prospective study. Br J Surg. 1996;83(2):274-8.

299. Matthews HR. A proposed classification for hiatal hernia and gastroesophageal reflux. Dis Esophagus. 1996;9(1):1-3.

300. Hsu SM, Raine L. Protein A, avidin, and biotin in immunohistochemistry. J Histochem Cytochem. 1981;29(11):1349-53.

301. Veitch A, Vanbiervliet G, Gershlick A, Boustiere C, Baglin T, Smith L-A, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. Endoscopy. 2016;48(04):385-402.

302. di Pietro M, Fitzgerald RC. Revised British Society of Gastroenterology recommendation on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus with low-grade dysplasia. Gut. 2018;67(2):392-3.

303. Inadomi JM, Saxena N. Screening and Surveillance for Barrett's Esophagus: Is It Cost-Effective? Dig Dis Sci. 2018;63:2094-104.

304. Esteban JM, González-Carro P, Gornals JB, Collados C, Álvarez M, Pérez-Mitru A, et al. Economic evaluation of endoscopic radiofrequency ablation for the treatment of dysplastic Barrett's esophagus in Spain. Rev Esp Enfermedades Dig. 2018;110(3):145-54.

305. Sami SS, Ravindran A, Kahn A, Snyder D, Santiago J, Ortiz-Fernandez-Sordo J, et al. Timeline and location of recurrence following successful ablation in Barrett's oesophagus: an international multicentre study. Gut. 2019;68(8):1379-85.

306. Cotton CC, Wolf WA, Pasricha S, Li N, Madanick RD, Spacek MB, et al. Recurrent intestinal metaplasia after radiofrequency ablation for Barrett's esophagus: endoscopic findings and anatomic location. Gastrointest Endosc. 2015;81(6):1362-9.

307. Krishnamoorthi R, Thiagarajan VK, Vennelaganti S, Repici A, Konda VJ, Waxman I, et al. Impact of Complete Eradication of Intestinal Metaplasia (CEIM) Definition on Recurrence of Barrett's Esophagus After Successful Endoscopic Therapy: Results From an International, Multi-Center Consortium. Gastrointest Endosc. 2017;85(5):AB157-8.

308. Komanduri S, Kahrilas PJ, Krishnan K, McGorisk T, Bidari K, Grande D, et al. Recurrence of Barrett's Esophagus is Rare Following Endoscopic Eradication Therapy Coupled With Effective Reflux Control. Am J Gastroenterol. 2017;112(4):556-66.

309. van Munster SN, Frederiks CN, Nieuwenhuis EA, Alvarez Herrero L, Bogte A, Alkhalaf A, et al. Incidence and outcomes of poor healing and poor squamous regeneration after radiofrequency ablation therapy for early Barrett's neoplasia. Endoscopy. 2022;54(03):229-40.

310. Tsoi EH, Cameron G, Williams R, Desmond P, Taylor A. Factors that predict a poor response to radiofrequency ablation for Barrett's oesophagus with dysplasia. ANZ J Surg. 2020;90(3):272-6.

311. van Vilsteren F, Alvarez Herrero L, Pouw R, Schrijnders D, Sondermeijer C, Bisschops R, et al. Predictive factors for initial treatment response after circumferential radiofrequency ablation for Barrett's esophagus with early neoplasia: a prospective multicenter study. Endoscopy. 2013;45(07):516-25.

312. Shaheen NJ, Kim HP, Bulsiewicz WJ, Lyday WD, Triadafilopoulos G, Wolfsen HC, et al. Prior Fundoplication Does not Improve Safety or Efficacy Outcomes of Radiofrequency Ablation: Results from the U.S. RFA Registry. J Gastrointest Surg. 2013;17(1):21-9.

313. van Munster S, Nieuwenhuis E, Weusten BLAM, Alvarez Herrero L, Bogte A, Alkhalaf A, et al. Long-term outcomes after endoscopic treatment for Barrett's neoplasia with radiofrequency ablation ± endoscopic resection: results from the national Dutch database in a 10-year period. Gut. 2022;71(2):265-76.

314. Phoa KN, Pouw RE, Bisschops R, Pech O, Ragunath K, Weusten BLAM, et al. Multimodality endoscopic eradication for neoplastic Barrett oesophagus: results of an European multicentre study (EURO-II). Gut. 2016;65(4):555-62.

315. Desai M, Rösch T, Sundaram S, Chandrasekar VT, Kohli D, Spadaccini M, et al. Systematic review with meta-analysis: the long-term efficacy of Barrett's endoscopic therapy—stringent selection criteria and a proposal for definitions. Aliment Pharmacol Ther. 2021;54(3):222-33.

316. Sawas T, Iyer PG, Alsawas M, Cotton CC, Leggett CL, Murad MH, et al. Higher Rate of Barrett's Detection in the First Year After Successful Endoscopic Therapy: Meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2018;113(7):959-71.

317. Bedi AO, Kwon RS, Rubenstein JH, Piraka CR, Elta GH, Scheiman JM, et al. A survey of expert follow-up practices after successful endoscopic eradication therapy for Barrett's esophagus with high-grade dysplasia and intramucosal adenocarcinoma. Gastrointest Endosc. 2013;78(5):696-701.

318. Wani S, Han S, Kushnir V, Early D, Mullady D, Hammad H, et al. Recurrence Is Rare Following Complete Eradication of Intestinal Metaplasia in Patients With Barrett's Esophagus and Peaks at 18 Months. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(11):2609-17.

319. Gupta M, Iyer PG, Lutzke L, Gorospe EC, Abrams JA, Falk GW, et al. Recurrence of Esophageal Intestinal Metaplasia After Endoscopic Mucosal Resection and Radiofrequency Ablation of Barrett's Esophagus: Results From a US Multicenter Consortium. Gastroenterology. 2013;145(1):79-86.e1.

320. Guthikonda A, Cotton CC, Madanick RD, Spacek MB, Moist SE, Ferrell K, et al. Clinical Outcomes Following Recurrence of Intestinal Metaplasia After Successful Treatment of Barrett's Esophagus With Radiofrequency Ablation. Am J Gastroenterol. 2017;112(1):87-94.

321. Omar M, Thaker AM, Wani S, Simon V, Ezekwe E, Boniface M, et al. Anatomic location of Barrett's esophagus recurrence after endoscopic eradication therapy: development of a simplified surveillance biopsy strategy. Gastrointest Endosc. 2019;90(3):395-403.

322. Garg S, Xie J, Inamdar S, Thomas SL, Trindade AJ. Spatial distribution of dysplasia in Barrett's esophagus segments before and after endoscopic ablation therapy: a meta-analysis. Endoscopy. 2021;53(01):6-14.

323. Kahn A, Shaheen NJ, Iyer PG. Approach to the Post-Ablation Barrett's Esophagus Patient. Am J Gastroenterol. 2020;115(6):823-31.

324. Tan WK, Shaheen NJ. Random biopsy of the neosquamous epithelium is a waste of time and money. Gastrointest Endosc. 2019;90(3):404-6.

325. Pech O, Gossner L, Manner H, May A, Rabenstein T, Behrens A, et al. Prospective evaluation of the macroscopic types and location of early Barrett's neoplasia in 380 lesions. Endoscopy. 2007;39(07):588-93.

326. Kariyawasam VC, Bourke MJ, Hourigan LF, Lim G, Moss A, Williams SJ, et al. Circumferential location predicts the risk of high-grade dysplasia and early adenocarcinoma in short-segment Barrett's esophagus. Gastrointest Endosc. 2012;75(5):938-44.

327. Enestvedt BK, Lugo R, Guarner-Argente C, Shah P, Falk GW, Furth E, et al. Location, location, location: does early cancer in Barrett's esophagus have a preference? Gastrointest Endosc. 2013;78(3):462-7.

328. Alshelleh M, Inamdar S, McKinley M, Stewart M, Novak JS, Greenberg RE, et al. Incremental yield of dysplasia detection in Barrett's esophagus using volumetric laser endomicroscopy with and without laser marking compared with a standardized random biopsy protocol. Gastrointest Endosc. 2018;88(1):35-42.

329. Winans CS. Manometric asymmetry of the lower-esophageal high-pressure zone. Am J Dig Dis. 1977;22(4):348-54.

330. Schneider JH, Grund KE, Becker H-D. Lower esophageal sphincter measurement in four different quadrants in normals and patients with achalasia. Dis Esophagus. 1998;11(2):120-4.

331. Katsube T, Adachi K, Furuta K, Miki M, Fujisawa T, Azumi T, et al. Difference in localization of esophageal mucosal breaks among grades of esophagitis. J Gastroenterol Hepatol. 2006;21(11):1656-9.

332. Edebo A, Vieth M, Tam W, Bruno M, Van Berkel A-M, Stolte M, et al. Circumferential and axial distribution of esophageal mucosal damage in reflux disease. Dis Esophagus. 2007;20(3):232-8.

333. Cotton CC, Duits LC, Wolf AW, Peery AF, Dellon ES, Bergman JJ, et al. Spatial Predisposition of Dysplasia in Barrett's Esophagus Segments: A Pooled Analysis of the SURF and AIM Dysplasia Trials. Am J Gastroenterol. 2015;110(10):1412-9.

334. Akiyama J, Marcus SN, Triadafilopoulos G. Effective Intra-Esophageal Acid Control Is Associated with Improved Radiofrequency Ablation Outcomes in Barrett's Esophagus. Dig Dis Sci. 2012;57(10):2625-32.

335. Krishnan K, Pandolfino JE, Kahrilas PJ, Keefer L, Boris L, Komanduri S. Increased Risk for Persistent Intestinal Metaplasia in Patients With Barrett's Esophagus and Uncontrolled Reflux Exposure Before Radiofrequency Ablation. Gastroenterology. 2012;143(3):576-81.

336. Skrobić O, Simić A, Radovanović N, Ivanović N, Micev M, Peško P. Significance of Nissen fundoplication after endoscopic radiofrequency ablation of Barrett's esophagus. Surg Endosc. 2016;30(9):3802-7.

337. Mittal SK, Baboli KM, Bremner RM. Reflux Control After Barrett's Esophagus Ablation. Foregut J Am Foregut Soc. 2021;1(1):78-85.

338. O'Connell K, Velanovich V. Effects of Nissen fundoplication on endoscopic endoluminal radiofrequency ablation of Barrett's esophagus. Surg Endosc. 2011;25(3):830-4.

339. Johnson CS, Louie BE, Wille A, Dunst CM, Worrell SG, DeMeester SR, et al. The Durability of Endoscopic Therapy for Treatment of Barrett's Metaplasia, Dysplasia, and Mucosal Cancer After Nissen Fundoplication. J Gastrointest Surg. 2015;19(5):799-805.

340. Komanduri S, Muthusamy VR, Wani S. Controversies in Endoscopic Eradication Therapy for Barrett's Esophagus. Gastroenterology. 2018;154:1861-75.

341. Pouw RE, Gondrie JJ, Rygiel AM, Sondermeijer CM, ten Kate FJ, Odze RD, et al. Properties of the Neosquamous Epithelium After Radiofrequency Ablation of Barrett's Esophagus Containing Neoplasia. Am J Gastroenterol. 2009;104(6):1366-73.

342. Finkelstein SD, Lyday WD. The molecular pathology of radiofrequency mucosal ablation of Barrett's esophagus. Gastroenterology. 2008;134:A436.

343. Hage M, Siersema PD, Vissers KJ, Steyerberg EW, Haringsma J, Kuipers EJ, et al. Molecular evaluation of ablative therapy of Barrett's oesophagus. J Pathol. 2005;205(1):57-64.

344. Zeki SS, Haidry R, Graham TA, Rodriguez-Justo M, Novelli M, Hoare J, et al. Clonal Selection and Persistence in Dysplastic Barrett's Esophagus and Intramucosal Cancers After Failed Radiofrequency Ablation: Am J Gastroenterol. 2013;108(10):1584-92.

345. Timmer MR, Brankley SM, Gorospe EC, Sun G, Lutzke LS, Iyer PG, et al. Prediction of response to endoscopic therapy of Barrett's dysplasia by using genetic biomarkers. Gastrointest Endosc. 2014;80(6):984-91.

346. Das A, Callenberg K, Styn M, Jackson S. Endoscopic ablation is a cost-effective cancer preventative therapy in patients with Barrett's esophagus who have elevated genomic instability. Endosc Int Open. 2016;04(05):E549-59.