



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
TESIS DOCTORAL

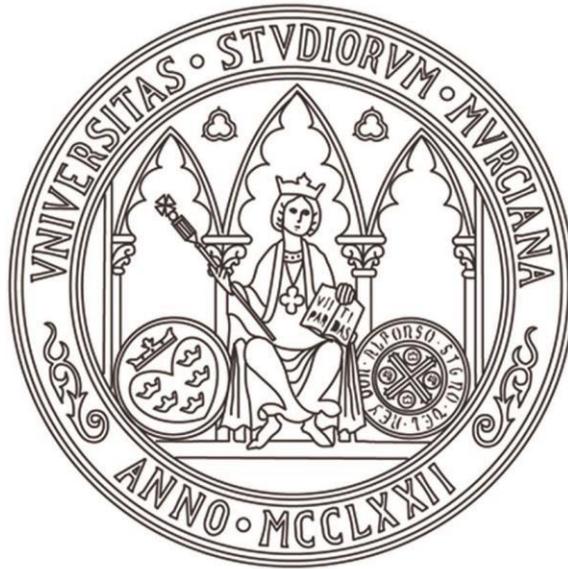
ESÓFAGO DE BARRETT Y PROGRESIÓN A
ADENOCARCINOMA

ESTUDIO ESTADÍSTICO DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS
EN LA MALIGNIZACIÓN

DISTRIBUCIÓN EN GRUPOS DE RIESGO

D.^a Guadalupe Ruiz Merino

2022



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
TESIS DOCTORAL

ESÓFAGO DE BARRETT Y PROGRESIÓN A ADENOCARCINOMA
ESTUDIO ESTADÍSTICO DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS EN
LA MALIGNIZACIÓN
DISTRIBUCIÓN EN GRUPOS DE RIESGO

Autor: D.^a Guadalupe Ruiz Merino

Director/es: D. Vicente Munitiz Ruiz.

Doña.Ángeles Ortiz Escandell.



**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD
DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022

D./Dña. Guadalupe Ruiz Merino

doctorando del Programa de Doctorado en

872 - PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

ESÓFAGO DE BARRETT Y PROGRESIÓN A ADENOCARCINOMA
ESTUDIO ESTADÍSTICO DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS EN LA MALIGNIZACIÓN
DISTRIBUCIÓN EN GRUPOS DE RIESGO

y dirigida por,

D./Dña. Vicente Munitiz Ruiz

D./Dña. Ángeles Ortiz Escadell

D./Dña.

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por compendio de publicaciones o incluyese 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.8 del reglamento), declarar que cuenta con:

- *La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- *En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 13 de Marzo de 2023

Fdo.: Guadalupe Ruiz Merino

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados

Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos

Derechos:

Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

A mis padres y a mis hermanos.

A Alfonso y a Teresa.

*Lo primero la bondad,
lo segundo el talento
y aquí se termina el cuento.
"Poemas prácticos más que teóricos".*

Gloria Fuertes

AGRADECIMIENTOS

Debo agradecer a mi directora la Dra. Ortiz por su supervisión y apoyo.

A mi primo el Dr. Vicente Munítiz Ruiz, sin cuya ayuda y dirección ambos sabemos que esta tesis nunca habría llegado a ver la luz.

A mis compañeras de Investigación que hacen con sus Sesiones Clínicas los madrugones mucho más llevaderos.

A mis compañeros del Departamento de Bioestadística de la Universidad de Murcia que me recibieron desde el primer momento con muchísimo cariño y desde entonces hemos formado una pequeña familia.

Al grupo QCR, empecé esta historia con vosotras y los años que estuvimos juntas los recuerdo como una etapa maravillosa.

A mi tía Paqui que siempre ha cuidado de mí.

A mis hermanos, porque a pensar de la distancia y las circunstancias seguimos siendo un equipo.

A Alfonso, por tantas cenas cuando yo llegaba agotada sin fuerzas para nada.

A mi madre que nunca se ha servido el primer plato de comida, que toda su vida la ha organizado en guiarnos y acompañarnos. Todo lo bueno que soy es gracias a ti.

A mi padre, que nunca quiso tener consulta privada para pasar las tardes con nosotros. Que me ha servido de ejemplo para saber que ser un buen profesional debe ir unido a ser una mejor persona.

A Teresa, desde que llegaste al mundo nunca he tenido un mal día. Todo lo que hago desde que naciste es para que puedas estar tan orgullosa de mí como yo lo estoy de ti.

ÍNDICE

ÍNDICE GENERAL:

I.	INTRODUCCIÓN	15
1.1.	Concepto histórico del esófago de Barrett (EB) y evolución del mismo.....	15
1.2.	Concepto actual	18
1.3.	Anatomía Patológica	20
1.4.	Epidemiología	22
1.5.	Etiopatogenia.....	23
1.6.	Manifestaciones clínicas.....	30
1.7.	Diagnóstico	31
1.8.	Tratamiento	34
1.9.	Evolución del Esófago de Barrett	38
II.	JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO	43
2.2.	Hipótesis	43
2.3.	Justificación y análisis de objetivos	44
III.	PACIENTES Y MÉTODO	48
3.1.	Pacientes.....	48
3.2.	Método	50
3.2.1	Estudio clínico.....	50
3.2.2	Estudio endoscópico e histológico	51
3.2.3	Estudio de biomarcadores.....	52
3.2.4	Estudios funcionales esofágicos.....	53
3.2.5	Tratamiento quirúrgico	58
3.2.6	Tratamiento médico	59
3.2.7	Método estadístico.....	59
IV.	RESULTADOS	65
4.1.	Estudio univariante.....	65
4.2.	Análisis multivariante.....	86
4.3.	Grupos de riesgo.....	87
4.4.	Tratamiento de los pacientes malignizados	90
V.	DISCUSIÓN Y COMENTARIOS A LOS RESULTADOS.....	93

5.1. Discusión	93
5.2. Conclusiones	112
VI. BIBLIOGRAFÍA	115

ÍNDICE DE FIGURAS:

Figura 1. Distintos tipos de metaplasia esofágica: EB clásico, corto y ultracorto.	18
Figura 2. Imagen endoscópica de una metaplasia en el esófago distal.	20
Figura 3. Imagen histológica de una metaplasia intestinal incompleta con las células caliciformes. Guía clínica de la AEC. Cirugía esofagogástrica (cap 14). Editorial Arán, 2017.....	21
Figura 4. Estudio del reflujo ácido en distintos grupos de la ERGE. Gut 1990;31(9):964-7.	23
Figura 5. Factores etiológicos que favorecen el desarrollo de EB.	24
Figura 6. Estudio del reflujo ácido y biliar en distintos grupos de pacientes con ERGE.	25
Figura 7. Estudio del reflujo biliar (Bilitec 2000) en pacientes con EB (con/sin MI).	25
Figura 8. Estudio del reflujo biliar (Bilitec 2000) en pacientes con EB (con/sin DBG).....	26
Figura 9. Teoría adquirida del EB.	27
Figura 10. Árbol genealógico de una familia afectada de múltiples casos de EB y ADC esofágico en 3 generaciones.	29
Figura 11. Imagen representativa de la descripción endoscópica del EB según la clasificación de Praga. REV. MED. CLIN. CONDES - 2015; 26(5) 557-564	32
Figura 12. Técnicas quirúrgicas antirreflujo. A) Nissen, B) Toupet, C) Dor, D) Collis.	36
Figura 13. Ablación de mucosa gástrica con radiofrecuencia.	37
Figura 14. Imagen de la mucosectomía endoscópica de una lesión esofágica.	37
Figura 15. Imagen de la evolución maligna del EB. Johns Hopkins University.....	38
Figura 16. Imagen histológica de una displasia de bajo grado y alto grado en el EB.....	39
Figura 17. Tinción inmunohistoquímica positiva para Ki-67 (1), p53 (2) y apoptosis (3).....	52
Figura 18. pHmetro, sonda de pHmetría.	53
Figura 19. Registro de pHmetría normal con todos los parámetros estudiados.	54
Figura 20. Registro y resultados de pHmetría con un RGE patológico con un % total de pH esofágico < 4 del 14.2% y score de DeMeester de 49.7.....	54
Figura 21. Polígrafo, sonda de manometría con 4 catéteres y detalle.	56
Figura 22. Registro de manometría. EEI y cuerpo esofágico.....	57
Figura 23. Bilitec 2000, paciente con sondas.	58
Figura 24. Dibujo de una funduplicatura de Nissen.....	59
Figura 28. Score y pirámide de riesgo en el estudio de Parasa et al.....	108
Figura 29. Guías sobre la vigilancia endoscópica del EB en distintas sociedades internacionales de gastroenterología.	110
Figura 30. Propuesta del manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes con EB.....	111

ÍNDICE DE TABLAS:

Tabla 1. Datos demográficos y clínicos. UV (estudio univariante). RL (regresión logística).	70
Tabla 2. Datos endoscópicos e histológicos.....	77
Tabla 3. Datos de las pruebas funcionales esofágicas.	83
Tabla 4. Tratamiento	85
Tabla 5. Resultados del estudio multivariante.....	86
Tabla 6. Resumen de las variables significativas en el estudio univariante,.....	87
Tabla 7. Variables seleccionadas para cada grupo de riesgo.	88
Tabla 8. Características de pacientes con EB malignizado.....	89

ÍNDICE DE GRÁFICOS:

Gráfico 1	65
Gráfico 2	66
Gráfico 3	66
Gráfico 4	67
Gráfico 5	68
Gráfico 6	68
Gráfico 7	69
Gráfico 8	69
Gráfico 9	71
Gráfico 10	72
Gráfico 11	72
Gráfico 12	73
Gráfico 13	74
Gráfico 14	74
Gráfico 15	75
Gráfico 16	76
Gráfico 17	78
Gráfico 18	79
Gráfico 19	79
Gráfico 20	80
Gráfico 21	80
Gráfico 22	81
Gráfico 23	81
Gráfico 24	82
Gráfico 25	82
Gráfico 25	84
Gráfico 26	84
Gráfico 27	88

INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

La primera vez que Norman Barrett describió la patología esofágica que lleva su nombre, lo hizo de una manera errónea al considerar que era debido a un trastorno congénito. Una vez aclarado posteriormente por otros autores su origen adquirido, la comunidad científica ha seguido denominando este síndrome con el nombre del ilustre cirujano australiano.

1.1. Concepto histórico del esófago de Barrett (EB) y evolución del mismo

El EB es una condición adquirida en la cual el epitelio escamoso estratificado que normalmente recubre el esófago es reemplazado por un epitelio columnar con células caliciformes, lo que se denomina metaplasia intestinal (1).

Metaplasia se refiere a un proceso reversible en el cual una célula adulta es reemplazada por otra célula adulta y **Displasia** es una alteración genética que favorece el crecimiento celular atípico con anomalías citológicas y arquitectónicas, como son los cambios en el núcleo celular y la ausencia de maduración citoplasmática, pudiendo ser de *bajo grado* o de *alto grado* según las alteraciones sean celulares o estructurales, respectivamente (2, 3).

Las anomalías anatómicas e histológicas que dan lugar a lo que hoy conocemos como Esófago de Barrett fueron descritas por vez primera por el cirujano Norman Rupert Barrett en 1950 en la Revista British Journal of Surgery (4). El autor comunicó la existencia de úlceras en el esófago, consideradas de origen congénito por un ascenso de la mucosa gástrica hacia el tórax, debido a una anomalía anatómica que él describió como “esófago corto congénito”.

Esta publicación tuvo mucha repercusión entre la comunidad científica, especialmente entre cirujanos y especialistas de digestivo. Aunque fue Barrett quien “popularizó” esta patología, otros autores habían descrito con anterioridad lesiones parecidas. A principios del siglo XX (1904), autores como Schridde y Tileston (5, 6) describieron la presencia de islotes de mucosa gástrica y epitelio columnar en el esófago como “úlceras esofágicas rodeadas de una mucosa similar a la mucosa gástrica”, y sugirieron que quizás pudieran estar causadas por la acción del contenido gástrico debido a un reflujo gastroesofágico por incompetencia de los mecanismos antirreflujo existentes en la unión esofagogástrica.

Estos hallazgos fueron confirmados posteriormente en 1927 por Taylor (7), como un hallazgo presente en, aproximadamente, el 1 % de las autopsias realizadas. También, durante los años 20, Jackson (8) apoyó estos hechos al observarlo mediante la realización de esofagoscopias.

No pasó mucho tiempo sin que los hallazgos descritos por Barrett fueran rebatidos por autores coetáneos suyos como Allison y Johnstone (9), los cuales demostraron en 1953 que esa porción de tubo digestivo que Barrett consideraba como estómago era, en realidad, esófago, al comprobar en su estructura la distribución muscular, presencia de glándulas mucosas y ausencia de recubrimiento peritoneal. Estos argumentos fueron totalmente asumidos por el propio Barrett que, a partir de entonces, describió esa zona como “esófago inferior revestido por epitelio cilíndrico o columnar”.

En los últimos 60 años el concepto de EB sufrió diversas modificaciones por el gran número de estudios e investigaciones que se suscitaron sobre esta patología, principalmente al ser considerada como una posible lesión pre-neoplásica (10, 11, 12, 13). Diversos autores comunicaron que el epitelio escamoso estratificado, que normalmente recubre el esófago, se encuentra reemplazado por un epitelio columnar con células caliciformes o metaplasia intestinal, que puede tener gran trascendencia sobre el futuro del paciente por poseer un potencial oncogénico que facilita la evolución hacia un adenocarcinoma esofágico (ADCE).

Comenzaron estos estudios intentando describir los distintos tipos de epitelio que pueden encontrarse en el segmento de esófago afectado y la importancia de cada uno de ellos en el posible desarrollo de ADCE: metaplasia cardial, fúndica e intestinal (9, 11, 12,14).

Dado que la continuación de la mucosa esofágica a gástrica es irregular, algunos autores defendían que la presencia de epitelio atípico en el esófago distal podría considerarse como normal (15, 16), así como encontrar en estudios endoscópicos seriados segmentos cortos metaplásicos, circunferenciales o en lengüetas, que podrían no tener ningún significado patológico (17, 18). Por ello, en un primer intento para esclarecer y unificar el concepto de EB, en los años 80, diversos autores (14, 17, 18, 19, 20) establecieron que el EB debía ser un segmento metaplásico circunferencial, distal y con una longitud mínima de 3 o 5 cm y en continuidad con el cardias.

Ello motivó que durante algunos años, los segmentos cortos no se biopsiaran ni tampoco se siguiera su evolución clínica o histológica de forma adecuada.

Unos años más tarde, ya al final de los 80, se modificó el concepto de EB, al comprobar que el epitelio de tipo intestinal era el que predisponía al desarrollo del ADCE (19, 20, 21, 22, 23), por lo que a partir de entonces se le dio más importancia al tipo histológico de las lesiones que al tamaño de las mismas, considerándose EB todas las lesiones metaplásicas localizadas en el esófago distal y que aunque no fueran circunferenciales o la longitud fuera menor de 3 cm, existiera metaplasia intestinal en el estudio histológico.

1.2. Concepto actual

El EB consiste en la existencia de epitelio metaplásico en el esófago distal, de tipo circunferencial, de 3 o más centímetros de longitud (Barrett clásico), o bien en segmentos más cortos de al menos 1 cm (Barrett corto), tanto si son circunferenciales como en islotes o lengüetas (20,24, 25, 26), siempre que exista MI en el estudio histológico (Figura 1). Esta definición incide de forma especial en la necesidad de vigilar, endoscópica e histológicamente y de forma seriada y continuada, a aquellos pacientes en los que se observe un área metaplásica con diferenciación intestinal, ya que es la única demostrable, hasta ahora, con potencial neoplásico (22, 26, 27, 28).

En una reciente reunión de consenso del comité mundial de endoscopia sobre EB (World Endoscopy Organization Barrett's Esophagus Committee) que tuvo lugar en Río de Janeiro en Marzo del 2020, se acordó que para poder diagnosticar un EB debe de tener una longitud mínima de 1 cm. Segmento metaplásicos menores de 1 cm no se deben considerar patológicos (29).

El conocido por algunos autores como Barrett ultracorto o metaplasia intestinal cardinal (30,31), es decir biopsias informadas como metaplasia intestinal sin lesiones endoscópicas visibles, se excluye de esta definición actualizada, ya que no se conocen datos suficientes sobre su evolución y potencial premaligno.

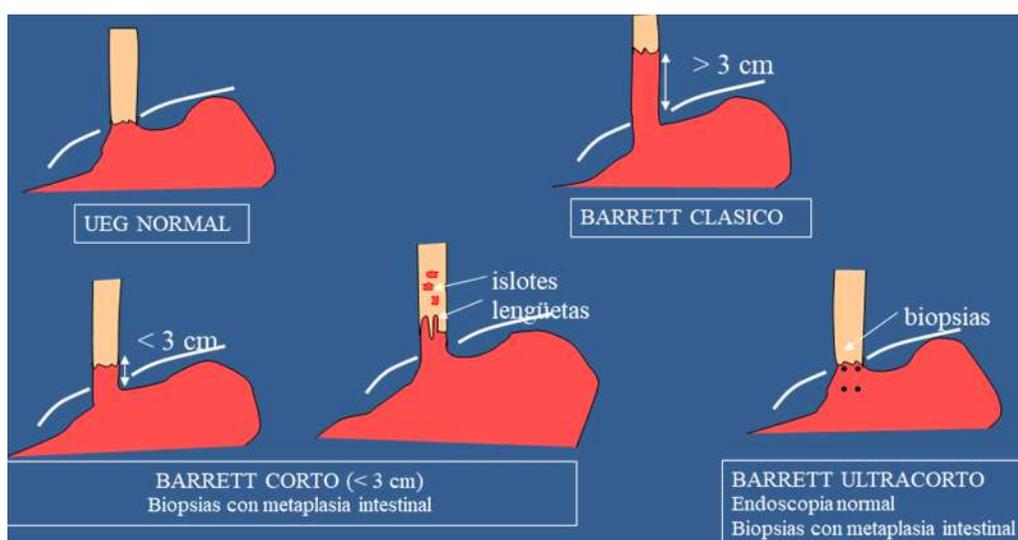


Figura 1. Distintos tipos de metaplasia esofágica: EB clásico, corto y ultracorto. Guía clínica de la AEC. Cirugía esofagogástrica (cap 14). Editorial Arán, 2017.

Las alteraciones histológicas, distintos tipos de metaplasia, pueden a veces coexistir en forma de mosaico, siendo en realidad, diferentes evoluciones del epitelio metaplásico (cardial, fúndico e intestinal) (32).

Para hacer un diagnóstico correcto es necesario conocer bien los tres hitos que definen el área esofagogástrica (33):

- Línea Z. Donde se observa el cambio de epitelios o unión escamo-columnar.
- Unión esofagogástrica. Corresponde desde el punto de vista endoscópico al límite proximal de los pliegues longitudinales gástricos.
- Impronta hiatal. Corresponde a la impresión que generan en el esófago los pilares del diafragma.

1.3. Anatomía Patológica

a) Datos macroscópicos

La mucosa del Barrett tiene una apariencia rojiza que se mezcla de forma imperceptible con la mucosa gástrica cardial, si bien ésta presenta pliegues que la diferencian. El epitelio del EB asciende en sentido proximal como una cubierta circunferencial hasta el epitelio escamoso esofágico. En ocasiones la mucosa patológica asciende por el esófago no en forma circunferencial, sino que también puede hacerlo como lengüetas irregulares o en forma de islotes (12, 16, 24, 33). Figura 2.



Figura 2. Imagen endoscópica de una metaplasia en el esófago distal. Guía clínica de la AEC. Cirugía esofagogástrica (cap 14). Editorial Arán, 2017.

b) Datos microscópicos

En la zona de mucosa metaplásica del esófago se pueden encontrar 3 tipos de epitelio, de forma individualizada o en mosaico (15, 16, 23, 34):

- I- Epitelio de tipo cardial: Que recuerda la mucosa del cardias, aunque atrófica y posee células secretoras con un patrón vellosos rudimentario.
- II- Epitelio de tipo fúndico: Propio del cuerpo del estómago, con células principales parietales y escasas glándulas atróficas.
- III- Epitelio de tipo intestinal o “especializado”: Su presencia es patognomónica del EB, independientemente de la extensión. Está constituido por células columnares y células productoras de moco (“globet cells”) que se tiñen positivamente con el azul alcian, lo que ayuda a identificarlas. Este es el tipo de epitelio que puede degenerar. Figura 3.

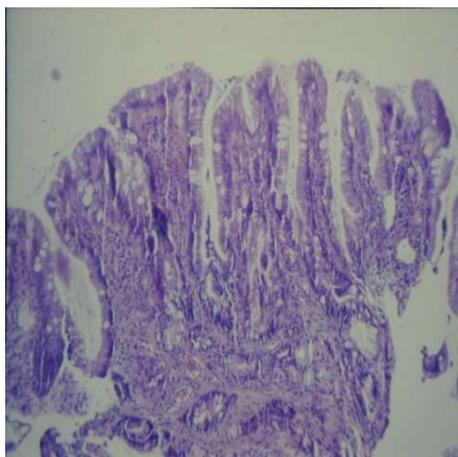


Figura 3. Imagen histológica de una metaplasia intestinal incompleta con las células caliciformes. Guía clínica de la AEC. Cirugía esofagogástrica (cap 14). Editorial Arán, 2017.

1.4. Epidemiología

La incidencia global del EB se desconoce con exactitud, si bien, en la actualidad, la práctica generalizada de las endoscopias digestivas nos permite señalar que no es un hallazgo excepcional, observándose aproximadamente en el 1% de las endoscopias realizadas a pacientes asintomáticos y entre 8-10 % de los pacientes a los que el estudio endoscópico se realizó por presentar síntomas de ERGE (20, 27, 35, 36).

En los últimos años, diversos autores han comunicado un incremento significativo del hallazgo de EB en población normal, lo que convierte a esta patología en un problema real de salud pública. En la población adulta de Occidente, la prevalencia de EB (la gran mayoría de segmento corto) se sitúa entre el 1.2 y el 7.2 % (37).

Debemos destacar que más del 30 % de los pacientes con EB son asintomáticos, constituyendo su diagnóstico un hallazgo inesperado en el curso de una endoscopia digestiva alta realizada por algún otro motivo. También Cameron y cols (10) comunican la existencia de 7 casos de EB sobre una serie de 733 necropsias no seleccionadas, lo que da una prevalencia de 0.95 %. Los autores consideran que por cada caso de EB conocido hay, en la población general, aproximadamente 20 casos no conocidos.

La edad media de diagnóstico es de 50 años, si bien los casos más complicados suelen darse a edades más avanzadas y la proporción entre hombre/mujer es de 4:1; siendo aún mayor, en la mayoría de estudios, la proporción en hombres de casos que han sufrido degeneración maligna. Puede presentarse también esta patología en niños, aunque es excepcional en menores de 5 años (38).

La prevalencia de EB ha aumentado más de 6 veces en los últimos 25 años, y esto no parece justificarse sólo por el aumento del número de endoscopias que se realizan. La mayor prevalencia reportada es la de Gerson y cols (39) con un 25 % de EB en las endoscopias realizadas; quizás puede estar influida porque todos eran hombres de raza blanca y edad mínima de 50 años. Para confirmar el diagnóstico, según los criterios del American College of Gastroenterologist, debe existir siempre biopsia y confirmación histológica, teniendo muy presente que hasta un 50 % de pacientes con EB pueden tener, inicialmente, unas biopsias que no confirman el Barrett, pero que en estudios posteriores pueden aparecer; de ahí la importancia de repetir la endoscopia de forma seriada, especialmente en los pacientes sintomáticos (40).

1.5. Etiopatogenia

a) Teoría Congénita

Hoy día totalmente descartada, se basaba en los estudios embriológicos sobre la formación y el desarrollo del esófago. En la organogénesis, el esófago está tapizado por epitelio columnar ciliado que empieza a ser sustituido por epitelio escamoso a partir de la 17ª semana de desarrollo embrionario. Este proceso se completa poco antes del nacimiento, por lo cual puede no ser extraño, o así le pareció a algunos autores (4, 7, 21), encontrar islotes de tejido columnar en el esófago e incluso han llegado a describirse ectopias de tejido gástrico a nivel del esófago cervical. Estos hallazgos que no guardan relación alguna con el reflujo y hoy día no se consideran EB.

b) Teoría adquirida

Existe acuerdo en que el EB es una condición adquirida relacionada con el reflujo gastroesofágico (RGE) severo y prolongado. En este sentido, varios estudios han puesto de manifiesto que los pacientes con EB tienen mayores tasas de RGE, así como un mayor grado de hipotonía del esfínter esofágico inferior (EEI) y de disfunción peristáltica en el esófago distal, que aquellos pacientes con esofagitis sin EB. Figura 4.

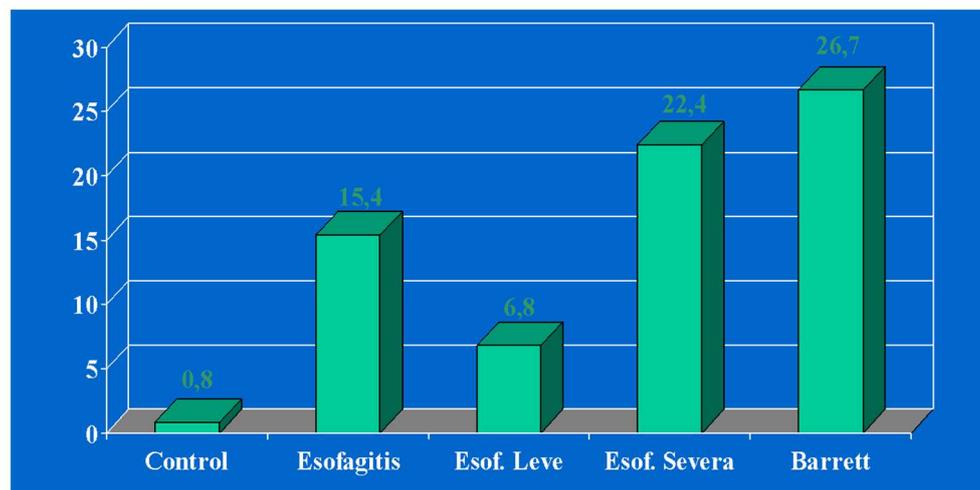


Figura 4. Estudio del reflujo ácido en distintos grupos de la ERGE. Gut 1990;31(9):964-7.

Sin embargo, si separamos los pacientes con esofagitis sin EB en leves y graves, estas diferencias sólo se mantienen con la esofagitis leve; no así con la esofagitis grave (41, 42, 43).

Estos hallazgos ponen de manifiesto que aún no se conoce completamente porqué unos pacientes con ERGE desarrollan EB y otros no, lo que sugiere que debe haber otros factores implicados en la génesis de esta metaplasia (predisposición genética, factores ambientales, quimioterapia previa, etc.) entre los que destaca el papel del reflujo biliopancreático al esófago, puesto claramente de manifiesto en estudios experimentales en animales (44,45). En el hombre, numerosos estudios (59, 75, 76,77) han sugerido que el reflujo duodenogastroesofágico (RDGE) es mayor en los pacientes con EB, sobre todo si asocia complicaciones (úlceras, estenosis o displasia), que en los pacientes con ERGE sin EB. Figura 5.

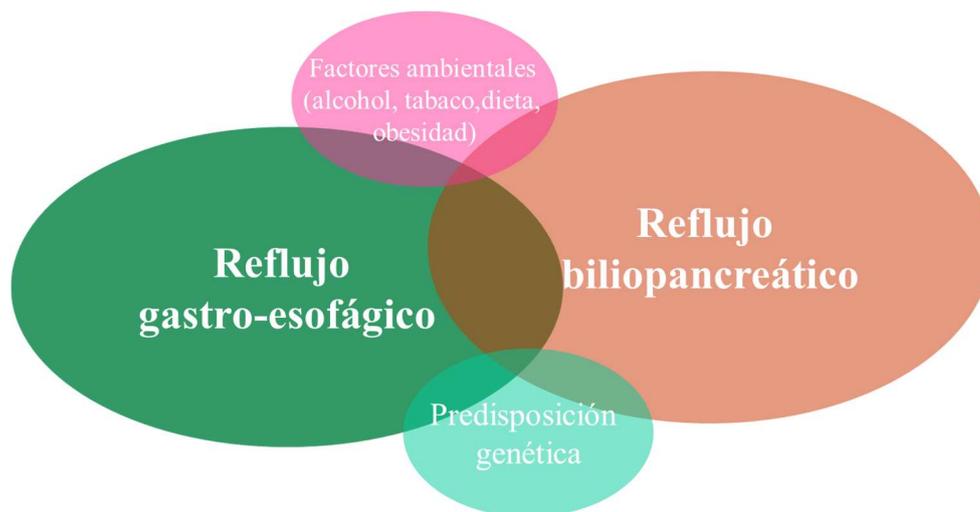


Figura 5. Factores etiológicos que favorecen el desarrollo de EB.

Existen distintas técnicas para medir el reflujo biliopancreático hacia el estómago, pero la mayoría de ellas no pueden determinar si el mismo llega también hasta el esófago. En 1993, Bechi (47) introdujo una nueva técnica (Bilitec2000) que determina la cantidad de bilirrubina refluida al esófago durante 24 horas mediante un espectrofotómetro, ello y la monitorización simultánea del reflujo ácido y duodenal en el esófago han permitido demostrar que la intestinalización y malignización de la mucosa se relaciona con las tasas de reflujo biliopancreático al esófago. Figuras 6, 7, 8. (48,49).

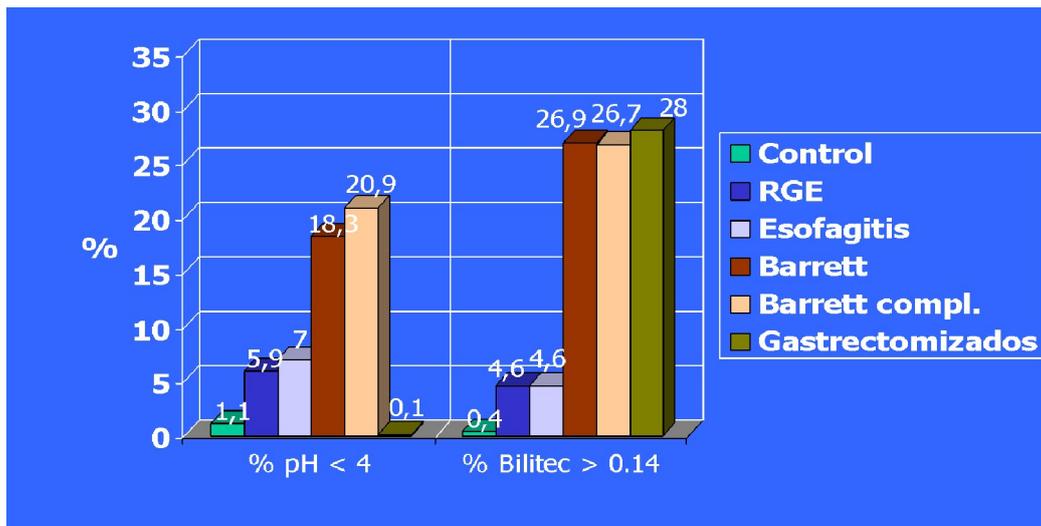


Figura 6. Estudio del reflujo ácido y biliar en distintos grupos de pacientes con ERGE.
Ann Surg 2001;233(1):34-8.

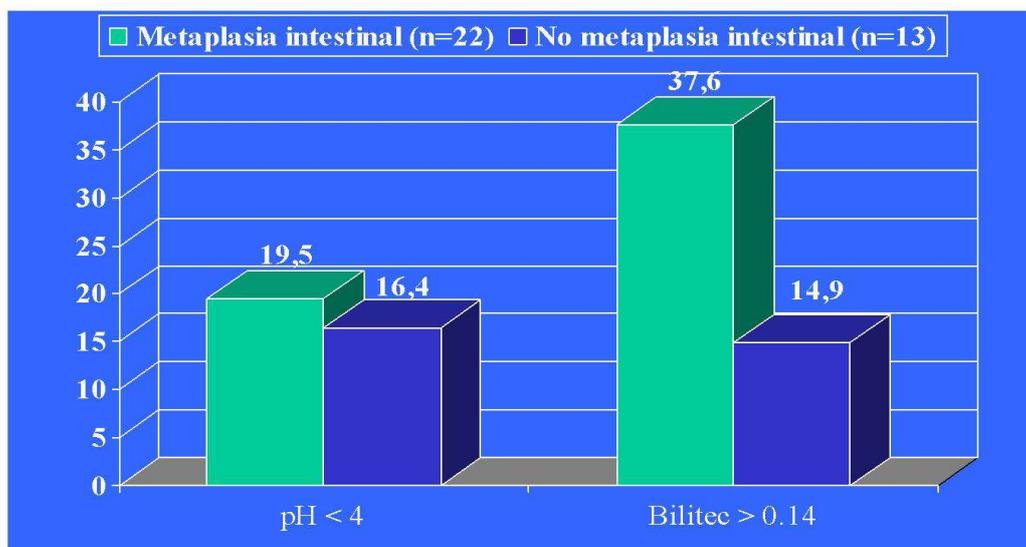


Figura 7. Estudio del reflujo biliar (Bilitec 2000) en pacientes con EB (con/sin MI).
Ann Surg 2001;233(1):34-8.

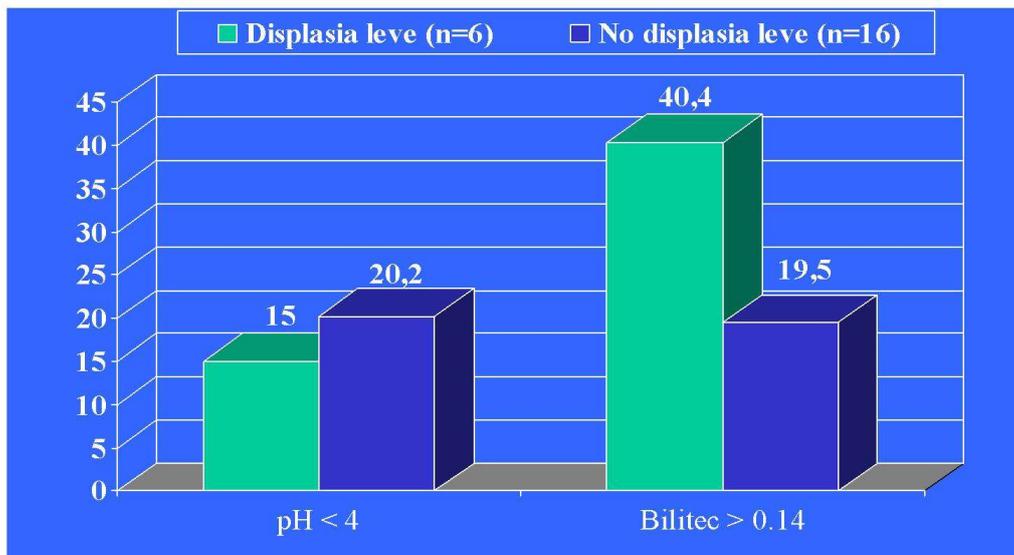


Figura 8. Estudio del reflujo biliar (Bilitec 2000) en pacientes con EB (con/sin DBG).
Ann Surg 2001; 233 (1):34-8.

Con todos estos datos en cuanto al reflujo, podemos hipotética sobre la teoría adquirida de la etiopatogenia del EB, que en condiciones normales del ambiente esofágico (sin reflujo), las células pluripotenciales de la capa basal esofágica se diferenciaran en un epitelio escamoso típico del esófago. En pacientes con un reflujo ácido severo y mantenido, estas células con capacidad de diferenciación en diversos epitelios, lo harán en una metaplasia que puede resistir y defenderse del entorno ácido, como es el epitelio columnar gástrico cardial o fúndico. Pero si se añade al reflujo ácido un contenido biliar, estas células pluripotenciales producirán una metaplasia intestinal, pues es un epitelio resistente al ácido y la bilis. Figura 9.

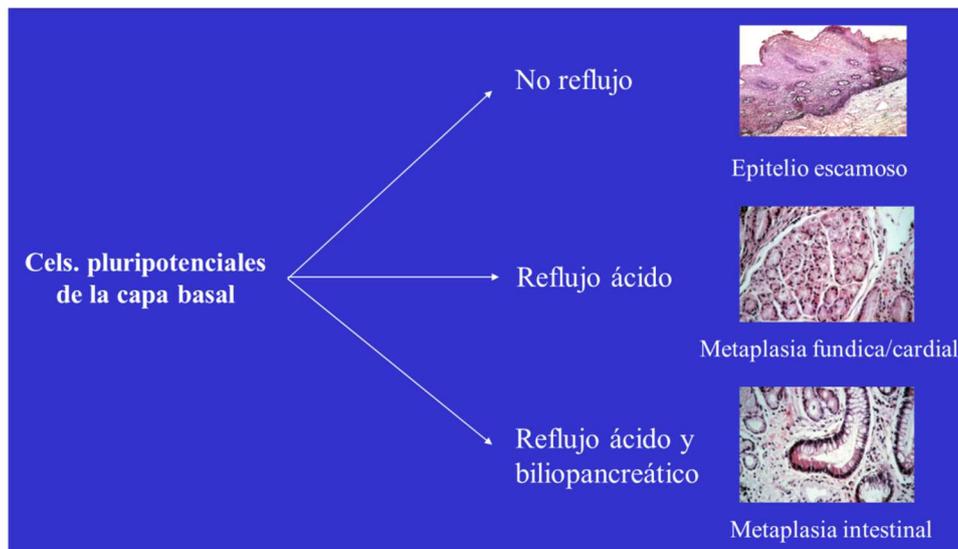


Figura 9. Teoría adquirida del EB.

c) Otros factores etiopatogénicos

Aunque evidentemente, y como hemos señalado con anterioridad, los reflujo ácido y duodenal son el motivo principal en la aparición de EB, parece evidente que deben existir otros factores que determinen que dicha patología se presente en unos pacientes y en otros no, teniendo ambos grupos el mismo tipo de reflujo. Estos factores son:

El consumo excesivo de **alcohol y tabaco** es habitual en pacientes con EB, aunque no está estadísticamente demostrada su posible contribución al desarrollo de esta patología. (17,22)

El **Helicobacter Pylori** se ha aislado en la mucosa esofágica de pacientes con EB, si bien con una incidencia no superior a la de la población normal. Aunque puede favorecer la producción de úlceras, su papel en el EB está aún por determinar. (50,51)

No es infrecuente que aparezca un EB en pacientes sometidos a **Quimioterapia** por diversos tipos de enfermedades malignas, tanto en niños tratados por leucemias como un porcentaje amplio de mujeres tratadas por cáncer de mama. Pero también es cierto que existen series publicadas sin que se presente esta asociación. (52,53)

La **Obesidad** es considerada como un factor de riesgo para padecer ERGE y, a causa de ella, desarrollar un EB. El aumento de la grasa y del perímetro abdominal alteraría las barreras anatómicas antirreflujo a nivel del hiato esofágico diafragmático y favorecería la aparición de una hernia hiatal y el subsiguiente reflujo. (14, 17,51)

El **Síndrome metabólico** asociado a la obesidad, caracterizado por una serie de alteraciones endocrinas, es frecuente observarlo en este tipo de pacientes con EB, especialmente en la llamada obesidad central por alteración de las adipocitoquinas. El tejido adiposo segrega unas citoquinas inflamatorias y también hormonas pro-proliferativas como la leptina y el insulín-like growth factor que pueden promover procesos inflamatorios digestivos. Igualmente, la obesidad se asocia a niveles bajos de adiponectina antiproliferativa. Estas asociaciones son más teorías que hechos totalmente demostrados, por lo que en el futuro se necesitarán estudios que puedan ser más concluyentes. (31, 37, 41)

Algunos **Factores dietéticos** también podrían estar relacionados con la patogénesis del EB, aunque tampoco están plenamente demostrados. Una dieta rica en antioxidantes y determinadas vitaminas podría amortiguar el efecto nocivo del reflujo en pacientes con RGE; así como el consumo moderado de vino por el efecto de los taninos.

Por el contrario, el aporte exógeno de hierro podría tener efecto a favor del desarrollo de EB y tendencia a la malignización del mismo, como se ha demostrado con diversos estudios experimentales en ratas (21,46)

Por último, varios autores señalan una cierta **Predisposición familiar o genética** en la aparición de EB en pacientes con ERGE, por lo que consideran que la historia familiar debe siempre investigarse en estos pacientes (54,55). Según algunos autores, hasta el 7 % de los pacientes con EB tienen una historia familiar positiva, un familiar de primer grado con diagnóstico de EB o ADC sobre EB. Esto es lo que actualmente se denomina como esófago de Barrett familiar. Según diversos estudios publicados, el porcentaje de malignización en estos pacientes es superior al, aproximadamente, 0.5 % de los pacientes con EB no familiar, lo que puede indicar que se trata de una enfermedad más agresiva. Figura 10.

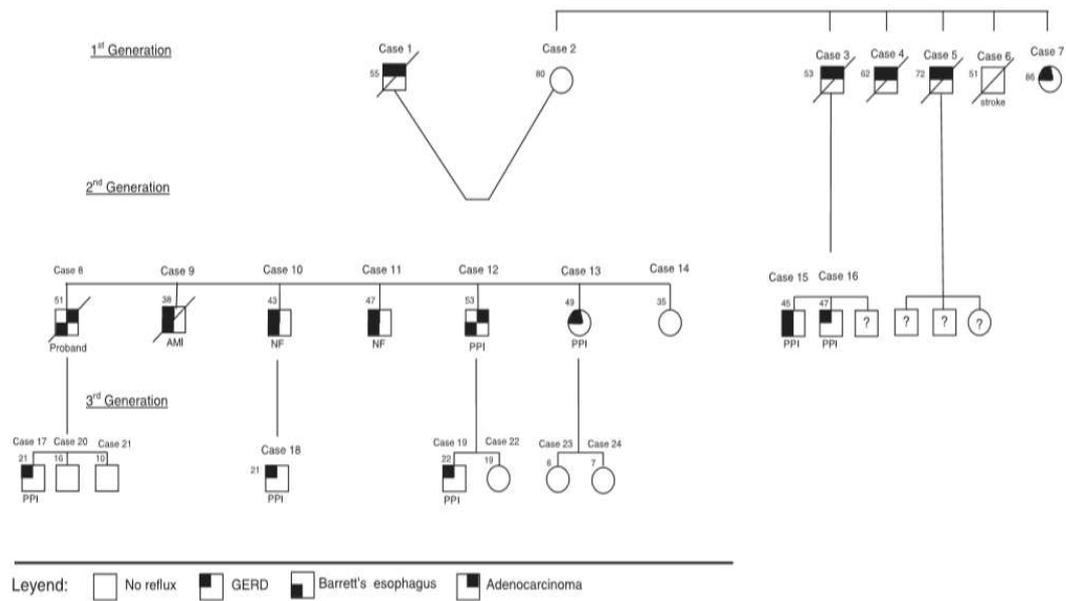


Figura 10. Árbol genealógico de una familia afectada de múltiples casos de EB y ADC esofágico en 3 generaciones.

J Clin Gastroenterol. 2008; 42(7):806-9.

1.6. Manifestaciones clínicas

Algunos pacientes con la enfermedad por RGE y EB pueden permanecer totalmente asintomáticos, siendo su diagnóstico un hallazgo casual. Pero la mayoría de los pacientes refieren sintomatología derivada de la enfermedad por reflujo o sus complicaciones (5, 8, 20,35).

Los síntomas más frecuentes son la **pirosis** y episodios frecuentes de **regurgitaciones** que, especialmente las nocturnas, pueden presentarse de forma muy molesta, despertando al paciente con crisis de tos y sensación de asfixia.

También pueden presentarse otros síntomas más indirectos como **epigastrálgias** y dolor torácico. Si bien la **disfagia** pueden tener orígenes muy diversos (orgánica o funcional) y de gravedad variable, su presencia obligaría a descartar una posible estenosis esofágica.

Son menos frecuentes los síntomas o signos más inespecíficos como la **anemia ferropénica** por pequeñas hemorragias crónicas a nivel esofágico y también **patología respiratoria** como neumonías, asma y bronquitis.

1.7. Diagnóstico

La realización de un **tránsito baritado** evidenciará una hernia de hiato en más del 70 % de los casos y además pueden visualizarse algunas complicaciones del RGE como úlceras y estenosis que también ya harán sospechar la posibilidad de un EB.

Para establecer el diagnóstico de EB es imprescindible la realización de una **esofagoscopia** y la toma de muestras múltiples de la mucosa para su confirmación histológica. La **biopsia** puede ser negativa en los primeros estudios, por lo que es conveniente repetirla de forma seriada a intervalos de varios meses en pacientes en los que persista la sintomatología, hasta detectar la posible metaplasia o displasia.

Por visión directa, la zona mucosa afectada suele ser fácilmente reconocible ya que contrasta su aspecto rojizo con el color rosa pálido del epitelio esofágico normal. Es necesario localizar la unión esófago-gástrica para poder determinar la longitud exacta del EB. En ocasiones puede ser necesario el uso de algún **colorante**, como el azul de toluidina, índigo carmín o ácido acético para teñir la mucosa metaplásica (cromoendoscopia química). Actualmente se recomienda la utilización de técnica endoscópicas de más calidad y resolución para poder estudiar mejor el epitelio metaplásico y localizar, para biopsiar, zonas sospechosas de progresión. Los más utilizados son la endoscopia de alta resolución o magnificación, la endoscopia con NBI (Narrow Band Imaging), la endoscopia con fluorescencia y la endoscopia con microscopía laser.

La existencia de esofagitis aguda no siempre es objetivable por simple visión directa, especialmente en aquellos pacientes que ya están bajo tratamiento médico con IBPs. De cualquier manera, el EB de por sí se considera una complicación inflamatoria crónica. En un 30 % aproximado de casos puede asociarse una estenosis esofágica, que habitualmente se localiza en la unión entre la mucosa esofágica normal y la metaplásica. En un 10 % de casos puede aparecer en la mucosa patológica una úlcera péptica que se conoce como úlcera de Barrett. La incidencia de estenosis péptica y úlcera de Barrett ha disminuido significativamente en los últimos años, debido, en parte, al uso más frecuente de IBPs.

En el segmento metaplásico puede existir tres tipos de epitelio: fúndico, cardial o intestinal, siendo este último el que puede evolucionar a una ADC. La distribución de los mismos es parcheada, por lo que las biopsias deben seguir una determinada pauta y protocolo tomando muestras en los cuatro cuadrantes de la circunferencia cada 2 cm, si se trata de un EB de segmento largo, y a intervalos de 1 cm en los de segmento

corto (protocolo de Seattle). Esta sistemática permitirá detectar cualquier posible displasia existente que nos ponga en alerta.

Actualmente, la clasificación endoscópica del EB sigue el consenso de Praga, que incluye la longitud máxima de la lengüeta (M) y la extensión circunferencial (C). Figura 11.

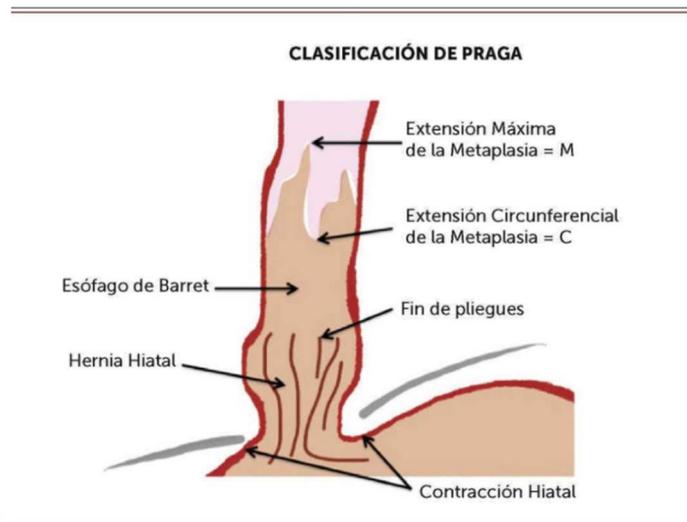


Figura 11. Imagen representativa de la descripción endoscópica del EB según la clasificación de Praga. REV. MED. CLIN. CONDES - 2015; 26(5) 557-564

La **Ecoendoscopia** puede ser de utilidad para el seguimiento de estos pacientes, ya que mostrará un engrosamiento de la pared en la zona patológica, aunque la sensibilidad y especificidad de esta prueba no están del todo demostradas.

Los **estudios funcionales esofágicos** (Manometría y pHmetría) han permitido avanzar en el conocimiento de alguno de los factores que pueden predisponer al desarrollo de EB, así como su posible degeneración. Son pruebas de valoración objetivas muy útiles tanto para el diagnóstico del origen del EB, como para el seguimiento pre y post-tratamiento.

La monitorización continua durante 24 horas del **pH esofágico** ha permitido comprobar que los pacientes con mayores tasas de RGE ácido son los que con más frecuencia desarrollan EB. Igualmente el **Bilitec 2000**, que mide el reflujo duodenal al esófago, ha demostrado que este tipo de reflujo está directamente relacionado con la mayor o menor gravedad de la lesión histológica.

La **manometría** intraluminal esofágica permite estudiar tanto la funcionalidad del Esfinter Esofágico Inferior, como la motilidad del cuerpo esofágico. Ambos parámetros están relacionados con el mayor o menor grado de esofagitis más que con el posible desarrollo de EB.

Otras pruebas diagnósticas como la cromoendoscopia electrónica, pruebas de autofluorescencia, endomicroscopía laser y la endosonografía pueden tener su utilidad en el futuro, pero en la actualidad no son suficientemente conocidas ni estudiadas.

1.8. Tratamiento

El tratamiento del EB está dirigido, no sólo, a suprimir los síntomas de la ERGE, sino también a curar las posibles complicaciones derivadas de dicha enfermedad como las úlceras y estenosis, así como evitar la posible evolución a displasia y degeneración (50).

El tratamiento puede ser médico o quirúrgico.

a) Tratamiento médico

Inicialmente consiste en unas medidas higiénico-dietéticas acompañadas de tratamiento médico (5, 14). Sólo con la pérdida de peso y la elevación de la cabecera de la cama, mejoran el reflujo gastroesofágico y la sintomatología clínica. Además, deben de abstenerse de asumir una posición supina después de las comidas y cenar 2 ó 3 horas antes de acostarse. Igualmente, la eliminación de la dieta de algunos alimentos como chocolate, cafeína, picantes, grasas y bebidas carbonatadas pueden ser de gran ayuda.

A estas medidas se debe asociar la administración de fármacos antisecretores, los inhibidores de la bomba de protones (IBPs) como el omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y, más recientemente el esomeprazol (51, 52). El manejo debe ser similar a todos los pacientes con ERGE, tengan o no EB. La dosis de omeprazol recomendada por lo diversos autores debe ser la mínima posible con la que se consiga mantener al paciente asintomático, aunque ello no sea signo definitivo de que haya desaparecido el reflujo. Habitualmente la dosis más recomendada es de 40 mgr /día, aunque con 20 mgr/ día también pueden obtenerse buenos resultados (54). Existe una gran controversia científica, social y de medios de comunicación sobre los riesgos y efectos secundarios en la toma crónica de IBPs. Muchas de las conclusiones se basan en estudios epidemiológicos no refrendados por una mayor evidencia científica.

Los pacientes con estenosis leve o corta se someterán también a sesiones de dilataciones endoscópicas bajo sedación (53, 55)

Algunos autores (62,63) sugieren que la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos podrían proteger a pacientes con EB evitando el desarrollo de cáncer, ya que estos inhiben la ciclooxigenasa 2 (COX 2) que pudiera estar relacionada con

efectos antiproliferativos y proapoptóticos celulares, por lo que podrían dar una protección adicional junto con las estatinas.

b) Tratamiento quirúrgico

La funduplicatura de Nissen (Figura 12, A) es la técnica de elección en la casi totalidad de pacientes con ERGE. Se ha demostrado que esta técnica aumenta el tono basal del EEI, así como su longitud infradiafragmática, disminuye el número de relajaciones transitorias del EEI y acelera el vaciamiento gástrico, factores todos ellos implicados en la génesis de la ERGE. (64,65)

Desde que Rudolf Nissen comunicó su técnica en 1959, se han acumulado las evidencias, tanto clínicas como experimentales, de que la funduplicatura de 360° constituye el procedimiento quirúrgico de elección en el tratamiento de la ERGE por las siguientes razones:

- a) es fácil de ejecutar técnicamente y reproducible por la mayoría de cirujanos.
- b) su eficacia curativa a corto, medio y largo plazo, tanto desde el punto de vista clínico como endoscópico y pH métrico, no ha sido alcanzada por ningún otro procedimiento. Aunque existe una tasa de recidiva clínica de la ERGE inferior al 10% a los 10 años de seguimiento.
- c) es una técnica segura, con mortalidad prácticamente nula y con morbilidad escasa y transitoria. Actualmente el abordaje más utilizado es la vía laparoscópica.

Aunque sin alcanzar los niveles de eficacia de la funduplicatura de Nissen, también se han comunicado buenos resultados con otras técnicas que conviene conocer porque pueden estar indicadas en algunos pacientes (Figura 12 B, C, D):

1. Funduplicaturas parciales. Puede ser posterior, de 270° (Toupet) o anterior, de 180° (Dor)
2. Intervención de Collis. Es una gastroplastia de alargamiento esofágico a expensas de la curvatura menor gástrica diseñada para los casos excepcionales en los que un esófago corto secundario a la esofagitis no puede restituirse a la cavidad abdominal.

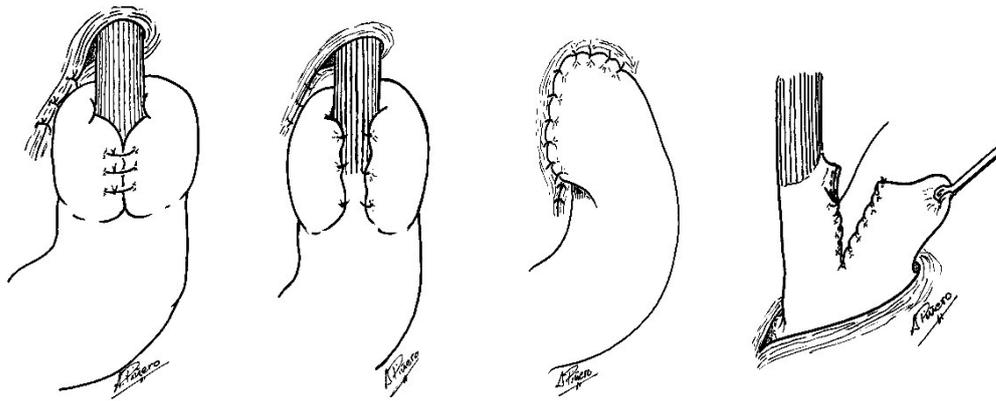


Figura 12. Técnicas quirúrgicas antirreflujo. A) Nissen, B) Toupet, C) Dor, D) Collis. Guía clínica de la AEC. Cirugía esofagogástrica (cap 13). Editorial Arán, 2017.

c) Tratamiento endoscópico

Ninguna de las dos opciones terapéuticas descritas anteriormente, los IBPs o la cirugía antirreflujo, consiguen hacer regresar o eliminar completamente el epitelio metaplásico, por lo que el riesgo de malignización persiste a pesar de cualquier tratamiento. Por tanto, la única vía para suprimir el riesgo es eliminar el Barrett. Durante años se han propuesto diversos métodos endoscópicos para erradicar el epitelio metaplásico de EB, laser, electrocoagulación multipolar, coagulación con argón plasma y terapia fotodinámica. A pesar de los iniciales resultados prometedores, todas estas opciones fueron abandonadas por la aparición de complicaciones como hemorragia, estenosis y perforación.

Recientemente, la utilización de la radiofrecuencia (RF) endoscópica ha supuesto una alternativa eficaz y segura (Figura 13). El objetivo es la erradicación mediante calor por RF del epitelio metaplásico y la sustitución por epitelio escamoso esofágico. Desde su introducción en 2006, la RF ha sido ampliamente utilizada en todo el mundo, informando los numerosos trabajos publicados una erradicación del EB en el 95 % de los pacientes. Las indicaciones actuales aceptadas para la utilización de la RF en el EB, son la presencia de DBG o DAG, pero no en el Barrett sin displasia.



Figura 13. Ablación de mucosa gástrica con radiofrecuencia.
Halo 360° y HALO 90°.

d) Tratamiento de la displasia de alto grado

Ante el diagnóstico displasia de alto grado, debe repetirse inmediatamente la endoscopia, y las biopsias deben ser confirmadas por dos patólogos expertos. Si se confirma el diagnóstico de DAG, la actitud terapéutica es ha cambiado en los últimos años. Las guías actuales aconsejan, si existe una lesión esofágica visible, la mucosectomía endoscópica (Figura 14) y la ablación con RF del resto del segmento de EB.

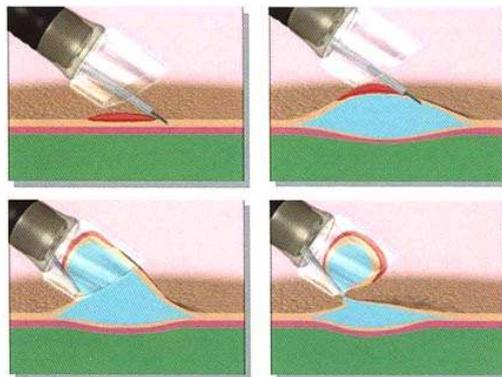


Figura 14. Imagen de la mucosectomía endoscópica de una lesión esofágica.

En cambio, en algunas ocasiones la esofagectomía quirúrgica podría estar indicada:

- lesión no visible endoscópicamente
- lesión multifocal
- informe histológico con ADC submucoso T1b
- bordes infiltrados tras la mucosectomía
- paciente joven o con poco riesgo quirúrgico
- equipo quirúrgico experto

1.9. Evolución del Esófago de Barrett

En ocasiones, el EB puede acabar en una malignización esofágica a través de la secuencia evolutiva (66, 67, 68) (Figura 15.)

Metaplasia intestinal – Displasia de bajo grado – Displasia de alto grado – Adenocarcinoma

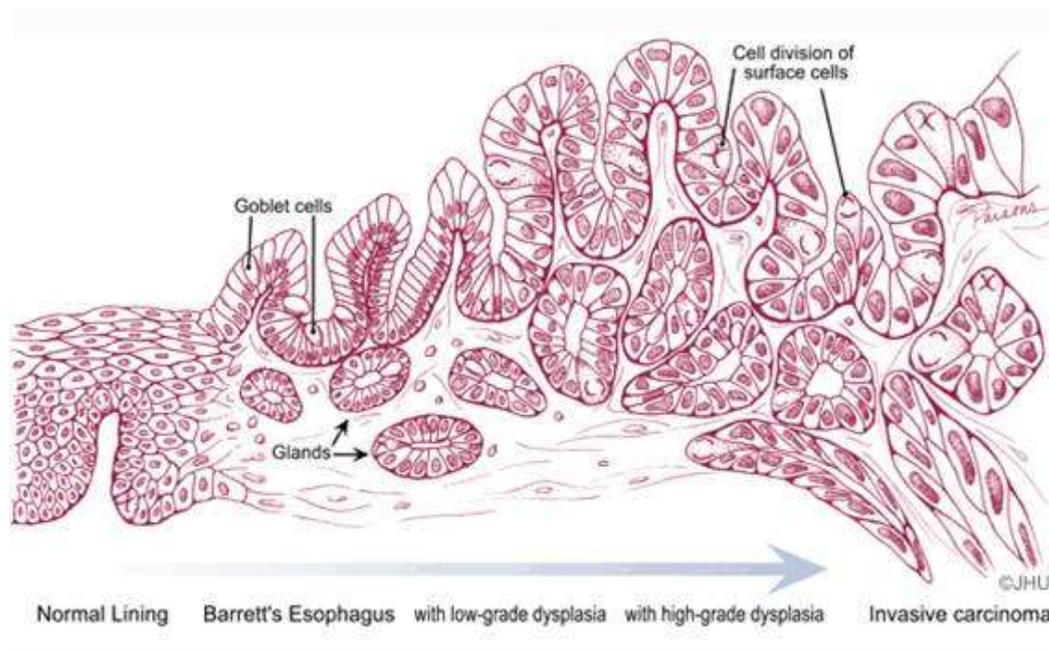


Figura 15. Imagen de la evolución maligna del EB. Johns Hopkins University.

a) Definición de Displasia

Histológicamente, la displasia se clasifica en 4 estadios, ya pre-establecidos desde 1983 (14):

Negativo para displasia. La arquitectura mucosa está dentro de límites normales.

Indefinido para displasia. Pueden observarse cambios inflamatorios con zonas erosionadas o pequeñas ulceraciones, sin hiperchromatismo.

Displasia de bajo grado. Se observa una basofilia celular intensa con núcleos grandes, redondeados e hiperchromáticos. (Figura 16).

Displasia de alto grado. Aparecen defectos nucleares, pseudoestratificación y presencia de anomalías estructurales. (Figura 16).

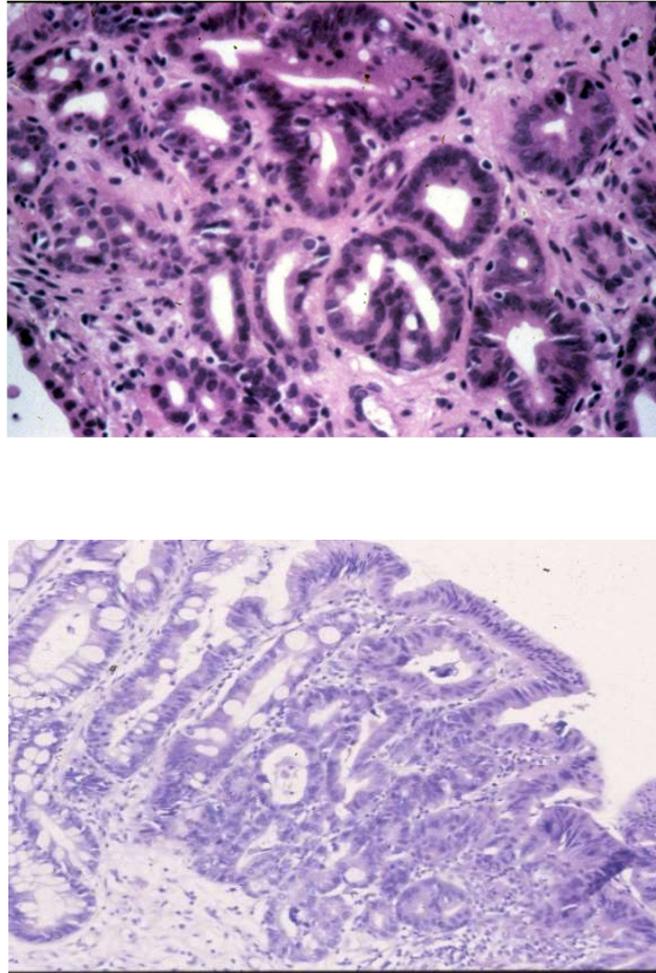


Figura 16. Imagen histológica de una displasia de bajo grado y alto grado en el EB.

b) Variabilidad inter- intraobservador

A pesar de estos criterios histológicos en el diagnóstico de la displasia, la realidad es que existe una gran variabilidad inter e intraobservador en la confirmación de la misma.

Es decir, ante una misma biopsia, no todos los patólogos estarán de acuerdo en diagnosticar la presencia de una DBG o DAG. Incluso el mismo patólogo puede alterar su diagnóstico de displasia en la misma muestra revisada con posterioridad. Esta dificultad en la valoración de la displasia también se ve alterada por el error de muestreo.

A pesar de realizar una correcta toma múltiple de biopsias, solo estaremos estudiando un pequeño porcentaje de toda la superficie del EB, por lo que puede ocurrir que exista una zona displásica que no se haya biopsiado.

A este respecto, en 2005, Montgomery et al (69) publicaron un estudio en el que 125 muestras de biopsias de EB fueron evaluadas dos veces por 12 patólogos. Con el diagnóstico de DAG, hubo acuerdo común en la mayoría de los evaluadores (k 0.65), pero con la DBG, la variabilidad diagnóstica fue alta (k 0.32).

c) Riesgo de malignización

En la literatura mundial existe una gran discrepancia en la incidencia de malignización del epitelio metaplásico. Algunos autores comunican una progresión neoplásica del 0.1 % pacientes/año, pero otros autores presentan porcentajes muy superiores de hasta el 1 % pacientes/año. Cuando el paciente presenta un EB con DBG, el riesgo de malignización aumenta de forma considerable, hasta un 1-5 % de pacientes/año.

Esta importante variación viene dada porque, probablemente, no estamos comparando pacientes iguales. Sabemos que no todos los pacientes con EB tienen el mismo riesgo de malignización, así, existen determinadas características epidemiológicas (edad, sexo, IMC, EB familiar, raza), clínicas (reflujo ácido y biliar), endoscópicas (longitud, modularidad) e histológicas (displasia, marcadores de proliferación, apoptosis) que aumentan de forma importante el riesgo de malignización del EB. (70, 71, 72, 73, 74).

JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO

II. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO

2.2. Hipótesis

En pacientes diagnosticados de EB, el riesgo de malignización o progresión a un ADC es diferente según las características de cada paciente y cada enfermedad, por lo que el tratamiento y seguimiento deben ajustarse al diferente riesgo que presente.

2.3. Justificación y análisis de objetivos

El cáncer de esófago es la tercera neoplasia más frecuente dentro del tubo digestivo, tras el cáncer de colon-recto y el cáncer de estómago. En la mayoría de casos suele diagnosticarse con la enfermedad ya muy avanzada, por lo que es una neoplasia con mal pronóstico y baja supervivencia a largo plazo. La incidencia del ADC de esófago ha aumentado de forma muy importante en los últimos 20 años.

El principal factor predisponente para padecer un ADC esofágico en la ERGE y el EB, no en vano para algunos autores, todos los ADC de esófago serían una progresión de la metaplasia intestinal del EB, según la secuencia DBG-DAG-ADC.

Por tanto, el EB puede ser considerado, hoy en día, como un problema de salud pública tanto por el alto índice de personas afectadas, diagnosticadas o no, como por el porcentaje en que esta patología puede degenerar hacia una enfermedad neoplásica, por lo que es actualmente uno de los mayores focos de investigación médica en el campo de la gastroenterología.

A pesar de esta relación EB-ADC, y del riesgo innegable de la progresión de la metaplasia, solo aproximadamente 1 de cada 200 pacientes (0.5 %) diagnosticados de EB malignizaran cada año.

Habitualmente, el paciente que ha sido diagnosticado de un EB cree tener una enfermedad de alto potencial maligno, unas veces inducido por consultas en internet y otras por estar mal informado, incluso por los propios profesionales de la medicina. De cualquier manera, este riesgo de malignización no es igual en todos los pacientes, sino que varía en una gran proporción dependiendo de las características del paciente (edad, sexo, genes) y de la enfermedad (DBG, longitud, reflujo, etc.). Por ello, entendemos que es de gran interés médico y socio-sanitario conocer, de la manera más objetiva posible, no sólo los factores que puedan favorecer el desarrollo de la enfermedad en sí, sino sobre todo aquellos otros que puedan estar relacionados, más o menos directamente, con su posible degeneración. Creemos que el profesional médico debería informar a cada paciente basándose en las características clínicas y personales de forma individualizada.

Conociendo los factores de riesgo más importantes en la degeneración del EB, podríamos determinar, ya incluso en la primera consulta, la mayor o menor probabilidad de sufrir una progresión de la enfermedad. Con ello se podrían también evitar multiplicidad de revisiones endoscópicas, que acarrear molestias para los

pacientes y coste para la sanidad, en aquellos que se consideren de bajo riesgo y, por el contrario, un seguimiento más estricto en pacientes de riesgo alto a fin de conseguir lo más precozmente posible el diagnóstico de su patología maligna e indicar, también de forma precoz, el tratamiento más oportuno en cada caso.

Para ello vamos a analizar, aplicando criterios estadísticos, los distintos parámetros estudiados en estos pacientes, tanto clínicos como analíticos y epidemiológicos, así como los obtenidos en las distintas pruebas realizadas a los mismos, de tipo radiológico, endoscópicas y funcionales, con los siguientes objetivos:

1. Determinar, según el estudio estadístico, que factores y características de los pacientes con EB suponen un mayor riesgo de malignización.
2. Basándonos en estos factores, establecer grupos de riesgo de malignización, que nos permitan determinar la vigilancia y el tratamiento más eficaz.
 - Riesgo bajo
 - Riesgo intermedio
 - Riesgo alto

PACIENTES Y MÉTODO

III. PACIENTES Y MÉTODO

3.1. Pacientes

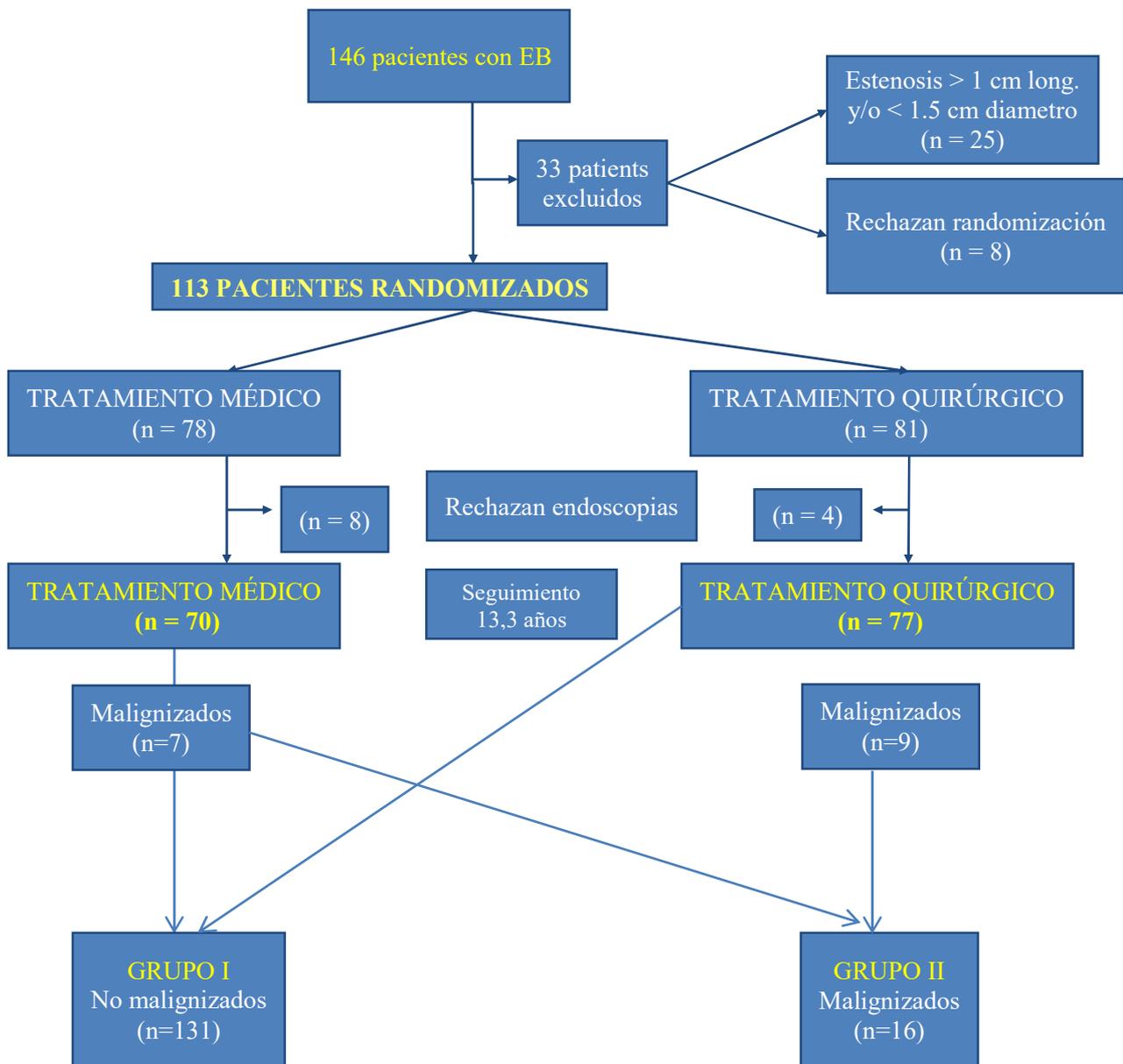
Durante un periodo de 30 años se ha realizado en la Unidad de Cirugía Esofágica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA), un estudio prospectivo y randomizado con el objetivo de comparar la eficacia entre el tratamiento médico y quirúrgico para prevenir la malignización en el EB. El proyecto fue aprobado por el Comité Ético del HCUVA, con el consentimiento informado de todos los pacientes.

Hasta 1997, la condición para participar en el estudio fue la presencia de epitelio columnar de más de 3 cm de longitud a nivel del cardias, confirmado histológicamente mediante la presencia de metaplasia intestinal, cardial o fúndica. Desde 1997 en adelante, también se incluyeron pacientes con segmentos metaplásicos más cortos (menos de 3 cm) y en los que el estudio histológico confirmó la presencia de metaplasia intestinal (EB corto). Fueron excluidos del estudio 25 pacientes por presentar estenosis de más de 1 cm de longitud y/o menos de 1.3 cm de diámetro, pacientes que rechazaron los controles endoscópicos (n=12) y aquellos que rechazaron la randomización (n=8).

Este estudio randomizado finalizó en 2015 debido a las dificultades en la randomización de los pacientes a tratamiento médico o quirúrgico.

En la actualidad el estudio está constituido de 147 pacientes con una mediana de edad de 45 años (10-79), de los que 107 (73 %) eran hombres. El seguimiento medio es de 13,3 años (2-33). Se consideró el tiempo de seguimiento desde el diagnóstico del EB hasta su última revisión o cuando el paciente malignizó (n=16), falleció por otras causas no relacionadas con el EB (n=12) o voluntariamente no continuó con sus revisiones en el hospital (n=9). Con respecto al tratamiento, se realizó una funduplicatura de Nissen a 77 pacientes, mientras que el resto (n=70) recibieron un tratamiento conservador con IBPs (omeprazol 40 mg/día).

Durante este periodo, 16 pacientes han progresado a un ADC esofágico precoz (10.8 %), lo que supone un índice de malignización de 0.8 pacientes/año.



Para esta tesis doctoral hemos separado dos grupos:

1. Grupo de EB no malignizado: 131 pacientes. Mediana de edad 43 años (10-79). 96 hombres (73 %).
2. Grupo de pacientes con EB malignizado: 16 pacientes. Mediana de edad 51 años (21-74). 15 hombres (94 %).

3.2. Método

A todos los pacientes se les realizó anualmente una entrevista clínica presencial y una endoscopia digestiva alta con toma múltiple de biopsias, o antes del año si reaparecieron los síntomas. En caso de existir displasia de bajo grado, la endoscopia y tomas de biopsias se repitieron a los 6 meses; hasta obtener dos endoscopias consecutivas con biopsias sin displasia, antes de pasar al protocolo anual. A los pacientes intervenidos quirúrgicamente se les realizó, al año de la cirugía y luego cada 5 años, una manometría y pHmetría esofágica. Solo a un subgrupo (n=30, 43 %) de pacientes con tratamiento médico, las pruebas funcionales esofágicas se repitieron sin interrumpir la medicación de IBPs, para estudiar la eficacia del tratamiento médico. El estudio del reflujo biliar con el Bilitec 2000, al ser una prueba más reciente, no se pudo realizar a todos los pacientes (n=72, 49 %).

3.2.1 Estudio clínico

Todos los pacientes fueron estudiados en la consulta de cirugía esofágica del HCUVA antes del tratamiento y posteriormente con revisiones anuales. Tanto la entrevista clínica inicial, como las realizadas durante el seguimiento, fueron realizadas por el mismo equipo médico, profesionales con experiencia en la patología esofágica. En dichas entrevistas se interrogó y se valoró tanto la existencia de síntomas clínicos de reflujo como secundarios a la cirugía.

En la valoración antes del tratamiento, el síntoma principal en la mayoría de los pacientes fue la pirosis (n=131, 89 %), seguido de la regurgitación (n= 102, 70 %), disfagia funcional (n=56, 38 %) y síntomas extraesofágicos faríngeos o respiratorios (n= 41, 28 %). Por el contrario, 8 pacientes (5 %) estaban completamente asintomáticos, realizándose el diagnóstico de EB en una endoscopia rutinaria por otros motivos sin relación con la ERGE. El tiempo de evolución de los síntomas fue muy variable, desde pacientes con clínica de RGE reciente (meses) hasta otros que presentaban una historia larga de la enfermedad (más de 20 años), con un tiempo medio de evolución de 13.7 años (0.3-50).

Tras el tratamiento (médico y quirúrgico), los resultados se clasificaron como:

- * *Excelente*; cuando el paciente se encuentra asintomático (n=108, 73.5 %).
- * *Bueno*; el paciente presenta mínimos síntomas de ERGE que no precisan tratamiento médico o incremento del mismo si ya lo tomaban (n=27, 18.5 %).
- * *Regular*; persisten síntomas que requieren tratamiento médico o un incremento del mismo (n=11, 7.3 %).
- * *Malo*; el paciente no mejora e incluso empeora (n=1, 0.7 %).

3.2.2 Estudio endoscópico e histológico

La endoscopia digestiva fue realizada en todos los casos por los mismos dos endoscopistas para valorar la existencia o no de procesos inflamatorios y realizar toma de biopsias según los protocolos internacionales. Para determinar la distancia y longitud de las lesiones se tomaron como referencias la arcada dentaria, la unión escamo columnar y el cardias. Macroscópicamente, la mucosa aterciopelada y asalmonada del EB destaca sobre el epitelio escamoso pálido del esófago normal. La toma de biopsias se realizó de forma ordenada y sistematizada facilita la identificación de lengüetas metaplásicas y zonas de posible displasia. Así, según el protocolo de Seattle, se recomienda la toma de biopsias en los cuatro cuadrantes de la circunferencia cada 2 cms si la longitud del segmento metaplásico es superior a 3 cms, y a intervalos de 1 cm. en los segmentos más cortos, incluyendo siempre muestras del epitelio escamoso situado inmediatamente por encima de la línea Z.

El mismo patólogo valoró una media de 14.1 tomas de biopsias por paciente (4-28), tanto antes de iniciar el tratamiento médico o quirúrgico como después de los mismos; lo que ha supuesto un total de 2.073 biopsias. La clasificación de la displasia se realizó según los criterios de Rydell et al. (75)

En función de los resultados histológicos las biopsias se agruparon, globalmente, en:

- Metaplasia gástrica, 126
- Metaplasia intestinal, 1.799
- Displasia de bajo grado, 131
- Displasia de alto grado, 16

3.2.3 Estudio de biomarcadores

Al ser estos unos estudios de más reciente inclusión, solo hemos podido realizarlo a 92 pacientes (62,6 %), 39 de los sometidos a tratamiento médico (56 %) y 53 (69 %) a tratamiento quirúrgico antirreflujo.

Para el análisis de biomarcadores se emplearon anticuerpos **anti-Ki-67** (Master Diagnostica, Granada, España) y **anti-p53** (Envision, Dako, Carpinteria, Ca, USA) aplicados a secciones de 4 μm obtenidas de muestras fijadas en formol y conservadas en bloques de parafina según método estándar. La apoptosis fue determinada mediante el método del **TUNEL**. Tanto la expresión del Ki-67 y p-53, como el índice de apoptosis 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. Las muestras fueron analizadas por dos investigadores independientes y siendo los casos anónimos para ellos. La positividad para todos los marcadores fue identificada por la tinción marrón de los núcleos celulares (Figura 17-1, 2,3). Basándonos en estudios previos, (65) establecimos una leve, moderada o alta expresión del marcador cuando era del 10 %, 20 % o mayor del 30 % sobre el total de células, respectivamente.

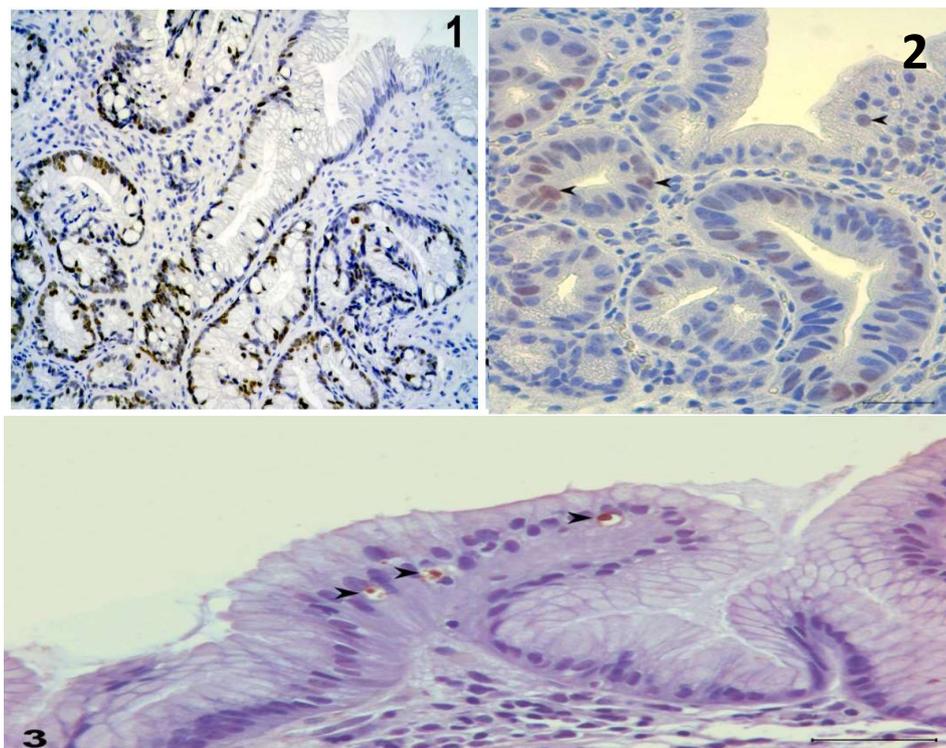


Figura 17. Tinción inmunohistoquímica positiva para Ki-67 (1), p53 (2) y apoptosis (3).

3.2.4 Estudios funcionales esofágicos

a) pHmetría esofágica ambulatoria de 24 horas

A todos los pacientes se les realizó una pHmetría esofágica ambulatoria de 24 horas con un pHmetro portátil (ZepHr, Diversatek Healthcare, Milwaukee, Wi, USA) (Figura 18). El procedimiento fue similar al descrito originalmente por Johnson y DeMeester. El paciente debe estar en dieta absoluta durante 12 horas y en ausencia de medicación antirreflujo o procinética durante, al menos 7 días.

El catéter con el electrodo de medición (Figura 18) se pasa por uno de los orificios nasales y se coloca 5 cm por encima del borde superior del EEI, previamente medido mediante manometría esofágica. Durante las 24 horas del estudio, el paciente puede, y debe, hacer una rutina de vida lo más normal posible, con actividad física y dieta lo más similar posible a lo habitual. Al paciente se le facilita un diario donde debe recoger los horarios de las comidas, periodos de descanso tumbado (noche o siesta), así como episodios de síntomas esofágicos típicos de reflujo. Al día siguiente se retira la sonda, y el pHmetro portátil se conecta al ordenador, que mediante un programa informático (Zvu advanced GI diagnostic software, Diversatek Healthcare, Milwaukee, Wi, USA) descarga y analiza los datos (Figura 19).



Figura 18. pHmetro, sonda de pHmetría.

Se consideró la existencia de un episodio de reflujo ácido cuando el pH esofágico era menor de 4. Las parámetros analizadas fueron el número total de episodios de reflujo, el número de episodios de más de 5 minutos, la duración del episodio más prolongado, el tiempo total (en minutos) de reflujo ácido durante las 24 horas y el porcentaje total del mismo. Todos estos valores se estudiaron globalmente, así como separados según los periodos de comidas, postprandial, supino, de pie, y correlación del reflujo con la

aparición de síntomas reflejados en el diario. Por último, se analiza el score de DeMeester que combina todos los parámetros estudiados dando un valor único final que marca el límite de la normalidad (score 14.7) (Figura 20).

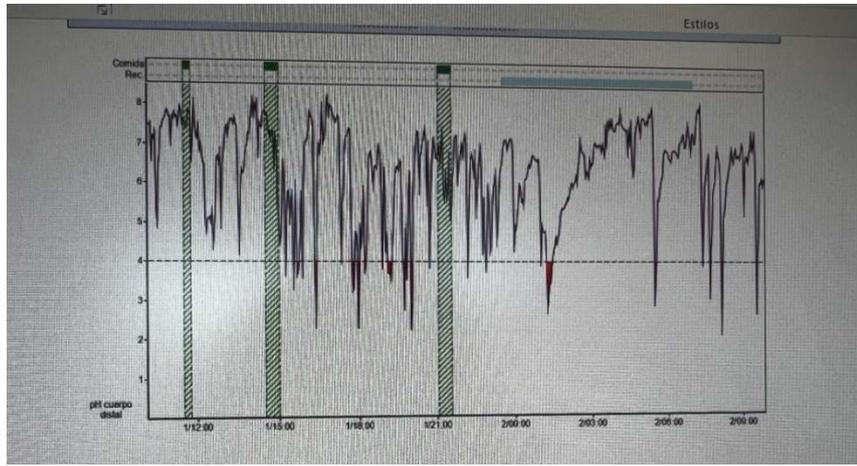
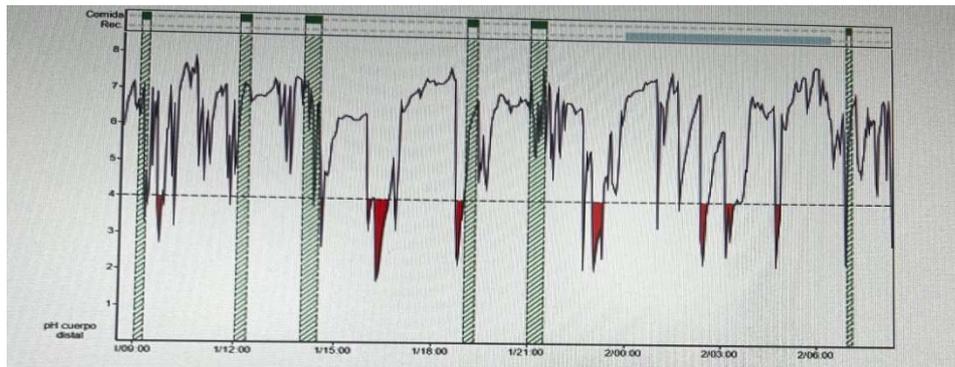


Figura 19. Registro de pHmetría normal con todos los parámetros estudiados.



Resultados de episodios de reflujo (pH)						
Exposición a ácidos						
pH cuerpo distal: Prox EEI+5						
	En Pie	En Pie Normal	Tumbado	Tumbado Normal	Total	Total Normal
N.º de episodios ácidos	61		22		83	
Tiempo de exposición	130,1 min		55,8 min		185,9 min	
% de tiempo de exposición (conv.)	14,1 %	< 6,3 %	14,3 %	< 1,2 %	14,2 %	< 4,2 %
Tiempo medio depuración ácidos	2,1 min		2,5 min		2,2 min	
Episodio más prolongado	25,0 min		21,3 min		25,0 min	
Análisis de la puntuación combinada de reflujo ácido						
ADVERTENCIA: Las puntuaciones del paciente no son válidas para los tiempos de los análisis inferiores a 20 horas.						
	Valor del paciente	Puntuación del paciente de DeMeester	Normal de DeMeester			
% del tiempo reflujo en pie	14,1 %	6,0	< 8,4			
% del tiempo reflujo tumbado	14,3 %	14,7	< 3,5			
% del tiempo total de reflujo	14,2 %	10,3	< 4,5			
Episodios durante 5 min	9,9	8,7	< 3,5			
Episodio más prolongado	25,0 min	3,3	< 19,8			
Total de episodios	91,2	6,7	< 46,9			
Combinada de DeMeester		Puntuación	Normal			
		49,7	< 14,7			
NOTA: Los valores de puntuación combinada del paciente...						

Figura 20. Registro y resultados de pHmetría con un RGE patológico con un % total de pH esofágico < 4 del 14.2% y score de DeMeester de 49.7.

b) Manometría esofágica estacionaria

La manometría se realizó, hasta 1993, usando una sonda con 3 microtraductores (Gaeltec Ltd. Microtransducers Pressure, Dunvegan, Scotland, UK) localizados en la porción distal y separados 5 cm unos de otros con distribución radial de 120°. Desde 1993 en adelante se utilizó una sonda de polivinilo con 4 orificios separados 5 cm y orientados radialmente 90°, que presentaban un diámetro interno de 0.8 mm.

Los catéteres de medición fueron conectados a unos traductores externos colocados al nivel del tórax. Las presiones fueron preamplificadas y grabadas mediante un polígrafo de 4 canales (Synectics Medical, Stockholm, Sweden) (Figura 21). Se realizó una perfusión continua a bajo volumen (0.5 mL/min por cada canal) mediante una bomba neumohidráulica de perfusión (JS Biomedicals Inc., Ventura, CA, USA).

De forma resumida, el método de estudio consiste en, tras mínimo un periodo de 8 horas de ayuno y una semana sin medicación que altere la motilidad esofágica, se coloca al paciente en decúbito supino y se le introduce el catéter nasalmente hasta el estómago. Posteriormente, bajo control de la respiración y de la deglución, se realiza la retirada de la sonda hasta el esófago con medición cada medio centímetro, con el objetivo de valorar el EEI en los cuatro canales de estudio (longitud total, longitud abdominal y presión basal).

A continuación se introduce el orificio más distal al principio del EEI, estando los 3 orificios más proximales en el cuerpo esofágico. En esta posición, el paciente procede a realizar degluciones secas para valorar la capacidad de relajación del esfínter en toda su longitud cada medio centímetro. Posteriormente se extrae el último orificio de medición al cuerpo esofágico, por lo que todos los canales se localizaran en la longitud del mismo (esófago distal, medio y proximal).

Se procede a administrar al paciente 5 ml de agua para que realice tragos seriados, mínimo 10 degluciones con agua, para valorar la motilidad del cuerpo esofágico (amplitud y velocidad de las ondas, progresión de las mismas, si son peristálticas o simultaneas, etc).

Para finalizar se procede a la retirada del catéter para estudiar el EES (presión y longitud). Así como la capacidad de relajación del esfínter y su coordinación o sinergia con la contracción faríngea.

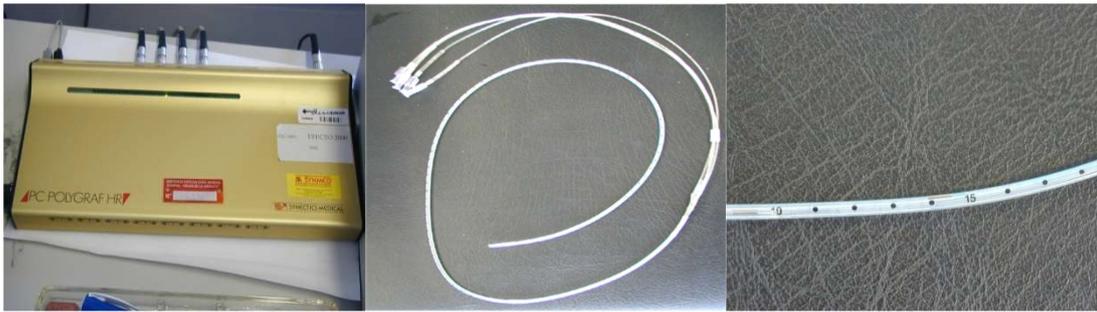


Figura 21. Polígrafo, sonda de manometría con 4 catéteres y detalle.

Los parámetros estudiados y los valores de normalidad de los mismos fueron los siguientes (Figura 22):

- * Esfínter esofágico inferior
 - Presión basal: 10-30 mmHg
 - Longitud total: 2.5-5 cm
 - Longitud abdominal: mayor de 1 cm
 - Relajación: mayor de 85 %

- * Cuerpo esofágico
 - Presión basal: menor de 0 mmHg
 - Amplitud de las ondas: 30-180 mmHg
 - Velocidad de las ondas: 2.5-5 segundos
 - Porcentaje de ondas terciarias o simultáneas: menor del 10 %
 - Porcentaje de ondas espontáneas: menor del 10 %
 - Porcentaje de degluciones sin respuesta: menor del 10 %

- * Esfínter esofágico superior y faringe
 - Longitud total: 4.1-5.1 cm
 - Presión basal: 40-87 mmHg
 - Porcentaje de relajación: mayor de 90 %
 - Coeficiente de sinergia faringo-esfinteriana: superior a 0.9
 - Presión media faríngea: 46-56 mmHg

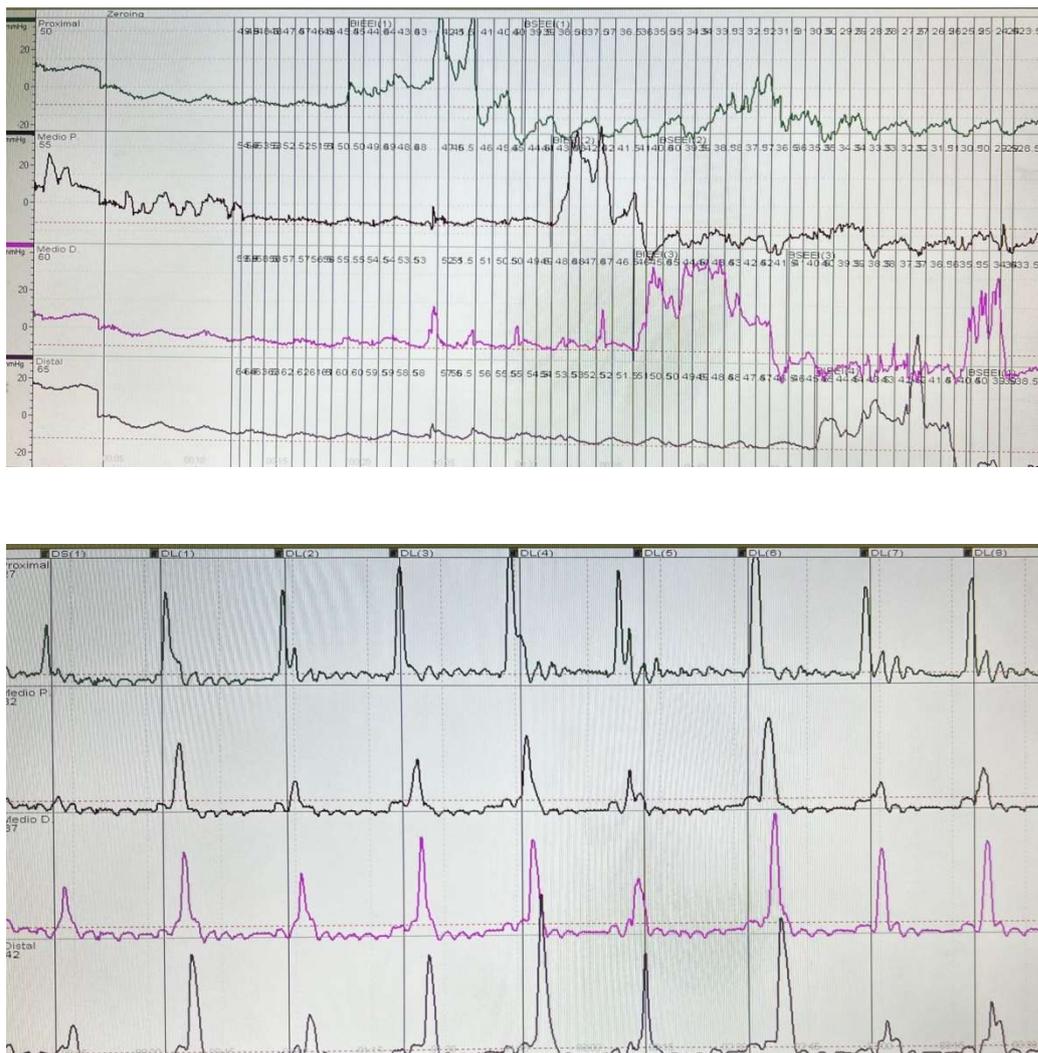


Figura 22. Registro de manometría. EEI y cuerpo esofágico.

c) Bilitec 2000

El estudio del reflujo duodenogastroesofágico (RDGE) se realizó con el Bilitec 2000 (Synectics, Stockholm, Sweden), un espectrofotómetro portátil de fibra óptica que cuantifica las características ópticas de la bilirrubina para detectar el RDGE (Figura 23). El estudio se realizó con una sonda de fibra óptica de 140 cm de longitud y 3 mm de diámetro. En la parte distal tiene un cabezal de 9.5 mm de longitud y 5 mm de diámetro con un orificio de 2 mm. En este orificio se disponen dos diodos que emiten luz a diferentes longitudes de onda: 470 nm (valor de la bilirrubina) y 565 nm (valor de referencia). El espectrofotómetro realiza mediciones cada 8 segundos, hallando la media de dos mediciones, por lo que se realizan 5.400 análisis en 24 horas.

Se considera que la medición es positiva (existe presencia de bilirrubina en el esófago) cuando la absorción es mayor o igual a 0.14. El cabezal de la onda se coloca en el esófago distal (5 cm por encima del EEI) junto a otro electrodo de pHmetría, para realizar una monitorización conjunta del reflujo ácido y biliar de forma ambulatoria durante 24 horas.

El paciente debe realizar tres comidas al día, evitando cualquier comida o medicación que por sus características colorimétricas pueda alterar los resultados de la prueba. Tras finalizar el estudio, el aparato se conecta al ordenador para extraer y analizar los resultados mediante el software Esophogram (Gastrosoft, Irving, TX).

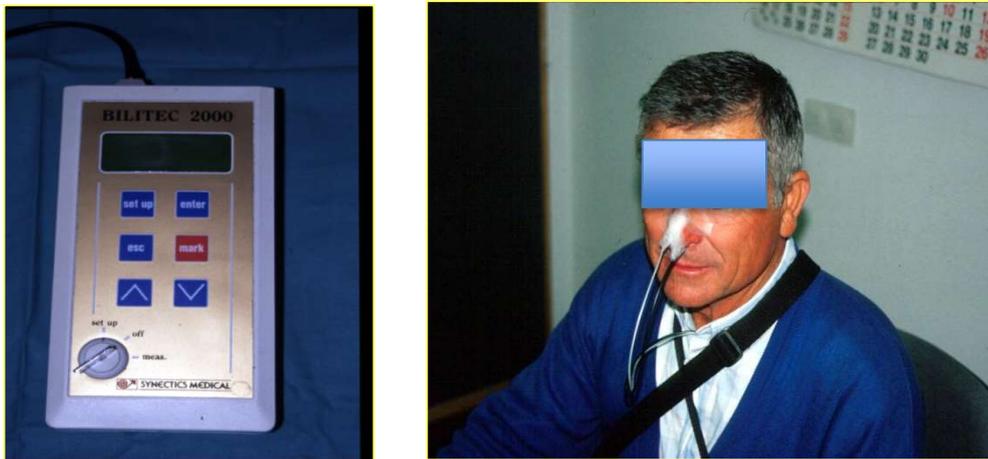


Figura 23. Bilitec 2000, paciente con sondas.

3.2.5 Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico se realizó en 77 pacientes (52 %), por el mismo equipo quirúrgico. Consistió en una funduplicatura de Nissen corta (1.5-3 cm) sobre un tutor de 48-50 Fr, realizado mediante laparotomía media supraumbilical (61) o abordaje laparoscópico mediante 5 trócares (16). Los vasos gástricos breves se seccionaron si existía alguna dificultad para movilizar el fundus gástrico, lo que ocurrió en 19 casos (25 %). Para prevenir el deslizamiento de la funduplicatura hacia el tórax, el manguito se fijó al diafragma con el primer punto de la funduplicatura y, en todos los casos, se redujo el tamaño del hiato cerrando los pilares del diafragma por la parte posterior del esófago con 2 puntos de material no reabsorbible (Figura 24).

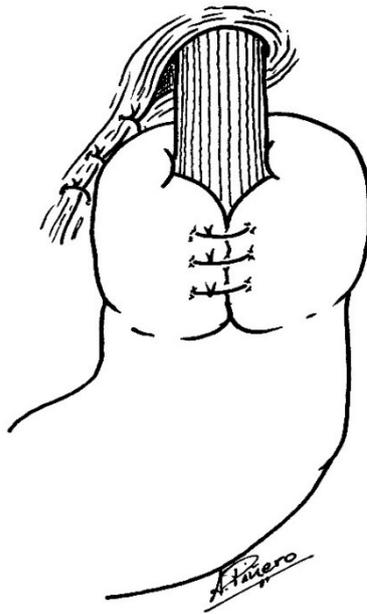


Figura 24. Dibujo de una funduplicatura de Nissen.

3.2.6 Tratamiento médico

Desde el inicio del estudio, 70 pacientes fueron randomizados a tratamiento médico con IBPs (omeprazol 40 mg/día, esomeprazol 40 mg/día) desde 1992 hasta la actualidad y antagonistas H2 (ranitidina 300 mg/día) con anterioridad a esa fecha.

3.2.7 Método estadístico

a) Método estadístico

Se realizó un estudio estadístico uni y multivariante para detectar que factores suponen un mayor riesgo de malignización. Analizamos factores epidemiológicos (edad, sexo, antecedentes familiares de EB o ADC esofágico), clínicos (tiempo de evolución de los síntomas de ERGE), endoscópicos (longitud del epitelio metaplásico), histológicos (DBG, Ki67, p53, apoptosis), funcionales (presión del EEI, reflujo ácido y biliar) y terapéuticos (tipo de tratamiento y recidiva del reflujo).

Las variables cuantitativas se expresan en medias, desviaciones típicas y rango, utilizando test estadístico de t de Student para comparar los grupos.

Las variables cualitativas se expresan en frecuencias y porcentajes y los grupos se comparan con el test de la chi-cuadrado. También se realizó un estudio estadístico de regresión logística multivariante y un análisis de riesgo mediante la odds ratio. Las variables numéricas se separaron en dos grupos según un valor de nivel de corte basado en estudios de curvas ROC.

b) Curvas ROC

Determinar el punto de corte de una variable continua puede ser complicado porque cada uno de ellos tiene una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN diferente. Por lo tanto ¿qué punto de corte conlleva el mejor sensibilidad, especificidad, VPP y VPN? No existe el mejor punto de corte porque no se pueden maximizar todos los parámetros a la vez. Conforme la sensibilidad crece la especificidad decrece, conforme el valor predictivo positivo crece el valor predictivo negativo decrece.

Las características de una prueba en diferentes puntos de corte también se pueden mostrar gráficamente utilizando una curva característica operativa del receptor (ROC).

La curva se construye dibujando un gráfico en el que la sensibilidad irá en el eje Y y (1-especificidad) en el eje X. Los valores que están cerca de la esquina superior izquierda tienen alta sensibilidad y especificidad.

En el caso de que haya que elegir un único punto de corte, en nuestro caso es mejor hacerlo basado en criterios clínicos además de en resultados de falso positivo y falso negativo. Cuando es importante no perder un diagnóstico necesitamos test con una alta sensibilidad, por otro lado, antes de someter a pacientes a intervenciones peligrosas o dolorosas, necesita pruebas que sean altamente específicas.

c) Regresión logística

Estudiamos la relación de las variables independientes con la malignización mediante el análisis de regresión logística calculando sus odds ratio y los IC 95% y los p-valores.

Los métodos de regresión se han convertido en un componente importante de cualquier análisis de datos, relacionando la descripción de la relación entre una variable de respuesta y una o más variables explicativas.

Cuando la variable respuesta es discreta o como en nuestro caso toma sólo dos valores (malignización sí o no) el modelo de regresión logística se ha convertido en el método más adecuado para analizar esta situación.

La distribución de este tipo de variable aleatoria (distribución de Bernoulli) viene marcada por un único parámetro que es la probabilidad de que el suceso (en nuestro caso malignización), ocurra.

Las variables explicativas en un Modelo de Regresión Logística modifican la probabilidad de que se produzca el evento que estamos estudiando.

El objetivo de hacer un modelo de regresión logística es encontrar el mejor ajuste entre las variables resultado (malignización) y las independientes.

En la investigación médica se utiliza el término “riesgo” para referirse a los odds, por lo que el riesgo de una patología es igual a prevalencia/ (1-prevalencia) o lo que es lo mismo número de eventos entre número de no eventos, todo ello en tanto por uno.

Usaremos las odds ratio (OR) como medidas del efecto para cuantificar el riesgo de que ocurra un evento (malignización en nuestro caso), en presencia de factores de riesgo.

Los OR pueden variar entre 0 e infinito y se interpretan de la siguiente manera.

Si $OR=1$ no hay relación entre las variables estudiadas.

Si $OR>1$ la variable que estamos estudiando es un factor de riesgo y el evento (en nuestro caso malignización) es más probable que ocurra en personas con dicho factor.

Si $OR<1$ la variable que estamos estudiando es un factor protector y el evento (malignización) es menos probable que ocurra en personas con dicho factor.

En nuestro caso estamos estudiando la probabilidad de sufrir la enfermedad y queremos estudiar cómo influyen distintas variables en ese hecho.

Como no tenemos la población, sino una muestra, las estimaciones de las OR deben ir acompañadas de un Intervalo de Confianza al 95% (IC95%) y un p-valor que contraste la hipótesis nula de no relación (OR=1). Consideramos estadísticamente significativo p-valor < 0,05.

d) Regresión logística múltiple

Después de realizar un análisis de regresión logística univariante, diseñamos un modelo de regresión logística multivariable para buscar el mejor modelo que describiera la relación entre la malignización y el conjunto de variables que habían resultado significativas en el análisis anterior o tienen una especial relevancia clínica.

El que una variable resulte significativa en el análisis individual, no exime que resulte sin efecto en el análisis múltiple. Comprobamos también que no hubiera casos de colinealidad entre las variables incluidas para no incluir en el modelo dos variables explicativas que muy correlacionadas, con la consecuente distorsión de las estimaciones. Al igual que en el análisis univariante, obtuvimos las OR, los IC 95% y los valores p.

Todos los resultados se consideraron significativos para un nivel alfa < 0,05. Los análisis se llevaron a cabo con el programa IBM SPSS Statistics v21 (SPSS Inc., Chicago, IL).

RESULTADOS

IV. RESULTADOS

4.1. Estudio univariante

a) Edad

Los pacientes malignizados eran mayores ($52,0 \pm 16,2$ años) que los no malignizados ($44,4 \pm 17,1$ años), pero esta diferencia no fue significativa ($p < 0,096$). Respecto al análisis de Regresión Logística, la variable Edad no fue estadísticamente significativa ($p = 0,085$). Gráfico 1.

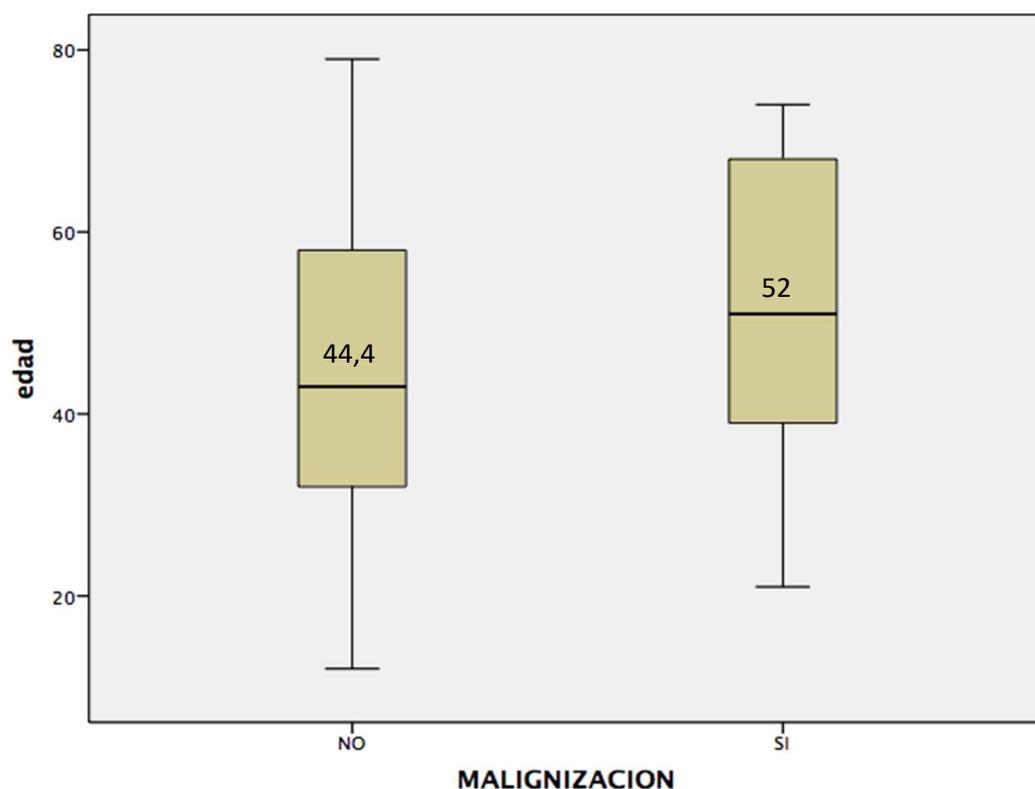


Gráfico 1

Basándonos en curvas ROC, establecimos un punto de corte de 65 años (0.61 de sensibilidad y 0.59 de especificidad), para estudiar la relación de la edad con el riesgo de malignización. Gráfico 2.

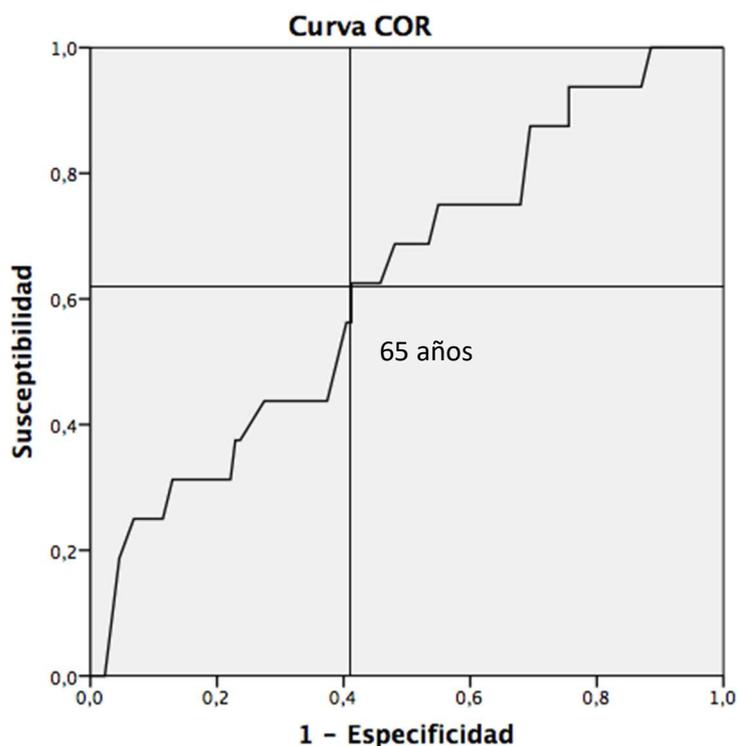


Gráfico 2

En el subgrupo de menores de 65 años, se produjeron 11 casos de degeneración maligna sobre un total de 125 pacientes (8.8 %). Por el contrario, de los 22 pacientes mayores de 65 años, se dieron 5 casos de malignización (22.7 %), con diferencias estadísticas mínimamente significativas ($p=0.04$, $OR=3,048$, $IC=0,943- 9,856$). Es decir, la edad sí influye puesto que los pacientes de 65 o más años tienen más riesgo que los de menos de 65 años. Gráfico 3.

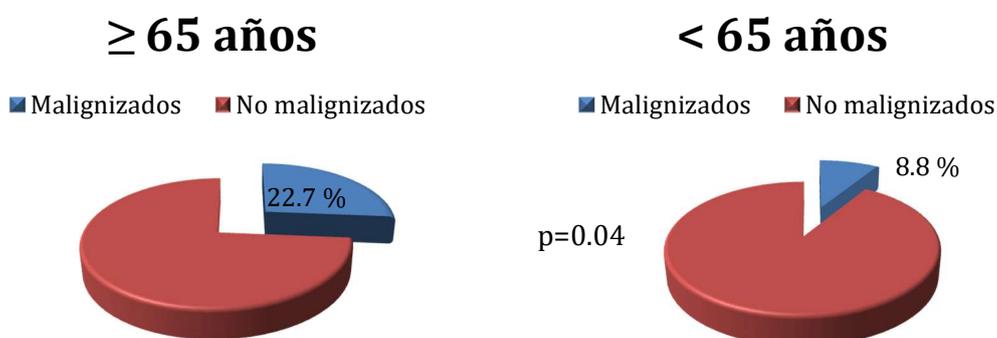


Gráfico 3

b) Sexo

Aunque 15 de los 16 pacientes malignizados eran hombres (93.8 %), también eran mayoría los varones en los pacientes que no progresaron a neoplasia (96 de 111, 86.5%). Estadísticamente pudimos apreciar diferencias significativas ($p=0.045$) con respecto al sexo, pues progresaron 15 de los 111 hombres del estudio (13.5 %) y solo una mujer de 36 (2.8 %). Gráfico 4.

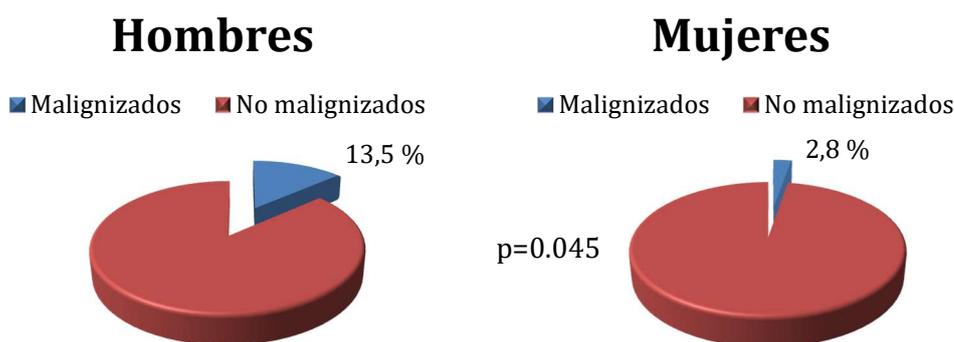


Gráfico 4.

Asimismo, al realizar el análisis de Regresión Logística para la variable Sexo, se apreció que esta es significativa ($p=0.043$, OR= 0,18, IC=0.23-0.9), por tanto las mujeres tienen menos riesgo de malignizar que los hombres (OR menor de 1).

c) Esófago de Barrett familiar

De los 6 pacientes con antecedentes de EB familiar, malignizaron 4 de ellos (66.6 %), mientras que solo progresaron 12 de los 141 pacientes sin EB familiar (8.5 %), por lo que esta variable alcanzó clara significación estadística ($p=0.0001$). Gráfico 5.

Los pacientes con EB que tengan antecedentes familiares de Barrett y/o ADC esofágico, tienen más probabilidad de malignizar que si no existen dichos antecedentes (OR 27.5, 95% CI 3.563-129.742). $p=0.001$

EB familiar

EB esporádico

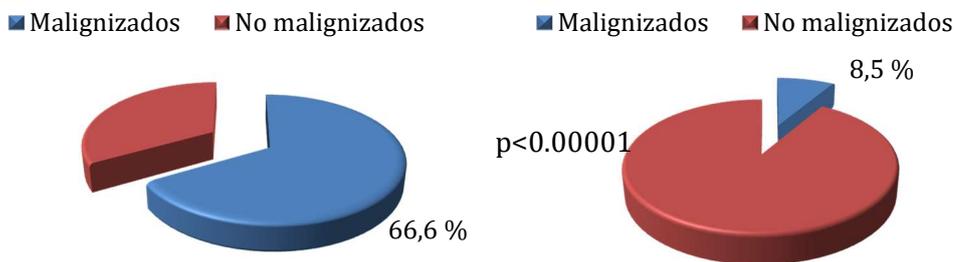


Gráfico 5.

El modelo de regresión es capaz de predecir en el 90.5% de las veces la posibilidad de malignización del paciente al tener un EB familiar.

d) Tiempo de evolución síntomas ERGE

No encontramos diferencias significativas al analizar el tiempo transcurrido, en número de años, desde que los pacientes sufrían los síntomas característicos de la ERGE (pirosis y regurgitaciones principalmente). La media de años transcurridos en pacientes malignizados fue de 14 ($\pm 15,2$), y 14,1 años ($\pm 10,9$) en los pacientes no malignizados ($p=0,975$). Gráfico 6.

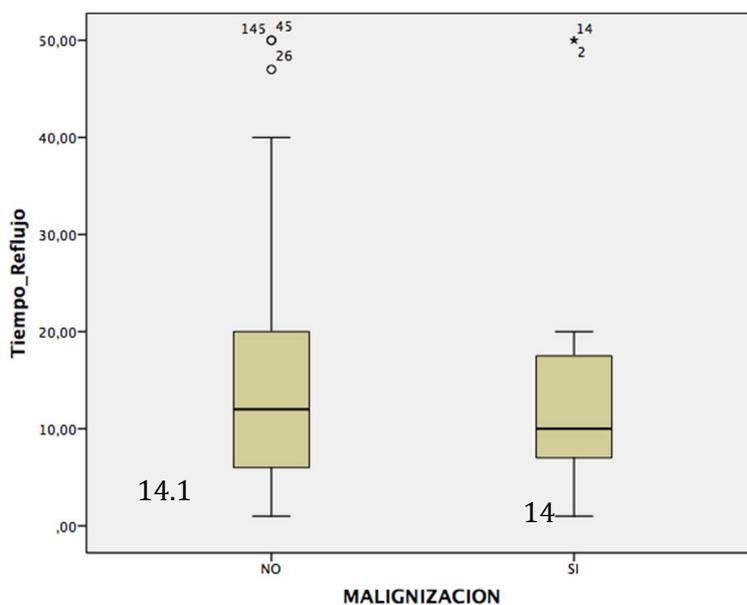


Gráfico 6

Haciendo un nivel de corte de 10 años de evolución de la sintomatología basado en una curva ROC (0.60 sensibilidad y 0.38 de especificidad), sigue sin haber diferencias significativas en ambos grupos de más o menos 10 años (10 % vs 11 %, p=0.105). Gráficos 7,8

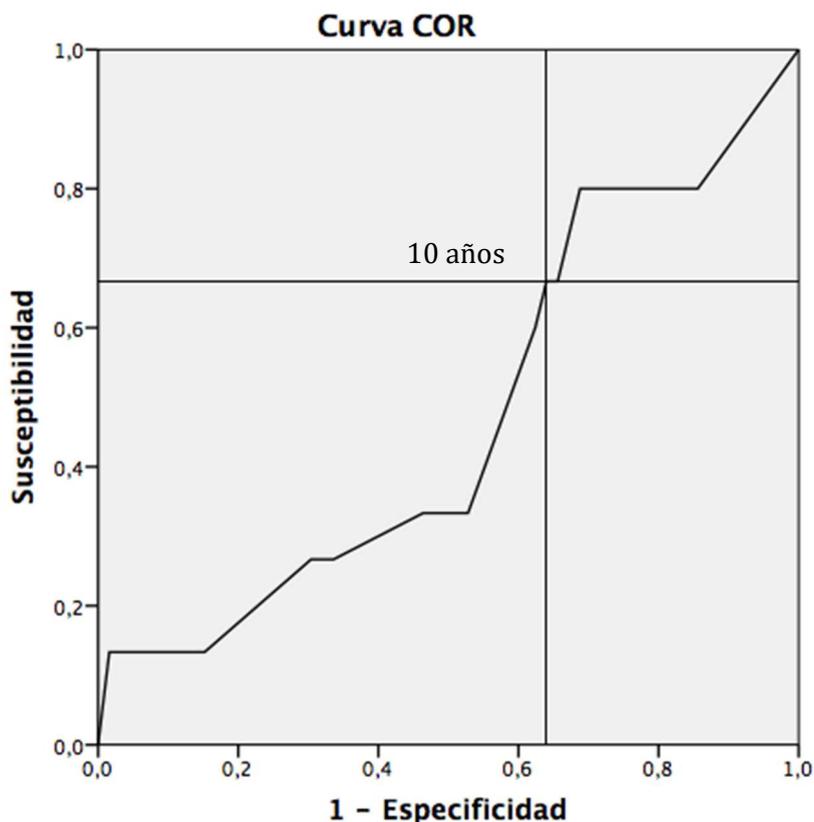


Gráfico 7

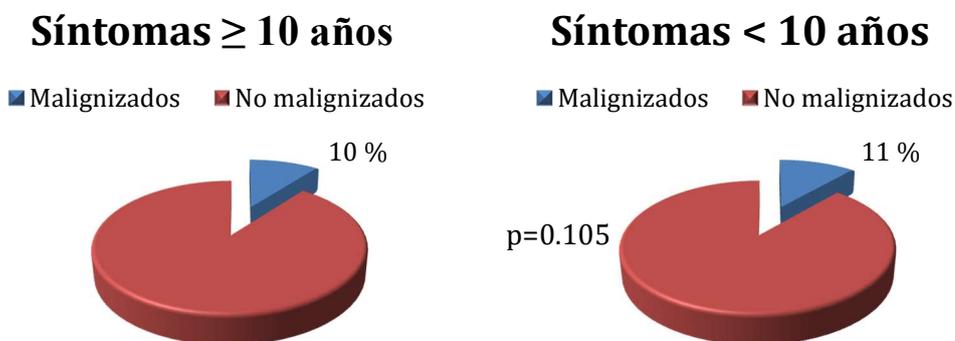


Gráfico 8

Aunque sin valor estadístico, cabe destacar que 1 paciente de los que malignizaron y 5 de los que no, se encontraban totalmente asintomáticos en el momento del diagnóstico de EB, por lo que su tiempo evolución se ha considerado como 0 años.

Por último, el estudio de regresión logística tampoco mostró que la variable tiempo de evolución se asociara de manera significativa ($p=0.755$).

	NO MALIGNIZADOS N=131	MALIGNIZADOS N=16	p UV	p RL univarian te	OR
EDAD (años)	44,9 ± 17,17	52,06 ± 16,20	p < 0,096	p=0.085	ns
					3,048
<65 (n=125)	114 (91,2%)	11 (8,8%)	p < 0.04	ns	
≥65 (n=22)	17 (77,3%)	5 (22,7%)			
SEXO					0,18
H (n=111)	96 (86%)	15 (13,5%)	p<0,045	ns	
M (n=36)	35 (97,2%)	1 (2,8%)			
EB FAMILIAR				ns	21,5
Sí (n=6)	2 (33,3%)	4 (66,6%)	p < 0,00001		
No (n=141)	129 (91,5%)	12 (8,5%)			
TIEMPO DE SÍNTOMAS (años)	14,1 ± 10,92	14 ± 15,2	p < 0,975	p<0.755	ns

Tabla 1. Datos demográficos y clínicos. UV (estudio univariante). RL (regresión logística).

e) Longitud del EB

Los segmentos metaplásicos de los pacientes con evolución neoplásica eran más largos (7.2 ± 3.2 cm) que los de los pacientes que no malignizaron (4.7 ± 2.8 cm), con una leve tendencia pero sin alcanzar la significación estadística ($p < 0.095$). Gráfico 9.

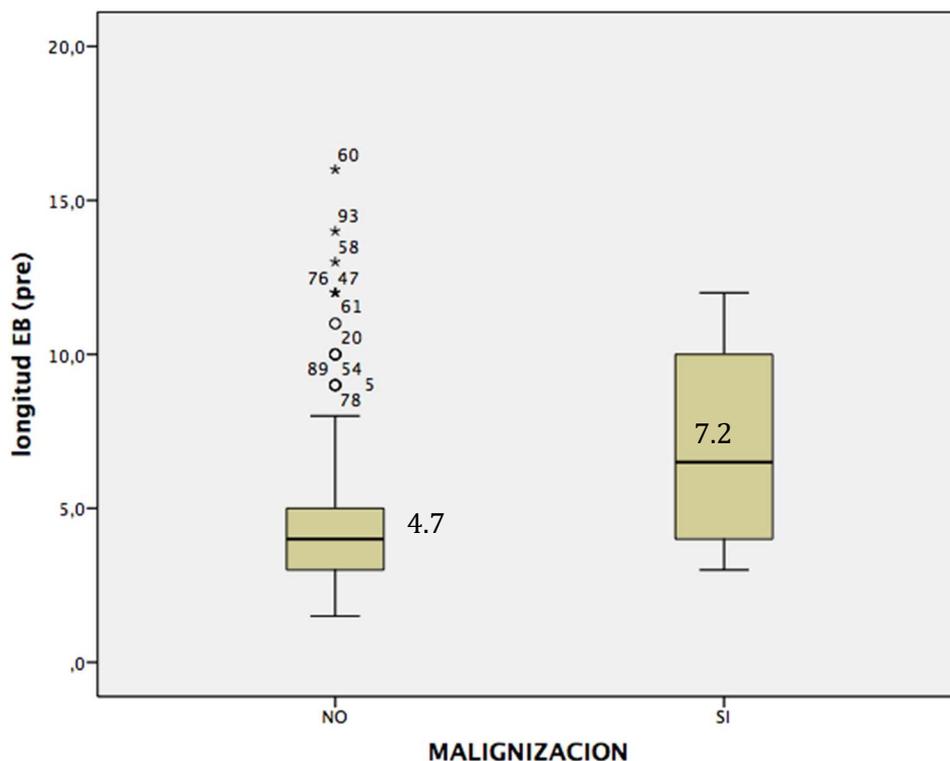


Gráfico 9

Respecto a la variable longitud, realizamos una curva ROC, obteniendo un área bajo la curva de 0,747 y un valor de 4 cm que maximizan el área bajo la curva (0.918 de sensibilidad, 0.59 de especificidad). Gráfico 10.

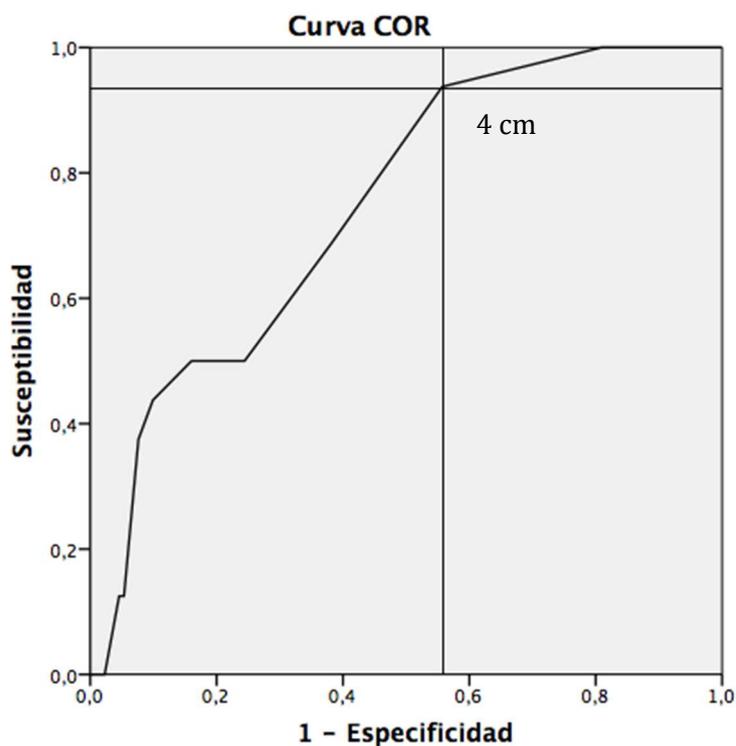


Gráfico 10.

Por tanto, tras dicotomizar esta variable en ≤ 4 (n=86) o >4 (n=61) vemos una asociación significativa con la malignidad del EB (5,9 % vs 18 %, $p < 0,003$) y una OR 11,918 con IC 95% (1,529-92,981). Gráfico 11.

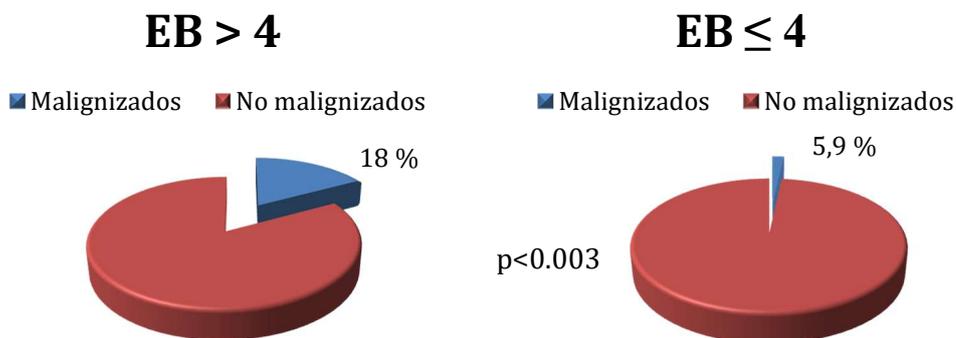


Gráfico 11

Para conocer el riesgo de malignidad en función de la longitud, hicimos una regresión logística obteniendo una significación de $p < 0,003$ con una OR de 1,252 (IC95%, 1,078-1,456), lo que significa que por cada centímetro de longitud del EB, el riesgo de malignización aumenta 1.2 veces.

Además, si consideramos el concepto **EB corto o largo** como menor o mayor de 3 cm, en nuestra serie encontramos 25 casos de EB corto con ninguna malignización, y 122 de EB largo donde de incluían todos los casos malignizados ($n=16$). La variable EB largo/corto en relación con la posibilidad de malignización es significativa ($p=0.049$). Gráfico 12.

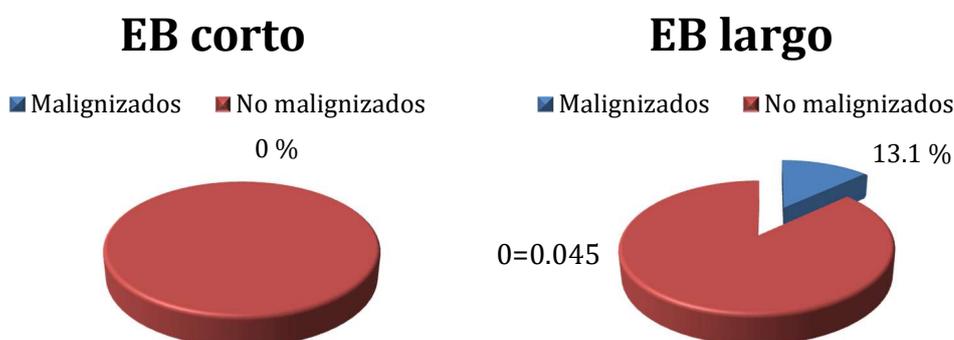


Gráfico 12.

f) Displasia de bajo grado

Antes de iniciar el tratamiento, 18 pacientes tenían el diagnóstico de DBG, de los que 7 pacientes (39 %) malignizaron. En cambio solo progresaron 9 pacientes de los 129 (7 %) que no padecieron una DBG en el momento del diagnóstico, con claras diferencias estadísticas entre ambos grupos ($p < 0,0001$) y una OR de 8,49 (IC95% 2,65-27,20). Gráfico 13.

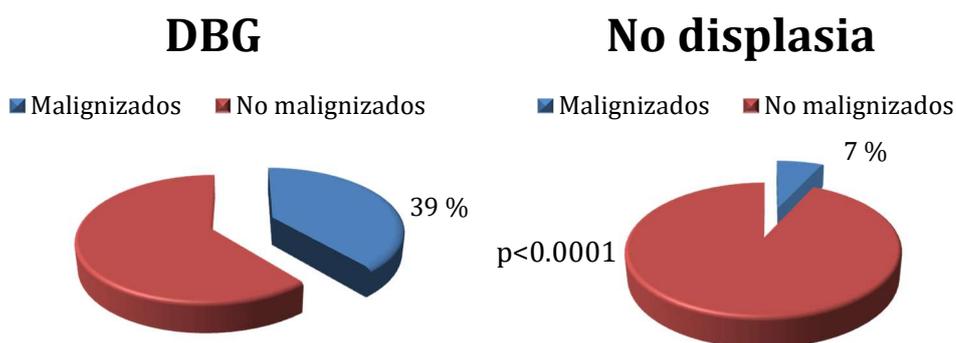


Gráfico 13.

g) Proliferación y apoptosis

Como se ha explicado en el apartado de Método, considerando una alta expresión de **Ki67** mayor del 30 % sobre el total de células, podemos apreciar como el 69 % de los pacientes con esta expresión malignizaron. En cambio, solo el 7,1 % de los pacientes con expresión inferior al 30 % (negativa, leve o moderada) malignizaron ($p < 0.0001$), con una elevada OR de 29,25 (IC 6,60-129,54). Gráfico 14.

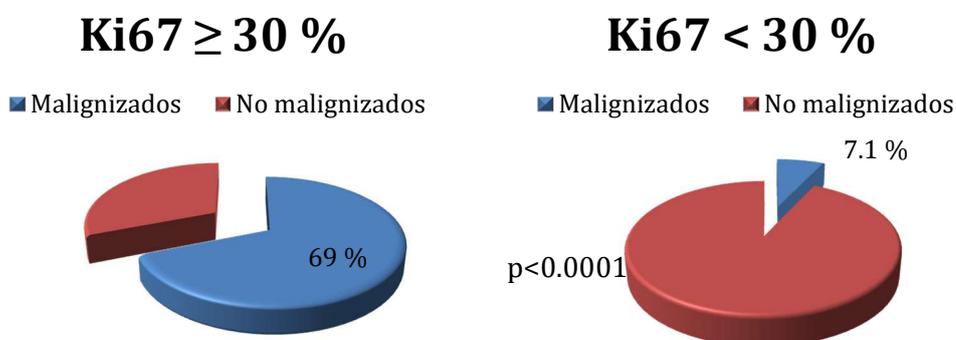


Gráfico 14

En la Regresión Logística, también se aprecia que la variable incluida ki67 es estadísticamente significativa ($p = 0.0001$). El modelo es capaz de predecir en el 89.2 % de las veces la malignización del paciente.

Similares resultados encontramos al estudiar la expresión de **p53** anómala en el epitelio metaplásico. De los 12 pacientes con alta expresión de p53 (14,8 %) malignizaron 11 (91,7 %). De los 69 restantes pacientes con menor expresión de p53 (negativa, leve o moderada) solo malignizaron 3 (4,3 %), con una diferencia estadística significativa ($p=0.0001$) y una OR de 242,00 (IC 23'04-2541'220). Gráfico 15.

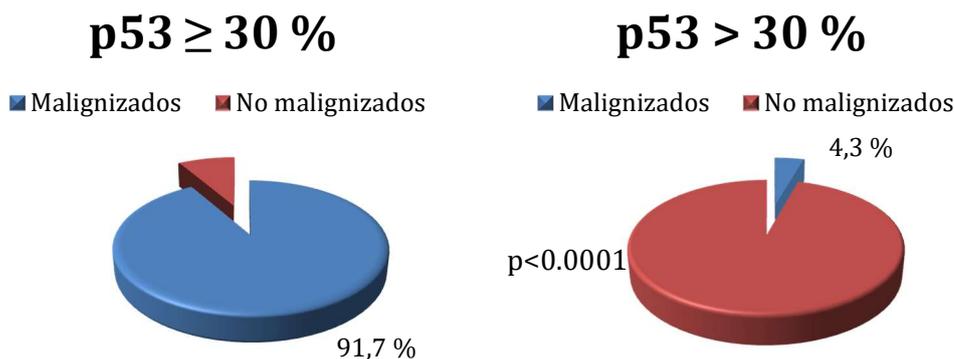


Gráfico 15

En la Regresión Logística se indica que la variable p53 se asocia a un mayor riesgo de malignización ($p=0.0001$). El modelo es capaz de predecir en el 95.1% de las veces, la malignización del paciente. La probabilidad de que un paciente con expresión alta de p53 malignice es de un 91.67%. De hecho, tiene una preferencia por malignizar 11 veces mayor que por no malignizar.

Las diferencias también fueron significativas ($p=0.009$) al estudiar la expresión de **apoptosis** (índice apoptótico, IA) en ambos grupos. De los 54 pacientes a los que se realizó esta prueba, 46 tenían un índice bajo (IA <0.5) o moderado (IA 0.5-1), con 12 casos de degeneración maligna, el 21 % de los mismos. Por el contrario en los 8 casos con expresión alta de apoptosis (IA > 1) no se produjo ninguna degeneración maligna. Es decir, como se podría suponer, una alta expresión de apoptosis protege de la malignización del EB. Gráfico 16.

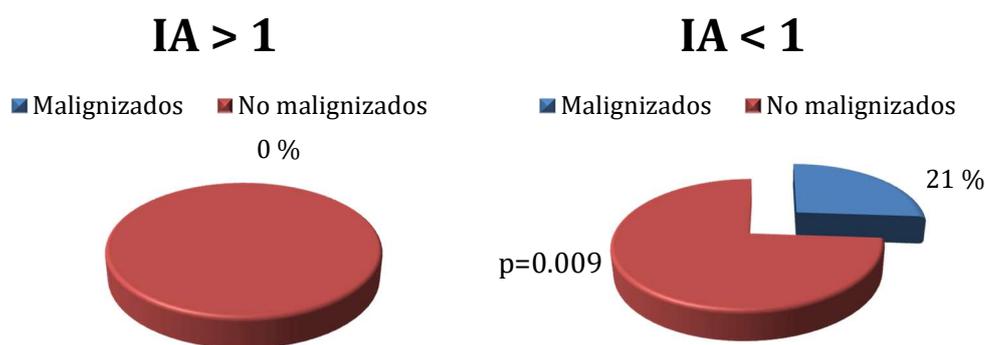


Gráfico 16.

Así pues, el riesgo de malignizar en pacientes con expresión alta de Ki67 y p53 es de 29,25 y 242 veces respectivamente. En cambio, con baja expresión de apoptosis, las posibilidades de malignización aumentan más de 10 veces.

	NO MALIGNIZADOS N=131	MALIGNIZADOS N=16	p UV	p RL	OR
Longitud EB (cm)	4,7 ± 2,8	7,19 ± 2,3	p < 0,095	p<0,003	1,252 (1,07-1,45)
≤ 4 (n=86)	81 (94,1%)	5 (5,9%)	p < 0,003		11,918 (1,52-92,98)
> 4 (n=61)	50 (82%)	11 (18%)			
DBG					
No (n=129)	120 (93%)	9 (7%)	p < 0,0001		8,485
Si (n=18)	11 (61%)	7 (39%)			
ki67 (n=83)					
≤ 30% (n=70)	65 (92,9%)	5 (7,1%)	p < 0,0001		29,25 (6,6-129,54)
> 30% (n=13)	4 (30,8%)	9 (69,2%)			
p53 (n=81)					242,00

	NO MALIGNIZADOS N=131	MALIGNIZADOS N=16	p UV	p RL	OR
≤30% (n=69)	66 (95,7%)	3 (4,3%)	p < 0,0001		(23,0- 2541,22)
>30% (n=12)	1 (8,3%)	11 (91,7%)			
<hr/>					
Apoptosis (n=54)	34 (74%)	12 (21%)	p < 0,009		10,00
IA<1 (n=46)	8 (100%)	0 (0%)			
IA>1 (n=8)					

Tabla 2. Datos endoscópicos e histológicos.

h) Estudios funcionales esofágicos

De los diversos parámetros estudiados de la **manometría esofágica**, sólo hallamos diferencias significativas al comprobar la motilidad del cuerpo esofágico (Gráfico 17). Se realizó un diagnóstico de hipomotilidad (ondas deglutorias con presión media < 30 mmHg del tercio distal esofágico en más del 50 % de la degluciones) en 62 pacientes, de los que malignizaron 14 de ellos (22.6 %). En cambio, de los pacientes con motilidad del cuerpo esofágico conservada (n=62), solo progresaron 2 (3.2 %), con diferencias significativas ($p=0.001$) y una OR de 8,75 (IC 1,896-40,386). Es decir, un paciente con EB y una motilidad defectuosa del cuerpo esofágico tiene casi 9 posibilidades más de malignizar.

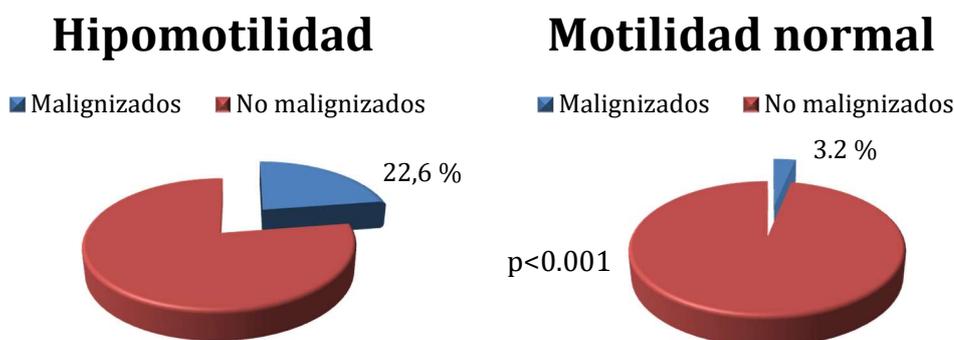


Gráfico 17

Esto se ve reforzado al realizar los estudios de Regresión Logística, donde apreciamos que la variable hipomotilidad es válida y el modelo es capaz de predecir el riesgo de malignización ($p=0.001$). La probabilidad de que malignice un paciente con motilidad normal del cuerpo esofágico es del 3.23%, mientras que asciende a un 22.58% en pacientes con hipomotilidad.

En cambio, ni la presión media del EEI en reposo (6.6 vs 8.7 mmHg, $p=0.330$) ni el porcentaje de pacientes con EEI hipotensivo (presión basal media < 10 mmHg) (15.4 % vs 5.7 %, $p=0.144$) eran estadísticamente significativos en los dos grupos de pacientes malignizados o no, respectivamente. Gráficos 18 y 19.

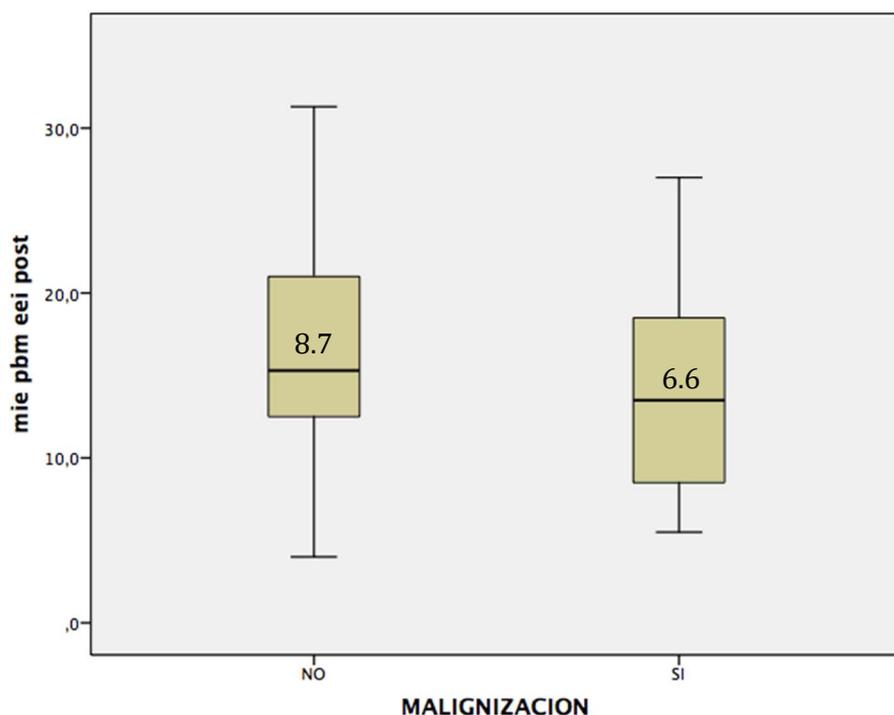


Gráfico 18.

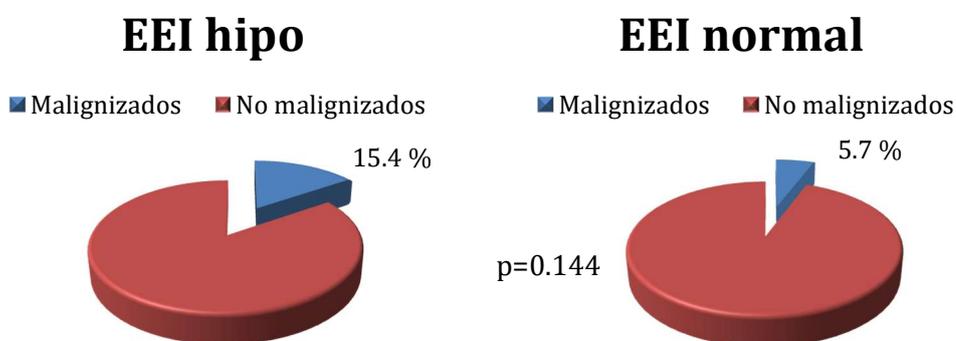


Gráfico 19

En cuanto a la existencia de reflujo ácido patológico medido mediante **pHmetría esofágica de 24 horas**, encontramos diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes. Los que sufrieron degeneraciónn maligna tenían un reflujo ácido mayor, pH<4 31.7 % (9.1-56), que los no malignizados, con un pH< 4 del 20 % (2.1-57) (p=0.007, OR 1,038, IC 1,007-1,07). Este riesgo superior significa que con aumento del 1 % de reflujo ácido esofágico medido con pHmetría, aumenta el riesgo de malignización 1 punto. Gráfico 20.

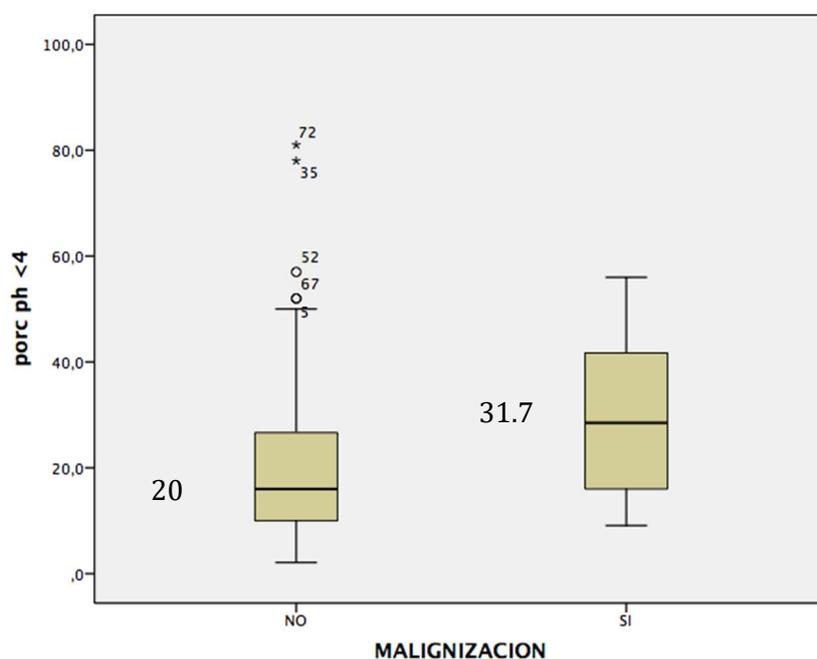


Gráfico 20

Además, basados en curvas ROC, establecimos un reflujo ácido severo con un pHmetría ambulatoria que presentara un pH<4 mayor del 24 % (sensibilidad 0.875 y especificidad de 0.55). Gráfico 21.

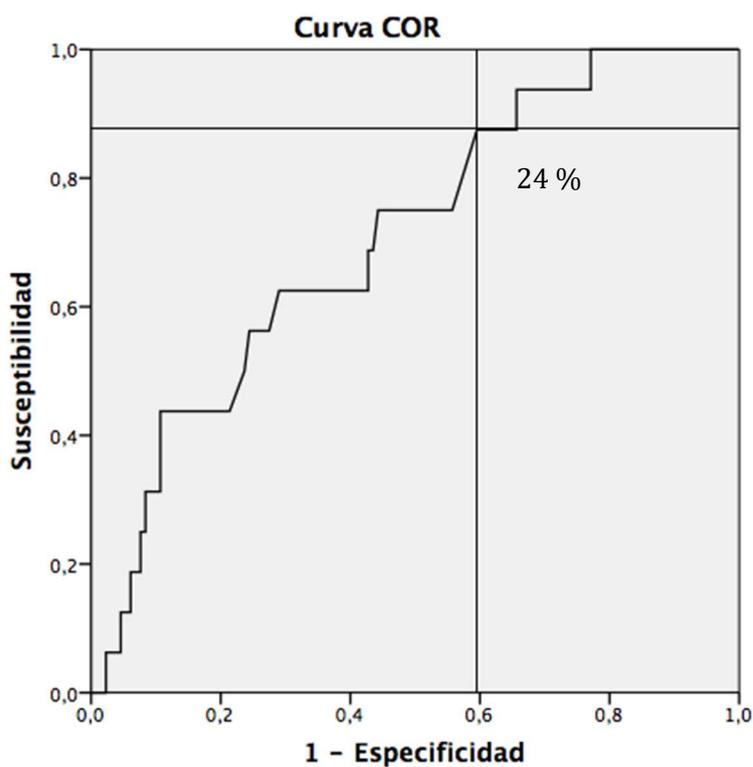


Gráfico 21.

Diagnosticamos a 49 pacientes con reflujo severo, de los que malignizaron 10 (20.4 %), mientras que otros 98 pacientes sufrían un reflujo menos grave (pH < 4 menor de 24 %) y solo progresaron 6 pacientes (6.1 %), con diferencias significativas (p=0.009) y una OR de 3.93 (IC 1,33-11,56). Es decir, un paciente con EB y RGE ácido severo tiene casi 4 veces más riesgo de malignizar. Gráfico 22.

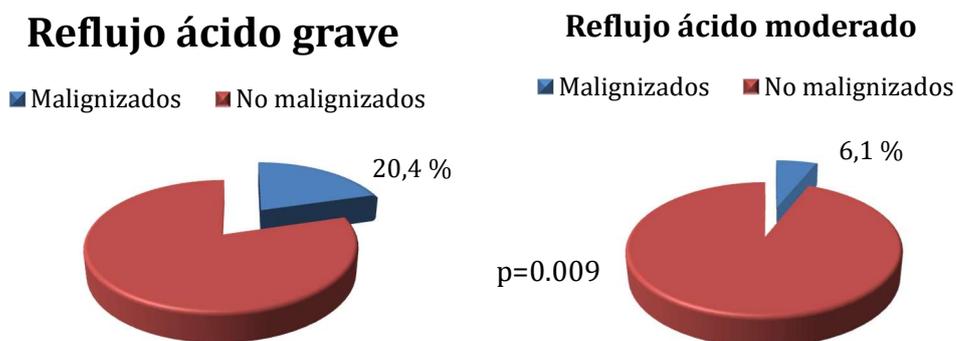


Gráfico 22

El estudio del reflujo biliar mediante el **Bilitec** durante 24 horas no mostró diferencias (p=0.147) entre ambos grupos, 30.9 % del tiempo con Bilitec \geq 0.14 (19.6-44) en los pacientes malignizados y 18.6 % (0-70) en los no malignizados. Gráfico 23.

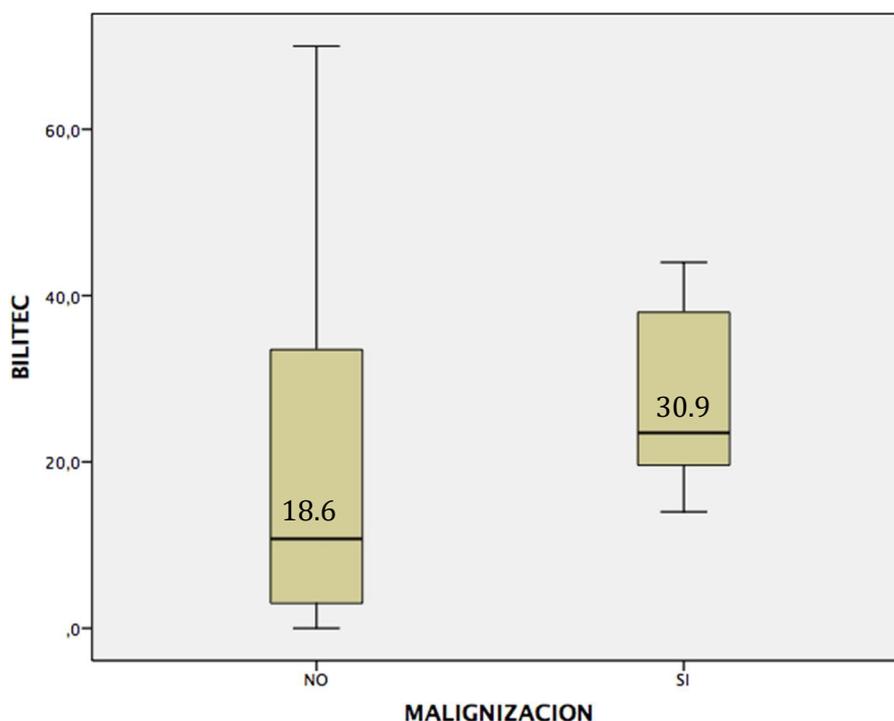


Gráfico 23

Según las curvas ROC, consideramos la presencia de reflujo biliar severo con un Bilitec mayor de 16 % en 24 horas (sensibilidad 0.91 especificidad 0.68). Gráfico 24.

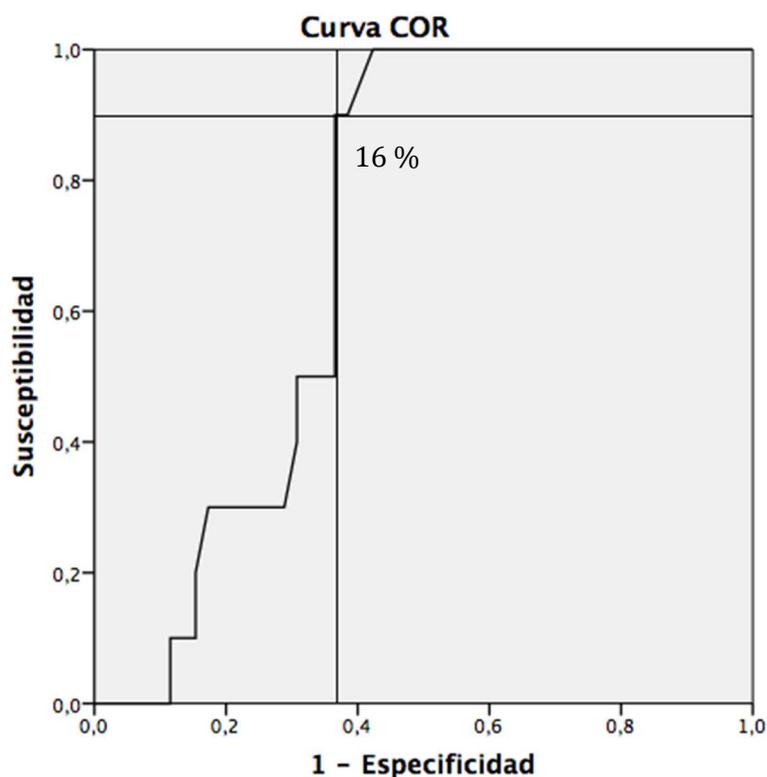


Gráfico 24

En cambio, al dicotomizar esta variable degen la curva ROC, si encontramos diferencias significativas ($p=0.002$). Este reflujo biliar grave estaba presente en 28 pacientes, de los que progresaron 9 (32.1 %), y ausente en 34 pacientes, de los que solo malignizó uno (2.9 %). El riesgo de progresar a neoplasia en los casos de EB con reflujo biliar grave (>16%) es de 15,63 veces (IC 1,83-133,08). Gráfico 25.

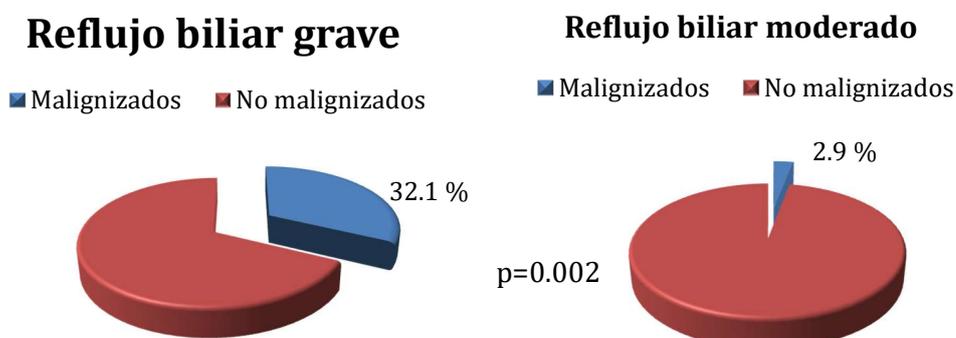


Gráfico 25

	NO MALIGNIZADOS N=131	MALIGNIZADO S N=16	p UNI	p RL	OR
MOTILIDAD CE					
Hipomotilidad (n=62)	48 (77%)	14 (22,6%)	p<0,001		8,7 (1,1-40,3)
Normal (n=62)	60 (96,8%)	2 (3,2%)			
PRESIÓN MEDIA DEL EEI (mmHg)	8.7 ± 8.07	6.6 ± 3.19	p<0,330		
Hipotensivo (n=91)	77 (84.6 %)	14 (15.4 %)	p< 0,144		
Normal (n=35)	33 (94.3 %)	2 (5.7 %)			
% TOTAL pH < 4.5	20,01 ± 14,1	31.7 ± 14,6	p<0,007		1,038(1,007-1,07)
Reflujo ácido (> 24 %)					
Severo (n=49)	39 (79.6%)	10 (20,4%)	p<0,009		3,93(1,33-11,56)
Moderado (n=98)	83 (93.7%)	6 (6.1%)			
% BILITEC > 0.14	18,6 ± 19,9	30.9 ± 10,1	p<0,147	p<0.227	
Reflujo biliar					
Severo (n=28)	19 (67.9%)	9 (3.1%)	p<0,002		15,63(1,8-135,08)
Moderado (n=34)	33 (96.1%)	1 (2.9%)			

Tabla 3. Datos de las pruebas funcionales esofágicas.

i) Tipo y eficacia del tratamiento

El **tratamiento quirúrgico** mediante funduplicatura de Nissen se realizó en 77 casos de los 147 estudiados (52.3%). Los otros 70 pacientes fueron tratados mediante IBPs. Si analizamos el porcentaje de malignización según el tratamiento, no se observan diferencias. En los pacientes de tratamiento médico malignizaron el 10 % (7 de 70) y en los sometidos a cirugía malignizaron el 11,6 % (9 de 77), sin diferencias entre ambos grupos ($p=0.743$). Gráfico 25.

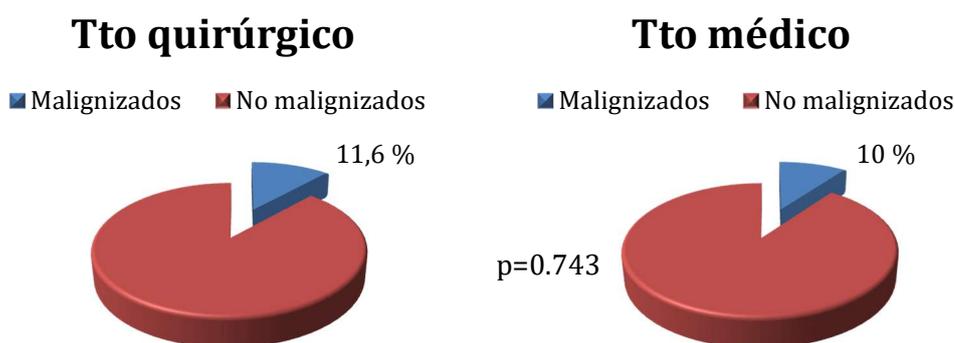


Gráfico 25

En cambio, si comparamos la **eficacia del tratamiento médico o quirúrgico** (ausencia de reflujo ácido) mediante la pHmetría esofágica de 24 horas, encontramos diferencias significativas (Gráfico 26). De los 77 pacientes con tratamiento eficaz (pHmetría con tratamiento negativa) malignizaron solo 3 de ellos (3.9 %), mientras que progresaron el 48.1 % (13 de 27) de los que persistieron con reflujo ácido con tratamiento ($p=0.0001$). Los pacientes con recidiva del reflujo tienen casi 23 veces más probabilidades de progresar a neoplasia que aquellos otros en que el tratamiento había controlado el reflujo ácido (OR=22,9, IC 5,76-90,97).

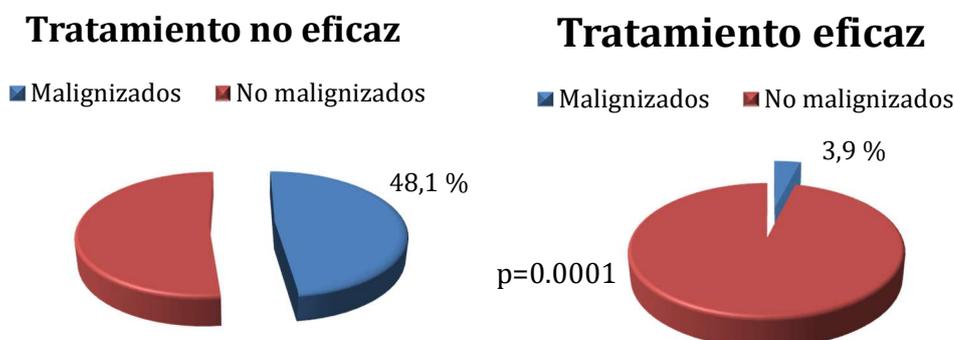


Gráfico 26

No valoramos la eficacia del tratamiento como la persistencia o recidiva del reflujo biliar porque estudiamos pocos casos. El **Bilitec** después de tratamiento sólo se realizó en 40 pacientes, de los que malignizaron 7. De los 23 casos en los que no existía reflujo biliar, sólo 2 malignizaron (8.7%); por el contrario, en 17 pacientes en los que persistía un reflujo biliar patológico después del tratamiento se produjeron 5 (29.4 %) evoluciones neoplásicas ($p=0.080$).

La **manometría esofágica** post-tratamiento se realizó en 60 pacientes intervenidos con cirugía antirreflujo, estudiando tanto la motilidad esofágica como la presión del EEI. En 9 casos con EEI hipotensivo por fracaso de la cirugía, se produjeron 3 casos de malignización (33 %), mientras que en 51 casos con presión normal del esfínter hubo 4 malignizaciones (7.8 %). Datos significativos ($p=0.028$), aunque no valorados por el escaso número de pacientes estudiados. En cuanto a la motilidad esofágica no había diferencias significativas en los siete pacientes malignizados de este grupo.

TRATAMIENTO

Qx (n=77)	68 (88,4%)	9 (11,6%)	$p=0,743$
IBPs (n=70)	63 (90%)	7 (10%)	

TRATAMIENTO

Eficaz (n=77)	74 (96,1%)	3 (3,9%)	$p=0,0001$	22,9(5,7-90,9)
No eficaz (n=27)	14 (51,9%)	13 (48,1%)		

Tabla 4. Tratamiento

4.2. Análisis multivariante

Escogemos como covariables las que han resultado más significativas en los modelos de regresión univariante anteriores: EB familiar, displasia PRE, Ki67, p53, reflujo ácido, hipomotilidad del cuerpo esofágico y eficacia del tratamiento.

Como puede apreciarse en la Tabla 5, las variables EB familiar ($p=0.99$), reflujo ácido patológico ($p=0.988$), hipomotilidad ($p=0.122$), Ki67 ($p=0.834$) y eficacia del tratamiento ($p=0.987$) no son significativas en el análisis multivariante.

Por el contrario, alcanzan significación estadística las variables DBG ($p=0.007$) con una OR 7,18 (IC 0,8-60,4), y la expresión alta de p53 ($p<0.0001$) con una OR 89,14 (IC 7,68-1034,2).

	p	OR IC95%
EB familiar	0.99	
DBG pre	0.007	7,18 (0,8-60,4)
Ki67	0.834	
P53	< 0.0001	89,14 (7,68-1034,2)
Reflujo ácido	0.988	
Hipomotilidad	0.122	
Eficacia tratamiento	0.987	

Tabla 5. Resultados del estudio multivariante

4.3. Grupos de riesgo

Basándonos en el análisis estadístico uni y multivariante, hemos establecido tres grupos de riesgo para la malignización del EB.

Hemos incluido en el grupo de Riesgo Alto a los pacientes con las variables significativas en el estudio multivariante (DBG, p53) y la de mayor significación en el univariante (Ki-67), así como los pacientes con EB familiar; cuando fueran positivas para tres de las cuatro variables.

Los pacientes con Riesgo Intermedio han sido considerados cuando presentaran, al menos, 3 de las 6 variables que tenían significación estadística en el análisis univariante (hombre > 65 años, longitud del EB > 4 cm, hipomotilidad del cuerpo, reflujo ácido patológico, reflujo biliar patológico, fallo del tratamiento). También se incluyeron aquellos pacientes con dos de las cuatro variables positivas de riesgo alto y al menos una de riesgo intermedio.

Los pacientes con Riesgo Bajo fueron seleccionados cuando no presentaban características de estas variables de los grupos anteriores (mujer, EB corto, reflujo ácido y biliar leve, tratamiento eficaz, etc). Tabla 7.

	OR	p
p53 > 30 %	242	p<0.0001
Ki67 > 30 %	29	p<0.0001
EB familiar	28	p<0.0001
Fallo del tratamiento	23	p<0.0001
Reflujo biliar > 16 %	16	p<0.002
Longitud EB > 4 cm	12	p<0.003
Hipomotilidad CE	9	p<0.001
DBG	8	p<0.0001
Reflujo ácido > 24 %	4	p<0.009
Edad > 65 años	3	p<0.05

Tabla 6. Resumen de las variables significativas en el estudio univariante, Con la odd ratio correspondiente redondeada, de mayor a menor.

Riesgo alto *	Riesgo intermedio **	Riesgo bajo
Displasia bajo grado	Hombre > 65 años	Mujer
p53 > 30 %	Longitud EB > 4 cm	EB corto
Ki 67 > 30 %	Hipomotilidad CE	Reflujo leve
EB familiar	Reflujo ácido > 24 %	Tratamiento eficaz
	Reflujo biliar > 16 %	Motilidad normal
	Fallo del tto	

Tabla 7. Variables seleccionadas para cada grupo de riesgo.

* al menos tres de los cuatro criterios. ** al menos tres de los seis criterios ó dos de riesgo alto y uno de riesgo intermedio.

Con estos requisitos, incluimos a 5 pacientes con Riesgo Alto (3,5 %) con un seguimiento medio de 8,6 años (3-16), de los que malignizaron todos (100 %, 11,6 % pacientes/año), Riesgo Intermedio 33 pacientes (22,5 %) con seguimiento medio de 11,97 años (1-26), con progresión en 11 pacientes (33,3 %, 2,7 % pacientes/año); y Riesgo Bajo a 109 pacientes (74 %), de los que ninguno malignizó. Esto nos da una asociación significativa ($p < 0,0001$) y una OR: 1,78 con un IC (1,15-2,73). Gráfico 27 Figura 25.

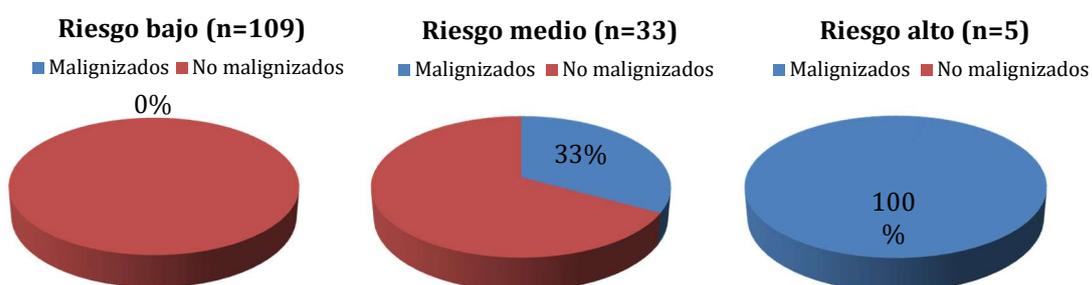


Gráfico 27.

Porcentaje de pacientes malignizados según el grupo de riesgo.

En la tabla 8 se presentan, de forma individualizada, la características de los 16 pacientes con EB malignizado.

	Edad (años)	Sexo	EB familiar	Longitud (cm)	DBG	KI67 > 30	p53 > 30	Hipomotilidad CE	pH > 24	Bilitec > 16	TTO	Fallo tto	Riesgo
1	36	H	Si	4	No	Si	Si	Si	No	-	Md	Si	Alto
2	72	H	No	5	Si	-	-	Si	Si	-	Md	Si	Medio
3	42	H	No	10	No	Si	Si	Si	Si	Si	Qx	Si	Medio
4	49	H	Si	5	No	Si	Si	Si	No	Si	Qx	No	Alto
5	66	H	No	12	Si	-	-	Si	Si	-	Md	Si	Medio
6	51	H	No	12	Si	Si	No	No	Si	Si	Md	Si	Medio
7	21	H	Si	8	No	Si	Si	Si	Si	-	Qx	No	Alto
8	74	H	No	4	No	No	No	Si	Si	-	Md	Si	Medio
9	58	H	No	10	Si	No	Si	Si	No	Si	Qx	Si	Medio
10	31	M	No	3	No	Si	Si	Si	No	-	Qx	No	Medio
11	70	H	No	5	No	No	No	Si	Si	Si	Qx	Si	Medio
12	71	H	No	10	No	Si	Si	Si	Si	Si	Qx	Si	Medio
13	45	H	No	10	No	No	Si	Si	No	Si	Md	Si	Medio
14	51	H	Si	9	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Qx	Si	Alto
15	36	H	No	4	Si	No	Si	Si	No	Si	Md	Si	Medio
16	60	H	No	4	Si	Si	Si	No	Si	No	Qx	Si	Alto

Tabla 8. Características de pacientes con EB malignizado.

4.4. Tratamiento de los pacientes malignizados

De los 16 pacientes de nuestra serie que malignizaron durante el seguimiento endoscópico, 15 fueron intervenidos quirúrgicamente mediante esofagogástrectomía torácica de Ivor-Lewis. La indicación terapéutica se decidió porque se trataba de enfermos de hace más de 10 años y nos disponíamos entonces de la posibilidad del tratamiento endoscópico. Un paciente que malignizó en 2018 fue remitido para mucosectomía endoscópica y erradicación del EB con RFA.

De los 15 pacientes con resección quirúrgica, la mortalidad hospitalaria fue nula, y la morbilidad del 37 % (n=6), 3 complicaciones respiratorias (2 Clavien-Dindo IVa y 1 II), 2 infecciones de la herida quirúrgica (Clavien-Dindo I) y una dehiscencia de anastomosis tratada con prótesis (Clavien-Dindo IIIb). En todos los pacientes se comprobó la resección completa del EB. El estudio histológico definitivo de la pieza informó de ADC in situ en 9 pacientes (56 %), ADC T1a en 5 pacientes (31 %), ADC T1b en 1 paciente (6.5 %) y T2N0 en otro (6.5 %). Tras un seguimiento medio de 11.3 años, ningún paciente ha presentado recidiva de la neoplasia ni del EB.

El paciente con resección endoscópica no presentó complicaciones del procedimiento. La anatomía patológica de la mucosectomía informó de ADC T1a con bordes libres. Tras un seguimiento de 4 años, está libre de enfermedad.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS A LOS RESULTADOS

V. DISCUSIÓN Y COMENTARIOS A LOS RESULTADOS

5.1. Discusión

Es frecuente, en los pacientes que sufren un EB, creer que la enfermedad de la que acaban de ser diagnosticados, tiene un elevado riesgo de progresar a un cáncer de esófago. Esta angustia inmediata, especialmente aumentada tras consultar en internet información profesional, o no, sobre el EB, es incluso favorecida por el médico que lo atiende inicialmente, cuando este no dispone de información real y actualizada sobre el EB. Es nuestra labor como especialistas en patología del esófago, explicar al paciente el verdadero riesgo de malignización de su metaplasia. (66)

Si nos basamos en la literatura, este riesgo se estima en un caso de EB malignizado por cada 200 pacientes vigilados por año (67). El problema de estas series es que mezclan todos los pacientes con EB, por lo que hay gran variabilidad en el riesgo de progresión según los estudios. Algunos autores comunican muy pocos casos malignizado (0.1 % pacientes /año) y otros, por el contrario, en sus series, observan un alto índice de malignización (1 % pacientes/año) (68). Este sesgo se debe a que no todos los pacientes con EB tienen el mismo riesgo de malignización, por lo que esta discrepancia en las series publicadas se debe al mayor o menor peso del riesgo individual de los pacientes (76).

Por tanto, si no todos los pacientes son iguales, deberíamos informar a nuestros enfermos, basándonos en sus características personales. Además, el manejo diagnóstico y terapéutico también debería ser distinto según el riesgo que presenten.

La bibliografía aporta algunas características de los pacientes que aumentan el riesgo de malignización: edad, sexo, longitud del EB, DBG, tipo de tratamiento, gravedad del RGE, etc.

En el presente estudio hemos analizado estadísticamente nuestra serie de pacientes con EB, obteniendo unos factores de riesgo en discrepancia con otros. Nuestro trabajo tiene gran interés, porque se basa en un estudio prospectivo y randomizado sobre la eficacia del tratamiento médico versus quirúrgico de 147 pacientes con EB para comparar que opción terapéutica disminuye la progresión neoplásica de estos pacientes.

Este trabajo comenzó hace 30 años, y tras el largo seguimiento nuestros pacientes han sido sometidos a un control exhaustivo, obteniendo múltiples datos que hemos estudiado como se exponen en los apartados anteriores.

Vamos a discutir los diversos factores de riesgo analizados:

a) Edad

Al igual que otras neoplasias, la incidencia de ADC esofágico se incrementa con la edad, triplicando la incidencia en septuagenarios al compararlo con los pacientes que se encuentran en la quinta década de su vida (70). Además, diversos estudios confirman este hecho, observando que el riesgo de malignización del EB aumenta con la edad, especialmente a partir de los 70 años. Un registro nacional holandés en 42.207 pacientes mostró que el riesgo de progresión se incrementa cuanto mayor es la edad del paciente, especialmente a partir de los 75 años (HR 12; 95% CI 8.0–18 (71). Resultados similares fueron publicados por Hvid-Jensen F et al, en el que la incidencia de progresión a ADC y/o DAG se incrementó con la edad, siendo superior a partir de los 70 años. (72). De hecho, Krishnamoorthi et al comunicaron en un estudio sobre 6.880 pacientes con EB, que el riesgo de malignización aumenta un punto en cada decenio de vida (HR 1.05 por año) (73).

En nuestra serie, hemos encontrado diferencias en la edad, siendo mayores los pacientes que han malignizado que los que no lo hacen. Comparando en cada grupo los que eran mayores o menores de 65 años, basándonos en curvas ROC, tienen 3 veces más probabilidad de malignizarse los pacientes con EB mayores de 65 años, lo que hace necesario continuar la vigilancia endoscópica incluso a estas edades. Como vemos, estos hallazgos son compatibles con lo comunicado por los trabajos anteriores, aunque estos establecen el nivel de corte en los 70 años.

b) Sexo

También existe un diferente riesgo de progresión del Barrett según el sexo del paciente. Es conocido que los hombres tienen una incidencia de 6-10 veces superior a las mujeres para padecer un adenocarcinoma esofágico. Otros autores comunican además, que el sexo masculino es un factor de riesgo en la progresión de EB a adenocarcinoma.

Numerosos estudios de la literatura comunican el mayor riesgo de malignizar en los hombres. Yousef et al encontraron una incidencia de ADC en pacientes con EB de 10.2 x 1.000 pacientes/año en hombres, el doble que en mujeres (4.5 x 1.000). (74).

Inciendo en este punto, Kubo comunicó que el riesgo de malignización del EB es 8 veces superior en los hombres. Pero además los autores también comunicaron que los hombres con ERGE tienen más posibilidades de desarrollar un Barrett. (75)

En nuestro estudio, el porcentaje de malignización es claramente superior en los hombres (13.5 % vs 2.8%), con diferencias estadísticamente significativas. Además, en el estudio de regresión logística apreciamos que el sexo mujer protege de la malignización del EB, con una OR menor de 1. Otros autores comunican resultados similares. Eusebia et al, en un metaanálisis con 28.136 pacientes con ERGE, apreciaron que el 10.8 % de los hombres y el 4.8 % de las mujeres padecían un EB. (37).

Datos de registros SEER han mostrado que en ambos sexos ha aumentado la incidencia de cáncer de esófago en los últimos 20 años (70). Pero mientras que en los pacientes menores de 65 años, la incidencia es superior en hombres que en mujeres, con el aumento de la edad, estas diferencias van disminuyendo, especialmente en mayores de 80 años.

Una explicación a este fenómeno puede ser la exposición a estrógenos. Varios estudios demostraron que los estrógenos tienen una capacidad protectora contra el cáncer de colon y estómago. Esta protección puede ser producida por la reducción del crecimiento celular y apoptosis. Por tanto, en mujeres de edad avanzada, el descenso significativo en la producción de estrógenos, puede explicar el aumento del riesgo de padecer un ADC esofágico. (78,79, 80)

Curiosamente, un trabajo de 2016 comunicó que el mayor riesgo de malignización del EB en hombres ocurre preferentemente en países occidentales (Norteamérica, Europa y Oceanía), mientras estas diferencias son menores en Asia, excepto en Japón y Corea del Sur, lo que los autores denominan países semi-occidentalizados o más desarrollados. (81).

c) EB familiar

En esta tesis doctoral, los resultados muestran que malignizaron el 66 % de los pacientes con EB familiar, mientras que cuando no existían antecedentes familiares de EB o ADC esofágico, la progresión del epitelio metaplásico solo ocurrió en el 8 % de los pacientes. Por ello, en el estudio estadístico se apreció una clara diferencia estadística en el riesgo de malignización en pacientes con EB familiar, aumentando este 28 veces.

Munitiz et al (55) comunicaron, en 2008, el caso de una familia con ocho miembros (hermanos, padre, tíos) diagnosticados de EB, de los que seis, todos ellos hombres, habían malignizado a DAG y/o ADC invasor. Además, estos pacientes con herencia de EB, malignizaron a los 50 años, es decir más precozmente que los pacientes con EB no familiar.

Otros autores (82, 83) también han observado estos hechos, y han comunicado como los pacientes con EB familiar malignizan entre 5-14 años antes que el EB esporádico no familiar. En algunas otras publicaciones recientes (84,85), cerca del 7 % de los pacientes con EB tienen una historia familiar positiva, sugiriendo una predisposición genética que podría ser heredada con un patrón autosómico dominante con penetrancia incompleta.

Parece que estaríamos hablando de dos enfermedades distintas. Por un lado el Barrett esporádico, con una etiología medioambiental (un reflujo ácido y biliar patológico) pero con poca carga genética, y por otro lado, el Barrett familiar, con una importante afectación genética hereditaria y la que el reflujo tiene mucha menor importancia. De hecho, en el presente estudio, dos pacientes con EB familiar que habían sido intervenidos mediante funduplicatura de Nissen, malignizaron incluso con una cirugía eficaz demostrada por ausencia de reflujo ácido y biliar patológico. Además, el porcentaje de malignización en el EB familiar es superior al 0.5 % que se comunica en la literatura en el EB no familiar, lo que parece indicar que estos pacientes padecen una forma de la enfermedad más agresiva.

Aunque se han comunicado algunas mutaciones genéticas en familias con Barrett y ADC (85), todavía no se ha encontrado un marcador genético que de una forma universal puede indicarnos que pacientes tienen riesgo de malignizar. Algunos estudios han identificado genes compartidos en los cromosomas 2, 4,12 y 15 (86).

Más recientemente, Fecteau et al (87) han informado de un gen no determinado como un potencial factor genético predisponente en el EB familiar. Usando técnicas de secuenciación masiva en individuos de una familia afectos de EB con varias

generaciones, realizaron la secuenciación completa del exoma de ADN de linfocitos periféricos, e identificaron una mutación germinal (S631G) en el gen VSIG10L. La expresión normal de este gen contribuye a la normal diferenciación del esófago en el epitelio escamoso. En cambio, la variante S631G mutada altera la organización celular, lo que podría provocar la progresión del EB a ADC.

d) Tiempo de evolución de los síntomas de RGE

Claramente, la duración e intensidad de los síntomas típicos de RGE (pirosis y regurgitaciones) no son útiles para considerarlos como un factor determinante para la malignización del EB. Hemos comentado anteriormente que la prevalencia del Barrett está infravalorada porque muchos pacientes con metaplasia permanecen asintomáticos, explicándose este hecho porque parece que la presencia de metaplasia intestinal es menos sensible al reflujo ácido y biliar. Como hemos comprobado los resultados de nuestro estudio apoyan esta hipótesis, al comprobar que el tiempo de evolución de los síntomas y porcentaje de pacientes asintomáticos es similar en ambos grupos.

En el estudio de Lagergren et al (89), que tuvo gran repercusión científica y mediática, los autores concluyeron que en pacientes con ERGE con o sin EB, la presencia de síntomas recurrentes de reflujo aumentó la probabilidad de padecer un ADC esófago (OR 7.7) o cardias (OR 2), comparado con los que no tenían síntomas de reflujo. Además, este riesgo fue mayor, cuanto más frecuentes, duraderos y graves eran los síntomas de RGE. Esto puede deberse a que el estudio sueco solo hacía referencia a la ERGE sintomática, sin especificar si los pacientes padecían EB o no, ni estudiando el reflujo ácido de forma objetiva con pHmetría ambulatoria.

Sin embargo, en un interesante estudio prospectivo observacional del RGE y Barrett en pacientes sometidos a endoscopia, Lieberman et al. (90) comunicaron que de los pacientes remitidos para la realización de una gastroscopia programada, el 27 % padecían síntomas típicos de ERGE, de los cuales, el 10 % fueron diagnosticados de EB. Además, los pacientes con síntomas de RGE con una duración entre 1-5 años y más de 10 años, tenían, respectivamente, 3 y 6 veces más riesgo de padecer EB que los que tenían solo un año de evolución de los síntomas.

También Rubenstein et al (91) observaron una considerable incidencia (60.8/100,000 pacientes-año) de ADC en pacientes mayores de 70 años con síntomas frecuentes de RGE (una vez por semana), incrementándose el riesgo de malignización hasta 5 veces (OR 4.92, 95 %), por lo que autores estiman que es rentable y efectivo el screening endoscópico en este grupo de pacientes.

e) Longitud del EB

La mayoría de los trabajos publicados, incluso metaanálisis y multicéntricos, han encontrado una relación entre la longitud del EB y el riesgo de malignización. Anaparthi et al (92), en un importante estudio multicéntrico en EE.UU en 1.175 pacientes con EB sin displasia, comunicaron que la longitud del segmento metaplásico fue un factor de riesgo independiente para la malignización, siendo más largos los EB en pacientes malignizados que los que no lo hicieron (6,1 vs 5,5, $p < 0.001$). Especialmente observaron como el riesgo de progresión neoplásica se incrementaba un 28 % por cada centímetro en la longitud del EB.

De forma parecida, en un estudio comparativo entre 162 pacientes con Barrett y 100 pacientes con HGD o ADC, Pohl et al (93) comunicaron que por cada centímetro de epitelio metaplásico, el riesgo de malignización aumenta un 19 % (OR 1.19; 95% CI 1.09–1.30). Igualmente, en un estudio multicéntrico prospectivo holandés (94) con 713 pacientes apreció que el riesgo relativo de malignización de un EB se multiplica por 1.11 (95% CI 1.01–1.20) con cada centímetro de longitud.

En nuestro estudio hemos confirmado estos datos, pues los pacientes malignizados tenían segmentos de Barrett más largos (7,1 vs 4,7 cms) y un porcentaje mayor de pacientes con metaplasia superior de 4 cm ($p < 0.003$), incrementando este hecho el riesgo de forma significativa (OR 11.9).

Nuestros datos corroboran los publicados por otros estudios, como el metaanálisis de Thomas et al (95), donde comunican que la longitud del EB en 1.218 pacientes era superior en los pacientes que malignizaron ($p < 0.002$). También, Wani et al (96) publicaron que en 1.204 pacientes con EB sin displasia, la incidencia de progresión neoplásica fue estadísticamente superior ($p = 0.001$) cuando la longitud del Barrett era mayor de 6 cm (0.65 % vs 0.09 %).

Se describe en la literatura que los pacientes con un EB corto también puede evolucionar a un cáncer de esófago, si bien con una menor incidencia que en el Barrett largo (0.19 % vs 0.33 %, respectivamente (97). También el registro norirlandés de EB comunicó que el riesgo de progresión a ADC fue siete veces superior en pacientes con segmentos largos (> 3 cm) que en Barrett cortos (hazard ratio 7.1; 95% CI 1.74–29.04). Nosotros estamos de acuerdo con estos autores, aunque ninguno de nuestros enfermos malignizados tenía un EB corto.

Por ello, algunos autores (93) cuestionan la utilidad de los protocolos de vigilancia endoscópica en pacientes con EB corto. Según un estudio de cohortes alemán en 1.017 pacientes con ADC precoz (T1), el riesgo de malignización anual fue de 0.22 % en EB largo, 0.03 % en EB corto y 0.01 % en EB ultracorto.

Así, para detectar un cáncer en un programa de vigilancia endoscópica, fue necesaria una endoscopia anual en 450 pacientes con EB largo, 3.440 con Barrett corto y 12.364 con Barrett ultracorto. Por tanto, parece adecuado ajustar la periodicidad de los protocolos de seguimiento endoscópico según la longitud del EB.

f) Displasia de bajo grado

La presencia de DBG aumenta la incidencia de malignización en todas las series publicadas sobre EB. En un estudio holandés (75) con 293 pacientes diagnosticados de DBG, malignizaron el 9.1 % de pacientes/año, siendo confirmado el diagnóstico por patólogos expertos. Este dato es muy importante, porque existe una gran variabilidad inter e intraobservador en el diagnóstico de la displasia, acompañado de la posibilidad en el error de muestreo en la toma de biopsias. Un metaanálisis de la Mayo Clinic con 24 estudios (68) analizó la incidencia de ADC/DAG en 2.694 pacientes con EB y DBG. El porcentaje anual de malignización en estos pacientes con displasia era de 1,73 %, pero los autores resaltan la gran heterogeneidad de los resultados, siendo la incidencia mayor en las publicaciones de más calidad y con patólogos expertos, en los que el diagnóstico de DBG estaba mejor confirmado.

Este trabajo demuestra la necesidad de que el diagnóstico de displasia sea valorado por patólogos con experiencia. Duits et al (98) comunicaron que, en una serie de 147 pacientes diagnosticados de EB con DBG en otros centros, las biopsias fueron de nuevo revisadas por otros dos patólogos expertos en Barrett. En el 85 % de los casos, el diagnóstico no fue confirmado, siendo infraestadificados a EB sin displasia o displasia indeterminada. La importancia de esta corrección se aprecia porque la tasa de progresión neoplásica de los pacientes en los que se confirmó el diagnóstico de displasia fue claramente superior que en aquellos en los que se infraestadificó (13.5 % vs 0.49 % pacientes/año). De forma similar, un estudio multicéntrico estadounidense en 210 pacientes diagnosticados de EB con DBG por tres patólogos, comunicó que el riesgo de malignización fue de 0.18 % cuando el diagnóstico de displasia fue confirmado por solo uno de los tres patólogos, mientras que ascendió a 0.39 % cuando los tres especialistas estaban de acuerdo con el diagnóstico, (90,94)

En nuestra serie, como hemos comprobado, cuando un patólogo experto confirma la presencia de DBG, el riesgo de malignización aumenta hasta 8 veces, siendo este uno de los principales factores de riesgo, estadísticamente significativo en el estudio multivariante ($p < 0.02$). Casi la mitad de los pacientes con EB que malignizaron de nuestra serie, padecían una DBG en el momento del diagnóstico. Por tanto, estos pacientes deben ser vigilados, y quizás tratados, de forma más estricta. Los protocolos actuales proponen repetir la endoscopia en seis meses hasta que en dos revisiones consecutivas desaparezca la displasia. También habría que considerar en estos pacientes la ablación del Barrett con radiofrecuencia. En un estudio multicéntrico de Small et al (99), publicado en 2015 en *Gastroenterology*, se observó que el porcentaje anual de malignización de pacientes con EB/DBG tras realizar ablación con radiofrecuencia fue del 0.77 %, muy inferior al porcentaje en pacientes que solo eran sometidos a vigilancia endoscópica (6.6 %).

Estos resultados fueron similares a los publicados un año antes en JAMA por Phoa et al (100) en un estudio prospectivo randomizado de 68 pacientes con ablación del Barrett con DBG (1.5 % de progresión maligna) comparando con otros 68 sin RF (26.5 % malignizados). Por otro lado, Gaddam et al. (101) en otro trabajo multicéntrico comunicaron que la ausencia de displasia en el EB de forma repetida en múltiples endoscopias durante el seguimiento de estos pacientes, se asoció con una clara disminución del riesgo de progresión neoplásica.

g) Proliferación y apoptosis

Dadas las limitaciones en el diagnóstico de DBG por la alta variabilidad anteriormente descrita, se intentan buscar biomarcadores que hagan más simple y objetivo el estudio del riesgo de malignización. Se han analizado múltiples de estos marcadores. En este estudio, al igual que otros autores, (102) realizamos el análisis del ki67, p53 y apoptosis en las biopsias endoscópicas, tal como se ha descrito en estudios previos de nuestro grupo (103).

Nuestros resultados muestran que cuando la expresión del ki67 y p53 es muy elevada, superior al 30 % del total de células contabilizadas, el riesgo de malignización aumentó de forma muy significativa, comparado con los pacientes que tienen expresión menor de estos marcadores.

Estos hallazgos son similares a los publicados por Kerkhof et al en 2008 (104), donde los autores concluyeron que niveles altos de p53 y Ki67, proteínas relacionadas con la progresión del ciclo celular, fueron encontrados en pacientes con EB que desarrollaron un ADC.

En nuestro estudio, estadísticamente, la p53 anómala es uno de los mejores marcadores de riesgo de malignización según el estudio multivariante. Igualmente, Kastelein et al (105) comunicaron un riesgo de progresión casi seis veces superior en pacientes con sobreexpresión de p53 (RR 5.6, 95% CI 3.1–10.3).

Además, confirmaron que la cuantificación de la p53 es un marcador de riesgo de malignización más objetivo que la DBG, con una alta concordancia interobservador ($k=0.79$). Si la sobreexpresión de este marcador se asocia con un diagnóstico de DBG, la incidencia de malignización es la más elevada, 11.2 % pacientes/año. Nuestros datos también confirman el elevado riesgo de asociar displasia y p53, siendo los únicos factores estadísticamente significativos en el estudio multivariante.

Obviamente, si aumenta la expresión de una p53 anómala, disminuyendo la p53 wild o normal, la función de esta proteína como un factor iniciador de la apoptosis también se verá alterado. La muerte celular o apoptosis ha sido estudiada previamente en el EB y ADC, comunicando que la apoptosis disminuye en pacientes con cáncer. Ningún trabajo ha evaluado la apoptosis como factor de riesgo en la malignización de EB.

En este estudio, la mayoría de los pacientes que evolucionaron a DAG/ADC tenían una baja expresión de apoptosis en las biopsias iniciales. En cambio, el índice apoptótico tuvo una alta expresión en los pacientes que no malignizaron. Al contrario que en el estudio de la p53 y la Ki67, la utilización clínica sistemática del estudio de apoptosis en las biopsias obtenidas del screening endoscópico es poco práctica y no rentable económicamente, pero puede usarse en casos dudosos o de alto riesgo.

h) Estudios funcionales esofágicos

Numerosos estudios han valorado la importancia de la presión del EEI y motilidad de CE en el EB. Lord et al (106) comunicaron que en estos pacientes, la presencia de un esfínter hipotensivo (presión media del EEI = 5,2 mmHg) es más frecuente que en pacientes con ERGE sin esofagitis (presión media del EEI = 8,4 mmHg) o pacientes con esofagitis péptica sin metaplasia (presión media del EEI = 7 mmHg). En cambio, otros autores solo aprecian diferencias al comparar la presión basal del EEI y la amplitud de las ondas contráctiles en el esófago distal entre pacientes con EB y pacientes con esofagitis grado A o B de la clasificación de Los Ángeles, pero discuten que estas diferencias no son significativas si los comparamos con la esofagitis graves sin EB (107).

Por otro lado, es bien conocida la etiología adquirida del EB por un reflujo gastroesofágico ácido y biliar patológico. En estudios previos, (108) nuestro grupo ha publicado la importancia de la bilis en el desarrollo de la metaplasia intestinal e incluso en la DBG.

Otros autores (42) han comunicado que el reflujo ácido severo favorece el EB, siendo el porcentaje de $\text{pH} < 4$ superior en los pacientes con ERGE y metaplasia a los que tienen esofagitis sin EB. Pero parece que estas diferencias se minimizan si comparamos el reflujo ácido en los pacientes con EB a los pacientes con esofagitis sin metaplasia pero complicadas con úlcera y estenosis. Lagergren et al (89) comunicaron la fuerte relación causal entre el reflujo gastroesofágico y el ADC esofágico (OR 7.7). Además, señalaban que cuanto más frecuente, más severo y más prolongado es el reflujo, mayor es el riesgo.

Los datos de este estudio son congruentes con estos trabajos. Los pacientes con EB que malignizaron padecían un reflujo ácido ($p=0.009$) y biliar ($p=0.002$) más severo, y una hipomotilidad más importante ($p=0.001$).

Por el contrario, no apreciamos diferencias en la presión basal del EEI. Es decir, el mal aclaramiento distal perjudica al esófago por la persistencia de grandes cantidades de ácido y bilis, lo que favorece su progresión a DAG/ADC.

i) Tipo y eficacia del tratamiento

Múltiples estudios publicados han intentado contestar a la pregunta de si la cirugía antirreflujo protege de la malignización a los pacientes con EB, mejor que el tratamiento médico (IBPs), sin alcanzar una respuesta definitiva. (109,110). La conclusión de un importante estudio prospectivo y randomizado español (64) es que la funduplicatura de Nissen eficaz disminuye significativamente el riesgo de malignización.

En cambio cuando la cirugía falla y el paciente vuelve a tener reflujo patológico, aumenta el riesgo. Por ello, en el estudio actual no apreciamos diferencias significativas en cuanto al riesgo de malignización según el tipo de tratamiento aplicado. Las diferencias se presentaron por la eficacia del tratamiento médico o quirúrgico para controlar el reflujo ácido. Es decir, que cuando existe un fracaso del tratamiento, objetivado con pHmetría esofágica patológica, aumenta de forma significativa el riesgo de malignización del EB, lo que ocurrió en 13 de los 16 pacientes que progresaron (111).

Sin embargo, otros estudios comunican conclusiones distintas. Un metaanálisis publicado en 2003, (112) comparando el tratamiento médico (4.906 pacientes-año) con el quirúrgico (4.678 pacientes-año) en el EB, no apreció diferencias ($p=0.29$) en el riesgo de malignización en ambos grupos, con una incidencia de 3.8/1000 pacientes-año en el grupo de cirugía y 5.3/1000 pacientes-año en los tratados médicamente. Igualmente, una revisión de Chang et al. (113) tampoco comunicó diferencias en la progresión maligna de los pacientes tratados con IBPs (6.5/1000) o cirugía antirreflujo (4.8/1000).

Un metaanálisis (114) que incluyó 7 estudios observacionales en EB sobre la asociación entre tratamiento con IBPs y riesgo de progresión a DAG o ADC, comunicó que la ingesta de omeprazol y similares en pacientes con Barrett disminuye el riesgo de malignización en un 71 % (OR 0.29; 95% CI 0.12–0.79), conclusiones confirmadas por estudios más recientes (115,116). Esta protección fue más efectiva cuando la duración del tratamiento era superior a 2 años.

Los datos de nuestro estudio ponen de manifiesto la necesidad de comprobar con pHmetría esofágica ambulatoria la eficacia del tratamiento para suprimir el reflujo, no solamente en los pacientes intervenidos mediante cirugía antirreflujo, sino también en aquellos sometidos a tratamiento con IBPs, ajustando la dosis necesaria hasta eliminar por completo el reflujo.

j) Otros factores de riesgo

En la literatura médica pueden encontrarse varios trabajos que han analizado otros factores pronósticos de progresión del EB que no aparecen en este estudio. Por ejemplo, puede aumentar el riesgo de malignización en los pacientes con HHD, en los pacientes obesos y en los fumadores. En cambio, la ingesta de alcohol y la presencia de *Helicobacter Pylori* gástrico no suponen un mayor riesgo. Otros estudios epidemiológicos han comunicado que en pacientes con ingesta diaria de AAS y otros AINEs, disminuye la posibilidad de progresión neoplásica del EB (117,118).

El estudio de Avidan et al (119) publicó que, en un grupo de pacientes con EB y DAG o ADC, la presencia de HH era superior (84 %) que en pacientes con Barrett sin displasia (65 %), con diferencias estadísticamente significativas. Además, en el análisis de regresión logística, el tamaño de la HH, aumentaba el riesgo de progresión 1.2 veces por cada centímetro de hernia. En cambio Anaparthi (92) no apreció influencia de la presencia de HH en la malignización del EB en su estudio multicéntrico sobre 1.175 pacientes.

El sobrepeso mantenido puede contribuir a padecer un mayor riesgo de malignización del EB. Desde la obesidad grado I (IMC 30-34.9), este riesgo va aumentando según el grado de obesidad (HR 2.24 en obesidad grado II, IMC 35-39.9). (120)

Varios estudios (121) han comunicado que los fumadores activos, e incluso los exfumadores, tienen mayor riesgo de malignización del EB (OR 3.7, 95% CI 1.4-9.9). Un estudio basado en un registro en Irlanda del Norte de 3.167 pacientes diagnosticados de EB, comunicó que, de los 117 pacientes que malignizaron, había una alta asociación de fumadores (HR = 1.83; 95% CI: 1.14–2.92) y exfumadores (HR = 1.53; 95% CI: 0.95–2.45) (122),

En cambio, en el mismo estudio (122) el alcohol no parece que tenga relevancia en la malignización del EB. La ingesta de más de 10 unidades de alcohol por semana no aumentó el riesgo comparado con los no bebedores (HR = 1.04; 95% CI: 0.60–1.78).

Estos hallazgos fueron reportados incluso con los distintos tipos de bebidas alcohólicas (vino, cerveza y licores). A las mismas conclusiones llegaron Freedman et al. (123). Los bebedores de más de siete bebidas por día no incrementaron el riesgo de malignización del EB (OR = 0.97; 95% CI = 0.68-1.36).

k) Score y grupos de riesgo

El objetivo principal de este trabajo en su aplicación clínica para poder determinar los factores de riesgo de malignización y separar a los pacientes en grupos de riesgo. Es decir, vigilar y tratar de distinta forma a cada grupo de riesgo y, de esta manera, poder informar al paciente sobre el verdadero riesgo que padece.

En 2018, Parasa et al publicaron un estudio multicéntrico con 2.697 pacientes en 5 hospitales de EE.UU y un hospital holandés sobre la malignización del EB. Los autores utilizaron 4 variables (sexo, tabaco, longitud EB y presencia de DBG) para establecer un score y poder separar a los pacientes según el riesgo de progresión. En este estudio 154 pacientes malignizaron, 5.7 % de progresión total y 0.95 % de progresión anual. Al estratificar en grupos de riesgo, obtuvieron un 0.5 % de malignización total en el grupo de riesgo bajo (0.13 % anual), 4.6 % en riesgo intermedio (0.73 % anual) y 12.3 % en el grupo de riesgo alto (2.1 % anual) (Figura 28). (124).

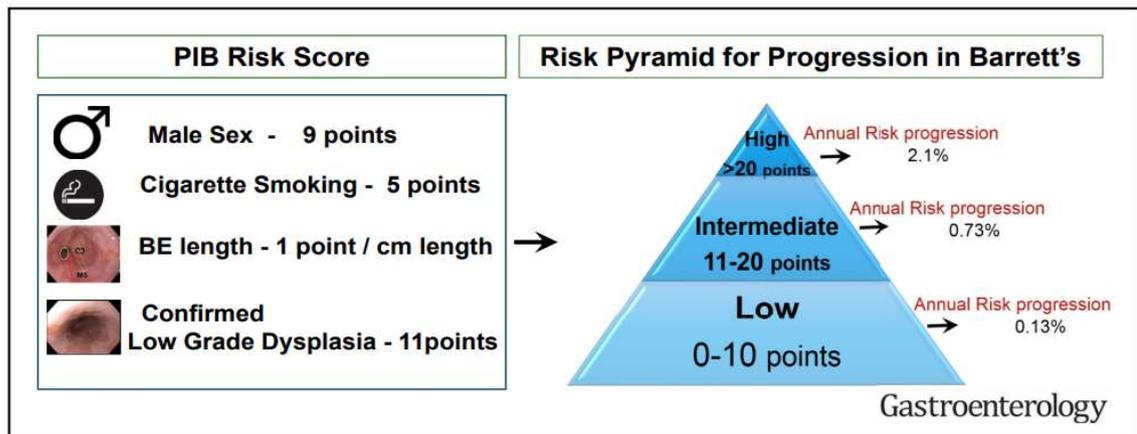


Figura 28. Score y pirámide de riesgo en el estudio de Parasa et al. Gastroenterolgy 2018; 154:1282-9.

De forma similar, en nuestro estudio, parece evidente que un paciente con DBG y expresión aumentada de p53 anómala o Ki67 tiene el mayor riesgo de malignización. Igualmente de alto riesgo debe considerarse a un paciente con EB familiar, en el que la carga genética es más importante que el reflujo, y el riesgo de malignización es mayor y más precozmente.

Estos pacientes con riesgo alto (n=5) malignizaron todos. En estos casos, el seguimiento endoscópico debería realizarse cada seis meses. La ablación con radiofrecuencia del segmento metaplásico junto a un control de reflujo ácido y biliar mediante cirugía antirreflujo puede ser la mejor opción. Estas estrategias terapéuticas y de screening ya están aceptadas en los protocolos y guías de la mayoría de las asociaciones internacionales de gastroenterología (125, 126, 127), como la AGA (American Gastroenterological Association), la BSG (British Society of Gastroenterology) o la SFED (Société Française d'Endoscopie Digestive). Figura 29. De hecho, hemos comentado anteriormente que la indicación actual de la ablación del EB con RF es la presencia de displasia (128,129).

En cuanto al control de reflujo, aunque la cirugía antirreflujo no impide en todos los casos la malignización del EB, ha demostrado que, cuando es eficaz e impide el reflujo, protege mejor que los IBPs de la proliferación y progresión (111). Además, también se ha comunicado que la cirugía antirreflujo controla más eficazmente ambos tipos de reflujo, ácido y biliar, que participan en la etiopatogenia del EB, por lo que en estos pacientes de alto riesgo es necesario el mejor control posible de la enfermedad (130,131, 108).

Grade of dysplasia	ACG	ASGE	AGA	BSG	SFED
NDBO	Two OGDs within first year, then every 3 years if no dysplasia	Consider no surveillance. If surveillance is elected, OGD every 3–5 years	OGD every 3–5 years	SSBO (<3 cm): OGD every 3–5 years LSBO (> 3 cm): OGD every 2–3 years	SSBO (< 3 cm): OGD every 5 years LSBO (3–6 cm): OGD every 3 years LSBO (> 6 cm): OGD every 2 years
LGD*	Repeat OGD within 6 months; if no HGD, then every 1 year	Repeat OGD within 6 months; if no HGD, then every 1 year	OGD every 6–12 months	Repeat OGD within 3 months; if no HGD, then every 6 months	Repeat OGD. If LGD confirmed, OGD at 6 months, 1 year, then yearly
HGD*	Repeat OGD within 3 months, then every 3 months or consider endoscopic therapy	Consider repeat OGD within 3 months or endoscopic therapy	OGD every 3 months in the absence of endoscopic therapy	Consider endoscopic therapy	Repeat OGD. If HGD confirmed, endoscopic or surgical treatment

*Confirmation of presence and grade of dysplasia by an expert gastrointestinal pathologist.
AGA, American Gastroenterological Association; ASGE, American Society for Gastrointestinal Endoscopy; BSG, British Society of Gastroenterology; HGD, high-grade dysplasia; LGD, low-grade dysplasia; LSBO, long segment BO; NDBO, non-dysplastic Barrett's oesophagus; OGD, oesophagogastroduodenoscopy; SFED, French Society of Digestive Endoscopy; SSBO, short segment BO.

Figura 29. Guías sobre la vigilancia endoscópica del EB en distintas sociedades internacionales de gastroenterología.

Por otro lado, para los pacientes que no presentan, al menos, tres de los cuatro criterios de alto riesgo, podemos separar un subgrupo de hombres mayores de 65 años, con segmentos metaplásicos largos, hipomotilidad del cuerpo esofágico y un reflujo ácido y biliar severo con fallo del tratamiento. Este grupo, de riesgo intermedio, debería vigilarse anualmente, y en nuestra opinión también se pueden beneficiar de la radiofrecuencia, aunque no esté demostrado aún su coste-efectividad. Fueron incluidos en este subgrupo 32 pacientes, de los que malignizaron 11 (33 %), por lo que tanto la endoscopia anual y la ablación mucosa estarían justificados. Además, en nuestra serie son un subgrupo limitado de pacientes (22 %), por lo que no supondría una importante carga asistencial ni de gasto hospitalario.

El grupo de riesgo bajo incluiría a las mujeres y pacientes con EB corto y reflujo leve, con buen control del reflujo ácido comprobado con pHmetría. La vigilancia endoscópica en este grupo podría realizarse cada 3-5 años y no estaría justificada, en la actualidad, la ablación mucosa. En nuestra serie, se consideró que tenían un riesgo bajo 110 pacientes, de los que ninguno progresó a un ADC. En cualquier caso, la persistencia de un reflujo ácido patológico aumenta el riesgo de malignización, por lo que en estos casos sería necesario optar por un tratamiento quirúrgico o aumentar la dosis de IBPs hasta que la pHmetría sea negativa (132,133, 134).

En el siguiente algoritmo resumimos la propuesta del manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes con EB según la signación a los distintos grupos de riesgo (Figura 30).

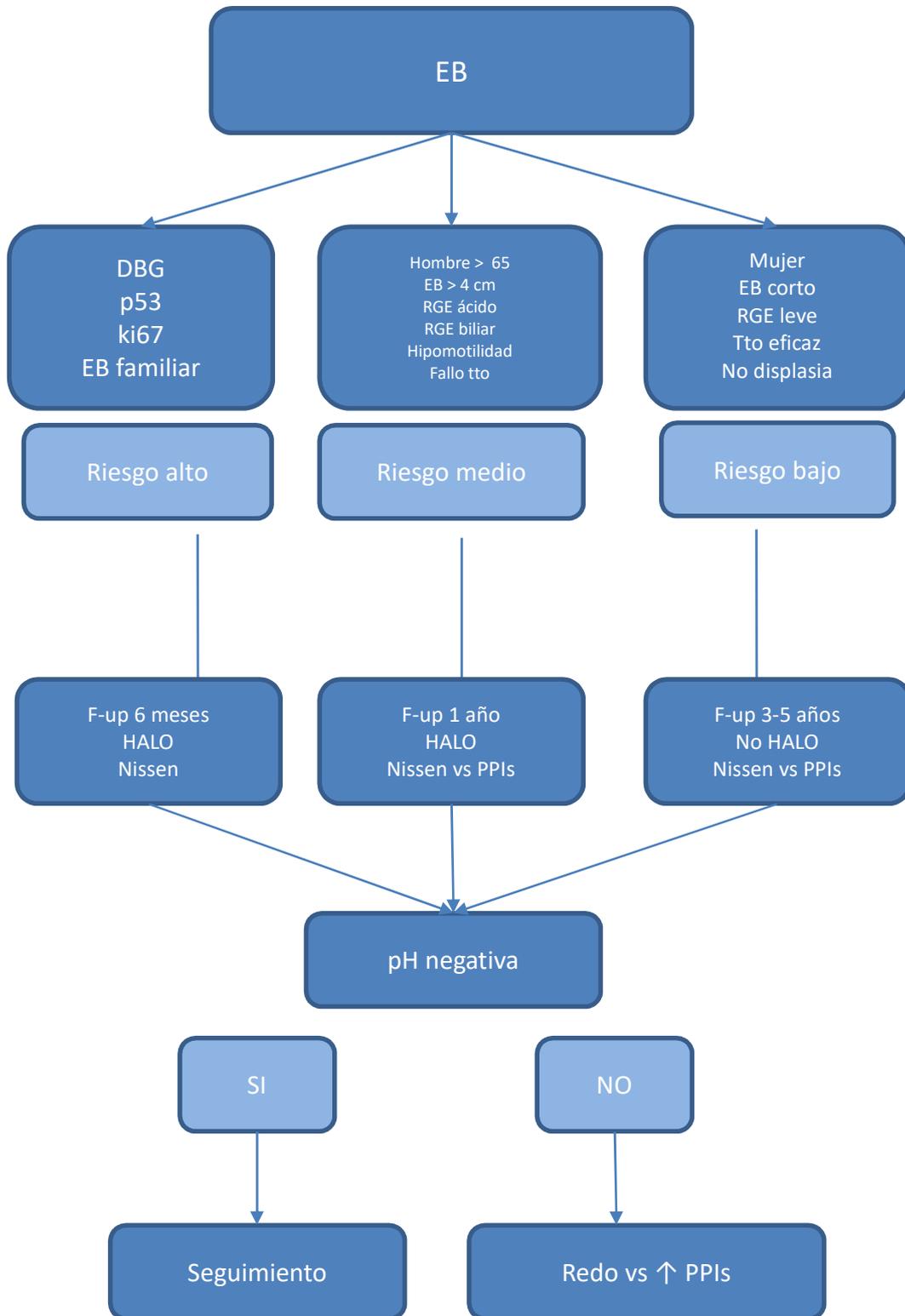


Figura 30. Propuesta del manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes con EB

5.2. Conclusiones

1.- El riesgo de malignización en los pacientes diagnosticados de esófago de Barrett es muy variable, dependiendo de diversas características de la enfermedad y del enfermo.

2.- La presencia de displasia de bajo grado en el epitelio metaplásico del esófago de Barrett y de una alta positividad inmunohistoquímica para los marcadores de proliferación p53 y ki67, supone un muy alto riesgo de malignización.

3.- Los pacientes diagnosticados de esófago de Barrett familiar tienen mayor riesgo de malignización que en los casos esporádicos, y además lo hacen más precozmente.

4.- Los hombres mayores de 65 años, segmentos metaplásicos mayores de 4 centímetros, pacientes con un elevado reflujo ácido y biliar patológico, hipomotilidad del cuerpo esofágico y fallo del tratamiento médico o quirúrgico; tienen un riesgo intermedio de malignización.

5.- En estos grupos, las opciones terapéuticas y seguimiento endoscópico debería ser diferente que en los pacientes con ausencia de esas características de la enfermedad, catalogados como riesgo bajo.

BIBLIOGRAFÍA

VI. BIBLIOGRAFÍA

1. Sjogren RW, Johson LF. Barrett's esophagus: A review. *Am J Med* 1983; 2:313-324
2. Cameron AJ, Zinsmeister AR, Ballard DJ. Prevalence of columnar-lined Barrett's esophagus comparison of population based clinical and autopsy findings. *Gastroenterology* 1990; 99: 918-925
3. Borrie J, Golwater L. Columnar cell-lined esophagus: Assessment of etiology and treatment: a 22 years experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976; 71: 825-834
4. Barret NR. Chronic peptic ulcer of the esophagus and esophagitis. *Br J Surg* 1950; 38: 175-182
5. Ramírez MA, Fluxa F. Esófago de Barrett. Revisión de la literatura. *Gastroenterología* 2015; 26: 557-564
6. Schridde H. Uber Magenschleimhaut-Inseln vom bauer fundusdrusen región un den unteren, oesophagealen cardialdrusen gleichende in obersten oesophagusabschnitt. *Virchow Arch Pathol Anat* 1904; 175: 1-16
7. Taylor AL. The epitelial heterotopias of the alimentary tract. *J Pathol Bacteriol* 1927; 30: 415-449
8. Jackson C. Peptic ulcer of the esophagus. *JAMA* 1929; 92: 369-372
9. Allison PR, Johnstone AS. The oesophagus lined with gastric mucous membrane. *Thorax* 1953; 8: 87-101
10. Cameron AJ, Ott BJ, Payne WS. The incidence of adenocarcinoma in columnar-lined Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 1985; 313: 857-890
11. Reid BJ, Weinstein WM. Barrett's esophagus and adenocarcinoma. *Ann Rev Med* 1987; 38: 477-492
12. Moersch RN, Ellis FH, McDonaald JR. Pathologic changes occurring in severe reflux esophagitis. *Surg Gynecol Obstet* 1959; 108: 476-484
13. Naef AP, Savary M, Ozzello L. Columnar-lined lower esophagus: An acquired lesión with malignant predisposition. *J Thorax Cardiovasc Surg* 1975; 70: 826-834
14. Iascone C, De Meester TR, Little AG et al. Barrett's esophagus : Functional assessment, proposed pathogenesis and therapy. *Arch Surg* 1983; 118: 543-549

15. Abrams L, Heath D. Lower oesophagus lined with intestinal and gastric epithelia. *Thorax* 1965; 20: 66-72
16. Burgess JN, Payne WS, Andersen HA. Barrett's esophagus: The columnar epithelial lined lower esophagus. *Mayo Clin Proc* 1971; 46: 728-734
17. Skinner DB, Wather BC, Riddell RH et al. Barrett's esophagus. Comparison of benign and malignant cases. *Ann Surg* 1983; 198: 554-558
18. Tytgat GN, Hameeteman W, Onstenk R. The spectrum of columnar lined esophagus in Barrett's esophagus. *Endoscopy* 1989; 21: 177-185
19. Reid BJ, Weinstein WM, LEWIN KL et al. Endoscopic biopsy can detect high-grade dysplasia or early carcinoma in Barrett's esophagus without grossly recognizable lesions. *Gastroenterology* 1988; 94: 81-90
20. HAMILTON SR. Reflux esophagitis in Barrett's esophagus. *Gastrointest Pat* 1990; pp 11-68
21. Hayward J. The lower end of the oesophagus. *Thorax* 1961; 16: 36-41
22. McCallum RW, Polepalle S, Davenport K et al. Progress report on Barrett's esophagus study. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 46-51
23. Paull G, Trier JS, Dalton MD et al. The histologic spectrum of the Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 1976; 295: 476-480
24. Geboes K, Geboes KP, Ectors N. The histologic classification of Barrett's esophagus. *Acta Endosc.* 1992; 22: 485-495
25. Tytgat GN, Hameeteman W. The neoplastic potential of columnar-lined Barrett's esophagus. *World J Surg* 1992; 16 (2): 308-314
26. Variend S, Howat AJ. Upper esophageal gastric heterotopia: A prospective necropsy study in children. *J Clin Pathol* 1988; 41: 742-747
27. Oberg S, Clark G, DeMeester T. Barrett's esophagus. Update of pathophysiology and management. *Hepato-Gastro* 1998; 45: 1348-1356
28. Gillen P, Keeling P, Byrne PJ et al. Experimental columnar metaplasia in the canine oesophagus. *Br J Surg* 1988; 75: 113-118
29. Emura F, Chandrasekar VT, Hassan C et al. Rio de Janeiro global consensus on landmarks, definitions and classifications in Barrett's esophagus: World Endoscopy Organization Delphi Study. *Gastroenterology* 2022; 163:84-96.

30. Clark G, Ireland A, Peters J et al. Short segment Barrett's esophagus: a prevalent complication of gastroesophageal reflux disease with malignant potencial. *J Gastrointest Surg* 1997; 1: 113-122
31. Attwood SA, DeMeester TR, Bremner CG. Alkaline gastroesophageal reflux: Implications in the development of complications in Barrett's columnar lined lower esophagus. *Surgery* 1989; 106: 764-770
32. Shields HM, Zwas F, Antonioli DA et al. Detection of a distinctive surface cells at the junction of squamous and Barrett's epithelium. *Gastroenterology* 1991; 100: A159
33. Appelman HD. Apart from the specialized mucosal type, how can Barrett's mucosa be distinguished from the normal cardia mucosa. *The esophageal mucosa. 300 questions 300 answers.* Giuli R Ed. Elsevier. Amsterdam 1994; pp 880-898
34. Haggitt RC, Reid BJ, Rabinovitch PS et al. Barrett's esophagus: Correlation between mucin histochemistry, flow cytometry and histologic diagnosis for predicting increased cancer risk. *Am J Pathol* 1988; 131: 53-61
35. Phillips RW, Wong RK. Barrett's esophagus: Natural history, incidence, ethiology and complications. *Gastroenterol Clin North Am* 1991; 20: 791-816
36. Mann NS, Tsai MF, Nair PK. Barrett's esophagus in patients with symptomatic reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 1494-1498.
37. Eusebi LH, Telese A, Cirotta GG et al. Effect of gastro-esophageal reflux symptoms on the risk of Barrett's esophagus: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterology Hepatology.* 2022; 37:1507-16
38. Khoury GA, Bolton J. Age: An important factor in Barrett's esophagus. *Ann R Coll Surg Engl* 1989; 71: 50-55
39. Gerson LB, Shetler K. Prevalence of Barrett's esophagus in asymptomatic individuals. *Gastroenterology* 2002; 123: 461-467
40. Wang A, Mattek N, Liebermann CC. The value of traditional upper endoscopy as diagnostic test for Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2008, 68(5):859-66
41. Rodriguez A, Gordillo J, Uchima H et al. Prevalencia y características epidemiológicas del esófago de Barrett. *Gastroenterología y Hepatología* 2014; 37: 394-401.
42. Parrila P, Ortiz A, Martinez De Haro LF. Evaluation of the magnitude of gastro-esophageal reflux in Barrett's esophagus. *Gut* 1990; 31: 964-967

43. Stein HJ, Barlow AP, DeMeester TR, Hinder RA. Complications of gastroesophageal reflux disease. *Ann Surg* 1992; 216: 35-43
44. Liron R, Parrilla P, Martínez De Haro LF et al. Quantification of duodenogastric reflux in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 32-36
45. C.G.Bremner,V.P.Lynch,EllisF.H Jr.Barrett's esophagus: Congenital or acquired? An experimental study of esophageal mucosal regeneration in the dog. *Surgery* 1970;68: 209-216
46. Pera M, Brito MJ, Poulsom R, Riera E, Grande L, Hanby A, Wright NA C.G.Bremner,V.P.Lynch,EllisF.H Jr.Barrett's esophagus: Congenital or acquired? An experimental study of esophageal mucosal regeneration in the dog. *Carcinogenesis* 2000 Aug;21(8):1587-91
47. Bechi P, Pucciani F, Baldini F et al. Long-term ambulatory enterogastric reflux monitoring. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1297-1306
48. Vaezi MF, Richter JE. Role of acid and duodenogastroesophageal reflux y gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1996; 111: 1192-1199
49. Champion G, Richtner JE, Vaezi MF et al. Duodenogastroesophageal reflux: Relationship to pH and importance in Barrett's esopagus. *Gastroenterology* 1994; 107: 747- 754.
50. Csendes A, Smok G, Cerda G et al. Prevalence of helicobacter pylori in patients con gratro-esophageal reflux or Barrett's esophagus. *Dis Esophagus* 1997; 10: 38-42.
51. Stolte M, Meining A, Koop H. Eradication of Helicobacter pylori heals atrophic corpus gastritis caused by long-term treatment with omeprazole. *Virchows Arch* 1999; 434: 91-94
52. Sartori S, Nielsen I, Indelli M et al. Barrett'esophagus after chemotherapy wit cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil: An iatrogenic injury?. *Ann Intern Med* 1991; 114: 210-214
53. Peters FT, Sleijfer DT, Van Imhoff GW. Is chemotherapy associated with development of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 923-926
54. Crabb DW, Berk MA, Hall TR. Familiar gastroesophageal reflux and development of Barrett's esophagus. *Ann Intern Med* 1985; 52: 103-107
55. Munitiz V, Parrilla P, Ortiz A et al. High risk of malignancy in familial Barrett's esophagus. Presentation of one Family. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 806-809

56. McCentee GP, Stuart RC, Byrne PJ et al. An evaluation of surgical and medical treatment of Barrett's esophagus. *Gullet* 1991; 1: 169-174
57. Howden CW. Clinical pharmacology of omeprazole. *Clin Pharmacokinet* 1991; 20: 38-49
58. Laursen LS, Bondesen S, Hansen J. Omeprazole 20 mg or 40 mg for the treatment of gastroesophageal reflux disease A double blind comparative study. *Gastroenterology* 1992; 102-110.
59. Leite L, Johnston B, Just R, Castell D. Persistent acid secretion during omeprazole therapy: A study of gastric acid profiles in patients demonstrating failure of omeprazole therapy. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1527-1533
60. Maccloy RF, Bardhan KD, Cattan D et al. Pathophysiological effects of long-term acid suppression in man. *Dig Dis Sci* 1995; 40 (Supl 2): 96-120
61. Thrift AP. Determination of risk for Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2016; 32: 319-324
62. Moayyedi P, El-Serag HB. Current Status of Chemoprevention in Barrett's Esophagus. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2021 Jan;31(1):117-130
63. Alkhayat M, Kumar P, Sanaka KO, Thota PN. Chemoprevention in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021; 14:1-13.
64. Parrilla P, Martinez De Haro L, Ortiz A, Munitiz V et al. Long-term results of a randomized prospective study comparing medical and surgical treatment of Barrett's esophagus. *Ann Surgery* 2003; 237: 291-298
65. Martinez De Haro L, Ortiz A, Parrilla P, Munitiz V et al. Long-term follow-up malignancy biomarkers in patients with Barrett's esophagus undergoing medical or surgical treatment. *Ann Surgery* 2012; 255: 916-921-
66. Gough MD, Gilliam AD, Stoddard CJ, Ackroyd R. Barrett's esophagus: Patients information and the internet. The patients perspective. *Dis Esophagus* 2003; 16 (2): 57-9
67. Wang KK. Updated guidelines 2008 for diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:788-97
68. Sing S, Manickan P, Amin AV et al. Incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus with low-grade dysplasia: A systematic review and meta-analysis. *Gastrointestinal Endoscopy* 2014; 79 (6): 897-909

69. Montgomery E, Goldblum JR, Greenson JK et al. Dysplasia as a predictive marker for invasive carcinoma in Barrett esophagus: a follow-up study based on 138 cases from a diagnostic variability study. *Hum Pathol* 2001 Apr; 32(4):379-88
70. Mathieu LN, Kanark NF, Tsai HL et al. Age and sex differences in the incidence of esophageal adenocarcinoma: Results from the surveillance, epidemiology and end results (SEER) registry (1973-2008). *Dis Esophagus* 2014; 27: 757-763
71. De Jonge PJ, Van Blankenstein M, Looman CW et al. Risk of malignant progression in patients with Barrett's oesophagus: A Dutch nationwide cohort study. *Gut* 2010; 59: 1030-1036
72. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM et al. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2011; 365: 1375-1383
73. Krishnamoorthi R, Borah B, Heien H et al. Rates and predictors of progression to esophageal carcinoma in a large population-based Barrett's esophagus cohort. *Gastrointest Endosc* 2016; 84 (1): 40-46
74. Yousef F, Cardwell C, Cantwell M et al. The incidence of esophageal cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus : A systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2008; 168 (3): 237-49
75. Kubo A, Corley DA, Jensen CD, Kaur R. Dietary Factors and the risks of esophageal adenocarcinoma and Barrett's esophagus. *Nutr Res Rev* 2010; 23 (2): 230-246
76. Rydell RH, Goldman H, Ransohoff DF et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical application. *Hum Pathol* 1983; 14: 931-68
77. Cook MB, Thrift AP. Epidemiology of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma: Implications for Screening and Surveillance. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2021 Jan;31(1):1-26
78. Camargo MC, Goto Y, Zabaleta J, et al. Sex hormones, hormonal interventions, and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012; 21:20–38
79. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2004; 350:991–1004
80. Sukocheva OA, Wee C, Ansar A et al. Effect of estrogen on growth and apoptosis in esophageal adenocarcinoma cells. *Dis Esophagus* 2012; 26 (6): 628-635
81. Xie SH, Lagergren J. A global assessment of the male predominance in esophageal adenocarcinoma. *Oncotarget* 2016; 7 (25):38876-38883

82. Chak A, Lee T, Kinnard MF et al. Familial aggregation of Barrett's oesophagus, adenocarcinoma oesophageal and oesophagogastric junctional adenocarcinoma in Caucasian adults. *Gut* 2002; 51 (3):323-328
83. Glamour BK, Alaber O, Cioffi G et al. Age of diagnosis in familial Barrett's associated neoplasia. *Fam Cancer* 2022; 21 (1): 115-120
84. Drovdic CM, Goddard KA, Chak A et al. Demographic and phenotypic features of 70 families segregating Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma. *J Med Genet* 2003; 40: 651-656
85. Orloff M, Peterson C, He X et al. Germline mutations in MSR1, ASCC1 and CTHRC1 in patients with Barrett esophagus and esophageal adenocarcinoma. *JAMA* 2011; 306 (4): 410-419
86. Chak A, Ochs-Balcom H, Falk G et al. Familiality in Barrett's esophagus, adenocarcinoma of the esophagus and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15 (9): 1668-1674
87. Fecteau RE, Kong J, Kresak A et al. Association between germline mutation in VSIG10L and Familial Barrett neoplasia. *JAMA* 2016; 2 (10): 1333-9
88. To H, Clemons NJ, Trainer AH. The Geneticd of Barrett's esophagus: A familiar and population-based perspective. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1826-35
89. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340 (11): 825-31
90. Lieberman DA, Oehlke M, Helfand M. Risk factors for Barrett's esophagus in community-based practice. *Am J Gastroenterol* 1997; 92 (8): 1293-99
91. Rubenstein JH, Shahram JM, Whiteman D et al. Esophageal adenocarcinoma incidence in individuals with gastroeophageal reflux: Syntesis and estimates from population studies. *Am J Gastroenterol* 2011; 106 (2): 254-261
92. Anaparthi R, Gaddam S, Kanakadandi V et al. Association between length of Barrett's esophagus and risk of high-grade displasia or adenocarcinoma in patients without displasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(11): 1430-36
93. Pohl H, Pech O, Arash H et al. Lenght of Barrett's oesophagus and cáncer risk: Implications from a large simple of patients with early oesophageal adenocarcinoma. *Gut* 2016; 65(2): 196-201

94. Sikkema M, Steyerberg EW. Predictors for neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus: A prospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(7): 1231-8
95. Thomas T, Abrams KR, De Caestecker JS. Metaanalysis; Cancer risk in Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26 (11-12): 1465-77
96. Wani S, Falk G, Hall M et al. Patients with nondysplastic Barrett's esophagus have low risks for developing dysplasia or esophageal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Mar;9(3):220-7
97. Desai T, Krishnan K, Samala N. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in no-dysplastic Barrett's oesophagus: A meta-analysis. *Gut* 2012; 61: 970-76
98. Duits LC, Van Der Wel MJ, Cotton CC et al. Patients with Barrett's esophagus and confirmed persistent low-grade dysplasia are at increased risk for progression to neoplasia. *Gastroenterology* 2017; 152 (5): 993-1001
99. Small AI, Araujo JL, Leggett CL et al. Radiofrequency ablation is associated with decreased neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus and confirmed low-grade dysplasia. *Gastroenterology* 2015; 149(3): 567-76
100. Phoa KN, Van Vilsteren FG, Weusten BL 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
101. Gadamm S, Singh M, Balasubramanian G et al. Persistence of nondysplastic Barrett's esophagus identifies patients at lower risk for esophageal adenocarcinoma: Results from a large multicenter cohort. *Gastroenterology* 2013; 145(3): 548-556
102. Polkowski W, Van Lanschot JJ, Ten Kate FJ et al. The value of p53 and ki67 as markers for tumours progression in the Barrett's dysplasia carcinoma sequence. *Surg Oncol* 1995;4: 163-171
103. Revilla Nuin B, Parrilla P, Lozano JJ et al. Predictive value of microRNAs in the progression of Barrett esophagus to adenocarcinoma in a long-term followup study. *Ann Surg* 2013; 257(5): 886-93
104. Kerkhof M, Steyerberg Ew, Kusters JG et al. Aneuploidy and high expression of p53 and ki67 is associated with neoplastic progression in Barrett esophagus. *Cancer Biomark* 2008; 4: 1-10
105. Kastelein F, Biermann K, Steyerberg Ew 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

106. Lord RV, Demeester SR, Mpeters SR et al. Hiatal hernia, lower esophageal sphincter incompetence and effectiveness of Nissen fundoplication in the spectrum of gastroesophageal reflux. *J Gastrointest Surg* 2009; 13(4):602-10
107. Lee TY, Lien HC, Chang CS et al. Barrett's esophagus and severe reflux esophagitis share common pathophysiological characteristics among Chinese and Taiwan. *Intern Med* 2008; 47 (20): 1763-73
108. Martinez de Haro L, Ortiz A, Parrilla P et al. Intestinal metaplasia in patients with columnar lined esophagus is associated with high levels of duodenogastroesophageal reflux. *Ann Surg* 2001; 233 (1): 34-39
109. Spechler SJ. Does Barrett's esophagus regress after surgery (or proton pump inhibitors)? *Dig Dis* 2014; 32: 156-163
110. Spechler SJ, Lee E, Ahnen D et al. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: Follow-up of a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2331-8
111. Maret-ouda J, Konings P, Lagergren J, Brusselaers N. Antireflux Surgery and Risk of Esophageal Adenocarcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg* 2016; 263 (2)
112. Corey KE, Schmitz SM, Shaheen NJ. Does a surgical antireflux procedure decrease the incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus? A metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2390-6
113. Chang EY, Morris CD, Seltman AK et al. The effect of antireflux surgery on esophageal carcinogenesis in patients with Barrett esophagus: A systematic review. *Ann Surg* 2007; 246:11-21
114. Singh S, Garg SK, Singh PP et al. Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus: A systematic review and metaanalysis. *Gut* 2014; 63: 1229-37
115. Yao H, Wang L, Li H et al. Proton pump inhibitors may reduce the risk of high-grade dysplasia and/or esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2022;15(1):79-88
116. Chen Y, Sun C, Wu Y et al. Do proton pump inhibitors prevent Barrett's esophagus progression to high-grade dysplasia and esophageal adenocarcinoma? An updated meta-analysis. *Cancer Res Clin Oncol* 2021; 147(9): 2681-91
117. Liao LM, Vaughan TL, Corley DA et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use reduces risk of adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction in a pooled analysis. *Gastroenterology* 2012; 142:442-452

118. Nguyen DM, Richardson P, EL-Serag HB et al. Medications (NSAIDs, statins, proton pump inhibitors) and the risk of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2010; 138: 2260-67
119. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG et al. Hiatal hernia size, Barrett's length and severity of acid reflux are all risk factors for esophageal adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1930-36
120. Krishnamoorthi R, Borah B, Heien H et al. Rates and predictors of progression to esophageal carcinoma in a large population based Barrett's esophagus cohort. *Gastrointestinal Endoscopy* 2016; 84: 621-9
121. De Jonge PJ, Steyerberg EW, Kuipers EJ et al. Risk factors for the development of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1421-9
122. Coleman HG, Bhat S, Johnston BT et al. Tobacco smoking increases the risk of high-grade dysplasia and cancer among patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2012; 142: 233-40
123. Freedman ND, Murray LJ, Kamangar F et al. Alcohol intake and risk of esophageal adenocarcinoma: a pooled analysis from the BEACON Consortium. *Gut* 2011; 60 (8):1029-37
124. Parasa S, Vennalaganti S, Gaddam S et al. Development and validation of a model to determine risk of progression of Barrett's esophagus to neoplasia. *Gastroenterology* 2018; 154:1282-9
125. Spechler SJ. Barrett's esophagus: The American perspective. *Dig Dis* 2013; 31 (1): 10-16
126. Di Pietro M, Fitzgerald RC. BSG Barrett guidelines working group. Revised British Society of Gastroenterology recommendation on the diagnosis and management of Barrett's esophagus with low-grade dysplasia. *Gut* 2018; 67(2): 392-8
127. Playford RJ. New British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for the diagnosis and management of Barrett's esophagus. *Gut* 2006; 55(4): 442-8
128. Sharma P, Shaheen NJ, Katzka D et al. 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
129. Whitson MJ, Falk GW. Predictors of progression to high-grade dysplasia or adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterol Clin North Am* 2015; 44(2):299-315.

130. Ortiz A, Martínez de haro LF, Parrilla P et al. Conservative treatment versus antireflux surgery in Barrett's oesophagus: long-term results of a prospective study. *B J Surg* 1996;83:274-8.
131. Munitiz V, Martínez De Haro LF, Ortiz MA, Ruiz De Angulo D, Molina J, Bermejo J, Serrano A, Parrilla P. Surgical treatment of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Cir Esp*. 2007; 82(4):214-8.
132. Thota PN, Vennalaganti P, Vennelaganti S ET AL. Low Risk of High-grade Dysplasia or Esophageal Adenocarcinoma among Patients with Barrett's Esophagus Less Than 1 cm (Irregular Z Line) Within 5 Years of Index Endoscopy. *Gastroenterology*. 2016 Dec 14. pii: S0016-5085(16)35488-9.
133. Graham D, Lipman G, Sehgal V, Lovat LB. Monitoring the premalignant potential of Barrett's oesophagus. *Frontline Gastroenterology* 2016; 7:316-322.
134. Stier MW, Lodhia N, Jacobs J et al. Perceptions of risk and therapy among patients with Barrett's esophagus: a patient survey study. *Dis Esophagus* 2018 Apr 1; 31(4).