



UNIVERSIDAD DE MURCIA

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, PEDIATRÍA,
OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA**

Tratamiento Médico Versus Quirúrgico en el
Esófago de Barrett: Resultados Clínicos,
Histológicos y Moleculares (ki-67, p53 y
Apoptosis) a largo plazo, de un Estudio
Prospectivo y Randomizado.

D. David Ruiz de Angulo Martín

2015

D. Pascual Parrilla Paricio, Luisa F. Martínez de Haro y M. Ángeles Ortiz Escandell, Catedrático de Universidad del Área de Ciencias de la Salud en el Departamento de Cirugía, Pediatría Obstetricia y Ginecología, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "TRATAMIENTO MÉDICO VERSUS QUIRÚRGICO EN EL ESÓFAGO DE BARRETT: RESULTADOS CLÍNICOS, HISTOLÓGICOS Y MOLECULARES (Ki-67, p53, APOPTOSIS) A LARGO PLAZO, DE UN ESTUDIO PROSPECTIVO Y RANDOMIZADO", realizada por D. David Ruiz de Angulo Martín, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 03 de Marzo de 2015

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Pascual Parrilla pues su motivación permanente ha impulsado en gran medida la realización de esta tesis. Además, representa un inmejorable ejemplo de buen médico, cirujano, investigador y amigo. Confieso que escucharle impartir clase en la Universidad ya dejó en mí una huella, marcada posteriormente con la convivencia diaria, basada en la fuerza de voluntad, el inconformismo, el sacrificio y la solidaridad con las personas que día a día intento cultivar y transmitir humildemente a todos los que me rodean. Este trabajo, cuyos resultados han ayudado y sin duda beneficiarán a muchos pacientes, es fruto de un constante esfuerzo clínico e investigador tanto suyo como de los profesores que a continuación menciono.

A las Profesoras M. Ángeles Ortiz y Luisa F. Martínez de Haro por su apoyo y cariño que han resultado de vital importancia para superar por un lado los momentos difíciles y por otro para disfrutar intensamente aquellos más agradables. Hablar, saber escuchar y compartir estados de ánimo con ellas me han ayudado sobremanera. Sus amplios conocimientos de la patología esofágica han generado los cimientos de mi formación en este apasionante campo de la Cirugía General.

Al Profesor Vicente Munitiz por su colaboración inestimable en la realización de esta tesis, en la práctica clínica diaria y, sobre todo, por su visión general de la vida que me mantiene unido a la realidad de lo importante cuando me pierdo en la vorágine hospitalaria.

A María Dolores Navarro por su amistad, su complicidad, sus consejos y porque sin ella realizar las pruebas funcionales del esófago no sería lo mismo.

El cariño y, en algunos casos, amistad que mantengo con los miembros del staff y residentes del Servicio de Cirugía, han contribuido en gran medida a éste y otros proyectos que he realizado.

A todos los compañeros que, desde la siempre compleja, sacrificada y a veces poco reconocida investigación básica, han contribuido de manera muy importante con su esfuerzo y grandes conocimientos en la materia a la realización de esta tesis, claro ejemplo de investigación traslacional.

A los pacientes, auténtico motor e inspiración de todo buen cirujano. Su ánimo y, sobre todo su sufrimiento, me alientan a esforzarme más cada día, luchando por alcanzar el utópico día en que no haya personas enfermas, o si las hay, que verdaderamente podamos ayudar a todas.

A María José, mis padres y hermano.

Por mis preciosos hijos.

ABREVIATURAS

ADC: Adenocarcinoma.

ADCE: Adenocarcinoma de Esófago.

DAG: Displasia de Alto Grado.

DBG: Displasia de Bajo Grado.

EB: Esófago de Barrett.

EEI: Esfínter Esofágico Inferior.

ERGE: Enfermedad por Reflujo Gastro-Esofágico.

FP: Funduplicatura.

FPN: Funduplicatura de Nissen.

IBP: Inhibidores de la Bomba de Protones.

MI: Metaplasia Intestinal.

RDGE: Reflujo Duodeno-Gastro-Esofágico.

RF: Radiofrecuencia.

RGE: Reflujo Gastro-Esofágico.

UEG: Unión Esófago-Gástrica.

ÍNDICE

1.- ANÁLISIS DE OBJETIVOS.....	10
2.- REVISIÓN DE CONOCIMIENTOS SOBRE EL ESÓFAGO DE BARRETT.....	13
2.1.- DEFINICIÓN.....	14
2.1.1.- EVOLUCIÓN HISTÓRICA DEL CONCEPTO.	
2.1.2.- DEFINICIÓN ACTUAL.	
2.2.- ANATOMÍA PATOLÓGICA.....	18
2.2.1.- DATOS MACROSCÓPICOS.	
2.2.2.- DATOS MICROSCÓPICOS.	
2.3.- EPIDEMIOLOGÍA.....	19
2.4.- ETIOPATOGENIA.....	21
2.4.1.- TEORÍA CONGÉNITA.	
2.4.2.- TEORÍA ADQUIRIDA.	
2.4.2.1.- REFLUJO ÁCIDO.	
2.4.2.2.- REFLUJO DUODENOGÁSTRICO.	
2.4.2.3.- OTROS FACTORES INVOLUCRADOS.	
2.5.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	25
2.6.- DIAGNÓSTICO.....	26

2.7.- TRATAMIENTO.....	29
2.7.1.- CONSERVADOR.	
2.7.2.- QUIRÚRGICO.	
2.7.3.- ENDOSCÓPICO.	
2.8.- EVOLUCIÓN DEL ESÓFAGO DE BARRETT A DAG Y ADC.....	35
2.9.- VIGILANCIA DE LOS PACIENTES CON EB.....	41
2.10.- BIOMARCADORES EN EL ESÓFAGO DE BARRETT.....	43
2.10.1.- CONCEPTO DE Ki-67, p53 Y APOPTOSIS.	
2.10.2.- VALOR PREDICTIVO DE LOS BIOMARCADORES.	
3.- PACIENTES Y MÉTODO.....	48
3.1.- GRUPOS DE PACIENTES.....	49
3.1.1.- ESTUDIO CLÍNICO, ENDOSCÓPICO E HISTOLÓGICO.	
3.1.2.- ESTUDIO DE BIOMARCADORES.	
3.2.- MÉTODO DE ESTUDIO.....	56
3.2.1.- ESTUDIO CLÍNICO, ENDOSCÓPICO E HISTOLÓGICO.	
3.2.2.- ESTUDIO DE BIOMARCADORES.	
3.3.- MÉTODO ESTADÍSTICO.....	61

4.- RESULTADOS.....	62
4.1.- ESTUDIO CLÍNICO, ENDOSCÓPICO E HISTOLÓGICO.....	63
4.1.1.- CLÍNICOS, ENDOSCÓPICOS E HISTOLÓGICOS.	
4.1.2.- PROGRESIÓN A DISPLASIA Y ADENOCARCINOMA.	
4.2.- ESTUDIO DE BIOMARCADORES.....	71
4.2.1.- CLÍNICOS, ENDOSCÓPICOS Y FUNCIONALES.	
4.2.2.- CORRELACIÓN ENTRE DATOS HISTOLÓGICOS Y BIOMARCADORES DE MALIGNIDAD.	
4.2.3.- COMPARACIÓN ENTRE EL TRATAMIENTO MÉDICO Y EL QUIRÚRGICO.	
4.2.4.- COMPARACIÓN ENTRE LOS SUBGRUPOS DE TRATAMIENTO MÉDICO Y QUIRÚRGICO EFICACES.	
5.- DISCUSIÓN.....	80
5.1.- ESTUDIO CLÍNICO, ENDOSCÓPICO E HISTOLÓGICO.....	81
5.2.- ESTUDIO DE BIOMARCADORES.....	86
6.- CONCLUSIONES.....	91
7.- BIBLIOGRAFÍA.....	93

1.-ANÁLISIS DE OBJETIVOS

El esófago de Barrett (EB) es la presencia de metaplasia columnar en el esófago distal, con diferenciación intestinal en el estudio histológico, y que está relacionado con el reflujo gastroesofágico (RGE) severo y prolongado^{1,2}. La importancia de esta condición adquirida radica en su potencial neoplásico como precursor del adenocarcinoma esofágico (ADCE) a través de la secuencia metaplasia intestinal (MI)-displasia de bajo grado (DBG)-displasia de alto grado (DAG)-adenocarcinoma (ADC)^{3,4}, enfermedad cuya incidencia está aumentando alarmantemente en los países industrializados^{5,6,7,8}. Por tanto, el tratamiento ideal del EB no solo debe ir dirigido a controlar los síntomas de reflujo y corregir las lesiones inflamatorias agudas asociadas sino también, y lo que es más importante, a prevenir la aparición de displasia y ADC.

Las principales opciones terapéuticas de las que disponemos en la actualidad son el tratamiento médico de por vida y la cirugía antireflujo. Ambas se han mostrado igualmente eficaces en relación al control de los síntomas y ninguna ha conseguido hacer desaparecer completamente el segmento metaplásico^{9,10,11}, por lo que la posibilidad de degeneración persiste. La clave para determinar qué tratamiento es mejor en el EB está en averiguar cual tiene mayor efecto preventivo en la progresión a ADCE. En este sentido, nosotros iniciamos en 1982 un estudio prospectivo y randomizado comparando ambos tipos de tratamiento. El estudio se ha prolongado hasta la actualidad habiéndose comunicado los resultados en 2 ocasiones^{10,12}. Sin embargo, dado que la incidencia de ADC sobre EB es muy baja^{13,14} y se necesitarían cientos de pacientes seguidos durante un largo periodo de tiempo, este tipo de estudios no pueden aportar conclusiones definitivas al respecto.

Por todo ello decidimos pasar a la investigación traslacional, junto con el equipo de investigadores básicos de nuestro hospital, a fin de determinar no sólo la presencia de variaciones histológicas como la DBG, la DAG y el carcinoma invasor, sino también

analizar en los pacientes con EB las alteraciones que afectan a la apoptosis celular, la expresión de p53 y la cuantificación de Ki-67, y así valorar en profundidad el efecto de cada tratamiento en la estabilidad del epitelio metaplásico, e intentar concluir qué tipo de tratamiento (médico o quirúrgico) es más eficaz a nivel molecular.

Por tanto, los **objetivos** de esta tesis doctoral son:

- 1. Determinar qué tipo de tratamiento, médico o quirúrgico, es más eficaz no solo en el control de los síntomas de reflujo en los pacientes con EB sino también en prevenir su progresión a displasia y ADC.**
- 2. Estudiar el grado de apoptosis, el índice de proliferación celular (Ki-67) y la expresión de proto-oncogenes (p53) en las biopsias de los pacientes con EB y observar su evolución en el tiempo tras la aplicación del tratamiento médico o quirúrgico, para determinar si alguno de los dos estabiliza el epitelio metaplásico disminuyendo en mayor medida la probabilidad de sufrir transformación maligna.**

2.-REVISIÓN DE CONOCIMIENTOS SOBRE EL ESÓFAGO DE BARRETT

2.1.- DEFINICIÓN

2.1.1.- EVOLUCIÓN HISTÓRICA DEL CONCEPTO

Aunque quedan aún preguntas sin respuesta en relación al EB también es cierto que la evolución experimentada durante los últimos doscientos años nos ha permitido superar muchas barreras y acercarnos a otras.

Históricamente fue Schmidt el primero que describió en 1805 la presencia de islotes de mucosa gástrica en el esófago¹⁵. Tuvo que pasar un siglo para que Schride encontrara islotes aberrantes de epitelio columnar y tamaño variable en la región postcricoidea de más del 70% de las autopsias practicadas¹⁶. El patólogo Wilder Tileston inició el camino hacia la comprensión de la etiología del EB al sugerir en 1906 que las úlceras esofágicas eran debidas a la incompetencia de la unión esofagogástrica (UEG) lo que permitía la regurgitación de contenido gástrico al esófago. Observó que la mucosa que rodeaba a dichas úlceras esofágicas era similar a la mucosa gástrica normal¹⁷. Años más tarde, en 1927, Taylor afirmó que, una vez formado el tejido heterotópico, éste nunca desaparece¹⁸. Otros autores tales como Stewart, Hartfall y Jackson en 1929, Lyall en 1937 y Chamberlin en 1939 también comunicaron la existencia de ulceraciones pépticas en el esófago con epitelio gástrico asociado^{19,20,21,22}.

En 1950 Norman Rupert Barrett, ilustre cirujano nacido en 1903 en Adelaida, Australia²³, publicó en la revista *British Journal of Surgery* sus hallazgos respecto a las úlceras pépticas crónicas del esófago²⁴. En dicho artículo describió el esófago como la parte del tubo digestivo distal al músculo cricofaríngeo y que está tapizado por epitelio escamoso. Desde este punto de vista, el profesor Barrett defendía que aquellas úlceras situadas por debajo de la unión escamocolumnar eran gástricas ya que se encontraban en

mucosa gástrica perteneciente a parte del estómago que había ascendido al tórax. Esta situación era lo que él definió como “esófago corto congénito”.

Allison y Johnstone²⁵ demostraron en 1953 que la porción de tubo digestivo considerada estómago por Barrett era en realidad esófago pues poseía la distribución muscular y las glándulas mucosas propias de dicho órgano; además, no presentaba recubrimiento peritoneal ni células oxínticas gástricas lo que corroboraba su teoría. Por otra parte, aunque creían que su origen era congénito, sugirieron que en algunos casos podría relacionarse con el RGE lo cual fue ampliamente estudiado por Moersch y cols. años más tarde²⁶. Barrett aceptó los argumentos de Allison y Johnstone y, posteriormente, en un artículo escrito por él y publicado en 1957 sugería que dicha condición debía llamarse “*esófago inferior revestido por epitelio cilíndrico*”²⁷. En vista de la historia, y tanto si está justificado como si no, el epónimo esófago de Barrett ha perdurado desde entonces.

El concepto de EB ha sido modificado en el último medio siglo como consecuencia del interés suscitado en numerosos investigadores por el potencial neoplásico de esta patología. Durante las décadas de los 60 y 70 se realizaron diversos estudios acerca de la histología del revestimiento columnar del esófago^{28,29,30}, detallándose distintos tipos de epitelio (cardial, fúndico e intestinal), que podían encontrarse en el seno del segmento metaplásico. Esto creó cierta confusión hasta que Paull y cols.³¹ expusieron en 1976 que podían existir uno, dos o la combinación de los tres epitelios que se distribuían por zonas a lo largo del segmento metaplásico. Así, el epitelio intestinal o especializado se situaba proximalmente junto al epitelio escamoso normal, seguido por el epitelio cardinal, caracterizado por la presencia de células secretoras de moco, y el fúndico, que se localizaba en la porción más distal, poseía células principales y parietales. Por entonces era

un hecho reconocido la relación del EB con el RGE severo^{30,32,33,34}, así como su potencial premaligno^{35,36,37}, destacando el trabajo realizado por Naef³⁸ en 1975 al observar cómo 12 pacientes de 140 con EB desarrollaron ADCE.

Varios estudios anatómicos habían defendido que la presencia de epitelio columnar tipo cardial de 1-2cm en el esófago distal podía considerarse normal³⁹. Del mismo modo, durante la exploración endoscópica se observaban con frecuencia segmentos cortos metaplásicos, circunferenciales o en lengüetas, en sujetos asintomáticos^{40,41,42}. Todas estas trabas a la hora de esclarecer y determinar el concepto de EB, a partir del cual organizar el proceso diagnóstico y terapéutico, se intentaron superar a principio de la década de los 80 cuando algunos autores⁴³ establecieron como criterios endoscópicos de EB que el segmento metaplásico fuera circunferencial, de localización distal, en continuidad con el cardias y con una longitud mínima de 3cm. Esto determinó que, durante unos años, los segmentos cortos de epitelio metaplásico fueran excluidos de este concepto y, en la mayoría de los casos, no se tomaran muestras para estudio histológico siendo un hallazgo puramente endoscópico. Sin embargo, cuando a finales de la década de los 80 se comprobó que el tipo de epitelio que predisponía especialmente al desarrollo de ADC era el de tipo intestinal^{13,44,45}, el concepto de EB se modificó nuevamente haciendo hincapié en las características histológicas^{46,47}. Además, Spechler y cols. encontraron metaplasia de tipo intestinal en el 18% de los pacientes que presentaban una longitud de epitelio columnar inferior a 3cm⁴⁸. Por lo tanto, desde el inicio de la década de los 90 se comenzó a incluir en el concepto de EB a aquellos pacientes que presentaban epitelio de tipo intestinal en segmentos metaplásicos circunferenciales de menos de 3cm de longitud o en lengüetas o en islotes, localizados en el esófago distal, surgiendo el concepto de “EB corto”.

Posteriormente y gracias a la realización de la toma sistemática de biopsias en la UEG durante una endoscopia digestiva alta, se ha introducido el concepto de “EB ultracorto”⁴⁹ para designar a aquellos pacientes en los que se detecta la presencia de epitelio “especializado” a nivel de la UEG pero sin evidencia endoscópica de metaplasia columnar. Sin embargo, todavía no se conoce en la actualidad la significación patológica de este fenómeno ni su relación con el RGE.

Recientemente la mayor controversia en relación al concepto de EB radica en si se incluye o no a la metaplasia de tipo cardial como EB⁵⁰. Estudios genéticos e histoquímicos en el epitelio columnar tipo cardial han revelado alteraciones moleculares, similares a las encontradas en la metaplasia intestinal que pueden predisponer a padecer un cáncer sobre dicha lesión^{51,52}, siendo corroborado este hecho en diversos estudios clínicos^{53,54,55}.

2.1.2.- DEFINICIÓN ACTUAL

Hoy día se entiende por EB la presencia de metaplasia columnar intestinal circunferencial en el esófago distal de 3 o más centímetros de longitud (Barrett clásico). También se incluye dentro del concepto de EB la presencia de epitelio cilíndrico especializado en las biopsias tomadas de segmentos metaplásicos más cortos (Barrett corto), bien sean circunferenciales, en lengüetas o en islotes.

Por tanto, la definición actual de EB incide en la necesidad de observar endoscópicamente un área metaplásica de longitud variable en el esófago distal y que histológicamente presente diferenciación intestinal, ya que es la única con comprobado potencial neoplásico. Se excluye el concepto de EB ultracorto por carecer de datos que permitan asignarle un valor real en la actualidad.

Merced a los datos mostrados al final del apartado anterior y aunque todavía no ha sido aceptado universalmente, la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA)

define actualmente el EB como la condición caracterizada por la presencia de metaplasia columnar (intestinal y cardial) de cualquier longitud, en el esófago distal reemplazando al epitelio escamoso poliestratificado normal que reviste el esófago y que predispone al desarrollo de cáncer⁵⁶.

2.2.- ANATOMÍA PATOLÓGICA

Aunque se ha detallado el concepto de EB y los diversos problemas surgidos en las últimas décadas en torno a su definición, a continuación vamos a detenernos en las características histológicas del EB que debemos conocer para desarrollar y comprender adecuadamente este trabajo.

2.2.1.- DATOS MACROSCÓPICOS

La mucosa de Barrett tiene una apariencia rojiza y aterciopelada la cual se mezcla de manera imperceptible con la mucosa del estómago proximal aunque esta última se diferencia de la anterior por la existencia de pliegues. El epitelio del EB asciende proximalmente como una cubierta circunferencial hasta el epitelio escamoso del esófago. En ocasiones, la mucosa del EB asciende por el esófago en forma de proyecciones en lengüetas irregulares o adopta forma de islotes de epitelio metaplásico en el esófago distal⁵⁷.

2.2.2.- DATOS MICROSCÓPICOS

En la mucosa del segmento metaplásico, en lugar del epitelio escamoso típico del esófago podemos encontrar 3 tipos de epitelio, aislados o en combinación (“mosaico”)⁵⁸:

- a) Epitelio de tipo *cardial*, que recuerda la mucosa del cardias aunque atrófica y que posee células secretoras de moco dispuestas en una superficie foveolar con un patrón vellosa rudimentario.

- b) Epitelio de tipo *fúndico*, propio del cuerpo del estómago, con células principales, parietales y escasas glándulas atróficas.
- c) Epitelio de tipo *intestinal o “especializado”* que representa la MI incompleta. Su presencia es patognomónica de EB, independientemente de la extensión que en el esófago distal tenga el área metaplásica. La aparición de este tipo de epitelio se ha relacionado con una mayor longitud del segmento metaplásico, con mayor tiempo de evolución del RGE y con mayores tasas de reflujo biliopancreático al esófago. Está constituido por células columnares y células productoras de moco (“globet cells”), que son distintivas de este epitelio. Las “globet cells” contienen mucina ácida, sobre todo sialomucina, y pequeñas cantidades de mucina sulfatada, tiñéndose positivamente con el azul alcian a pH 2.5, lo que ayuda a identificar la existencia de este tipo de metaplasia. Por lo que respecta a las células columnares, constituyen una metaplasia intestinal incompleta, ya que al carecer del ribete ciliado y de las características ultraestructurales de las células intestinales verdaderas, no tienen capacidad absorbiva.

También han sido descritas células de Paneth y células enteroendocrinas que son inmunorreactivas a serotonina, somatostatina, polipéptido pancreático y neurotensina. Este es el tipo de epitelio que puede degenerar, por lo que su presencia implica riesgo para desarrollar un ADC, con independencia de la longitud del segmento metaplásico⁵⁹.

2.3.- EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia real del EB se desconoce. No obstante, la generalización del uso de la endoscopia de fibra óptica nos permite afirmar que no es un hecho excepcional,

observándose en el 1%, y oscilando entre 0.8-2%, según las series^{60,61,62}, del total de las endoscopias digestivas altas y en el 12% (rango: 8-20%) de las endoscopias practicadas por síntomas de RGE⁶³. No obstante, van Soest y cols.⁶⁴ han comunicado un alarmante incremento de la incidencia del EB en la población general, independiente del aumento en las exploraciones endoscópicas realizadas, por lo que se trata de un verdadero problema de salud pública.

Conviene resaltar que el 30-40% de los pacientes con EB son asintomáticos, siendo por tanto un hallazgo casual durante una endoscopia digestiva alta practicada por otra razón. En este sentido, Cameron y cols.⁶² comunicaron la existencia de 7 casos de EB en una serie de 733 autopsias no seleccionadas, lo que supone una prevalencia del 0.95%. También estimaron que por cada caso de EB conocido habría 20 que no son diagnosticados en la población general, lo que de nuevo pone de manifiesto la dificultad para determinar su verdadera incidencia.

La edad media de los pacientes en el momento del diagnóstico es de 50 años, distinguiéndose una distribución bimodal en el periodo de tiempo comprendido entre 0-15 años y 40-80 años, si bien las complicaciones asociadas al EB suelen presentarse en edades avanzadas⁶⁵. La proporción entre hombres y mujeres es de 4:1, siendo más frecuente el desarrollo de ADC en los hombres^{38,66}.

Por último, otro hecho a destacar es que el EB muestra una incidencia muy baja entre la población asiática y negra, de tal forma que la proporción de pacientes de raza blanca respecto a la raza negra oscila entre 10:1 y 20:1⁴³.

2.4.- ETIOPATOGENIA

2.4.1.- TEORÍA CONGÉNITA

La teoría congénita se fundamenta en los estudios embriológicos sobre la formación y desarrollo esofágicos. Durante la organogénesis el esófago está tapizado por epitelio columnar ciliado el cual empieza a ser sustituido por epitelio escamoso durante la 17ª semana del desarrollo fetal. Este proceso se inicia en la mitad del esófago avanzando de manera centrífuga en sentido proximal y distal. El fenómeno se completa en el nacimiento siendo el esófago cervical el último en “mudar” el epitelio. Por ello, no es extraño encontrar islotes de epitelio columnar a nivel del esófago cervical. En este sentido, Variend y Howat⁶⁷ observaron ectopia de epitelio gástrico en el esófago cervical del 21% de las autopsias realizadas en niños. Sin embargo, esta heterotopia no guarda relación con el reflujo y no se considera EB.

2.4.2.- TEORÍA ADQUIRIDA

2.4.2.1.- REFLUJO ÁCIDO

En la actualidad se acepta que el EB se relaciona con el RGE severo y prolongado³², aunque no se ha descubierto por qué unos pacientes con RGE desarrollan un EB y otros no. Algunos estudios han puesto de manifiesto que los pacientes con EB presentan tasas mayores de RGE ácido así como una marcada hipotonía del esfínter esofágico inferior (EEI) y disfunción peristáltica en el esófago distal en comparación con la totalidad de pacientes con esofagitis sin EB^{68,69}. No obstante, otros autores, al separar las esofagitis en leves y graves, no observan diferencias significativas entre estas últimas y los pacientes con EB^{70,71}, lo que sugiere que deben existir otros factores (genéticos, ambientales, hábitos tóxicos, etc.) implicados en la génesis de la metaplasia⁷². De entre

todos estos factores destaca el reflujo de contenido biliopancreático al esófago, puesto claramente de manifiesto en numerosos trabajos clínicos y experimentales^{2,73,74}.

2.4.2.2.- REFLUJO DUODENOGÁSTRICO

El reflujo duodenogastroesofágico (RDGE) es mayor en los pacientes con EB que en aquellos con enfermedad por RGE sin EB, sobre todo cuando el EB se asocia a complicaciones (úlceras, estenosis o displasia). Igualmente no solo se ha sugerido que el reflujo de contenido duodenal al esófago puede estar relacionado con la aparición de MI sino que podría inducir la progresión de la misma a displasia y ADC^{59,75,76,77}.

Se han utilizado diferentes técnicas para medir el reflujo biliopancreático y cuantificar los ácidos biliares. Inicialmente se empleó el análisis de marcadores isotópicos como el Tc99-HIDA en el aspirado gástrico, la pH-metría esofágica ambulatoria de 24 horas y el método del ion sodio⁷⁸. Sin embargo, estos sistemas miden el reflujo duodenal de forma indirecta ya que se realiza la cuantificación en el estómago en vez de en el esófago, o bien están muy artefactados como ocurre con la pH-metría (que se ve afectada por la saliva, infecciones dentales, etc).

La introducción en 1993 por Bechi⁷⁹ de una nueva técnica (Bilitec 2000), basada en la determinación de la cantidad de bilirrubina refluida al esófago durante 24 horas mediante un espectrofotómetro portátil, ha permitido demostrar que el RDGE es mayor en los pacientes con EB^{77,80}, y además que está relacionado con la presencia de displasia y ADC. La monitorización simultánea del reflujo ácido y duodenal ha confirmado unos valores claramente superiores en los pacientes con EB que en aquellos sin EB⁸¹. Estos hechos sugieren que ambos tipos de reflujo pueden contribuir al desarrollo de la metaplasia en los pacientes con enfermedad por RGE. Lo que está por determinar es si en el proceso de aparición de la metaplasia el reflujo duodenal actúa solo o bien necesita la acción

sinérgica del ácido para inducir el desarrollo de EB y sus complicaciones. A este respecto, hay que comentar que la incidencia de EB en pacientes sometidos a distintos tipos de cirugía gástrica (reductora de secreción ácida), que constituyen un excelente modelo de reflujo biliar sin ácido, no es mayor que en la población normal⁸². Sin embargo, en la literatura se han comunicado casos aislados de pacientes gastrectomizados en los que se ha desarrollado un ADC sobre EB⁸³.

2.4.2.3.- OTROS FACTORES INVOLUCRADOS

Como se ha expuesto previamente, y aunque el reflujo ácido y biliar sean los más importantes, deben existir otros factores que favorezcan la aparición de un EB. En este sentido, el consumo excesivo de tabaco y alcohol es común en los pacientes con EB aunque la contribución de estos hábitos tóxicos a su desarrollo es dudosa.

El *Helicobacter Pylori* se ha aislado en la mucosa del EB pero su prevalencia en los pacientes con EB es similar a la de la población normal. De hecho, Csendes y cols.⁸⁴ no encontraron diferencias en la infección antral por este bacilo entre un grupo de 190 controles y 236 pacientes con diferentes grados de enfermedad por RGE entre los que incluían 100 pacientes con EB. Aunque puede favorecer la producción de úlceras esofágicas, tal y como ocurre en el estómago, su papel en el desarrollo del EB está aún por determinar.

La presencia de EB en pacientes sometidos a quimioterapia no es infrecuente. En un estudio retrospectivo, Dahms y cols⁸⁵ comunicaron la presencia de EB en 3 niños que habían recibido este tratamiento por padecer leucemia. Por su parte, Sartori⁸⁶ estudió prospectivamente a un grupo de 16 mujeres afectadas por carcinoma de mama, las cuales recibieron tratamiento con ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo. Después de 6 ciclos, 10 pacientes con una endoscopia digestiva alta previa normal, desarrollaron un EB

en los controles posteriores endoscópicos. Presumiblemente, la ulceración de la mucosa esofágica como complicación frecuente de la quimioterapia produjo una alteración de la misma siendo sustituida por epitelio columnar más resistente que el escamoso. Sin embargo, el papel de la quimioterapia en la génesis del EB no ha sido confirmado por otros autores⁸⁷.

La obesidad se considera un factor de riesgo en el paciente con ERGE para desarrollar un EB así como un ADCE o de la UEG^{88,89}, teniendo especial relevancia el aumento de la grasa y perímetro abdominales⁹⁰. De hecho, se ha podido demostrar cómo en estos pacientes se alteran las barreras anatómicas antireflujo favoreciendo el desarrollo de una hernia de hiato y RGE⁹¹.

El síndrome metabólico, caracterizado por una serie de alteraciones endocrinas asociadas a la obesidad, es frecuente en pacientes con EB⁹². Se ha postulado que las adipocitoquinas alteradas en este síndrome y especialmente en la llamada obesidad central pueden contribuir al desarrollo de ERGE, EB y cáncer⁹³. El tejido adiposo secreta citoquinas inflamatorias, entre las que destacan el factor de necrosis tumoral alfa y la interleuquina-6, así como hormonas pro-proliferativas tales como la leptina y el insulin-like growth factor 1 que promueven la carcinogénesis. La obesidad se asocia igualmente a niveles bajos de la hormona antiproliferativa adiponectina, habiéndose detectado niveles plasmáticos bajos de esta hormona en pacientes con EB⁹⁴. A pesar de todo, la verdadera relación entre el síndrome metabólico, la ERGE, el EB y el cáncer debe establecerse a través de estudios más concluyentes.

El papel de los factores dietéticos en la patogénesis del EB tampoco está claro. En los pacientes con RGE el esófago distal puede estar expuesto a elevadas concentraciones de óxido nítrico y otras nitrosaminas generadas en la digestión de las verduras y hortalizas

de hojas verdes⁹⁵. Estos derivados nitrogenados provocan daños en el ADN celular potencialmente carcinogénicos⁹⁶. Una dieta rica en agentes antioxidantes como los polifenoles y determinadas vitaminas puede amortiguar esos efectos nocivos. El consumo moderado de vino se ha asociado a bajo riesgo de padecer EB y ADC, posiblemente debido a la reducción del estrés oxidativo por efecto de los taninos presentes en esta bebida⁹⁷. El aporte exógeno de hierro puede desempeñar también un papel en el desarrollo de cáncer de esófago. Se ha comprobado cómo después de la inducción quirúrgica de RGE en ratas tiene lugar un incremento considerable del ADCE en aquellos animales que recibieron suplementos de hierro en relación a los que no lo recibieron⁹⁸.

Finalmente, algunos autores han descrito la presencia de EB, e incluso ADCE, en diversos miembros de algunas familias lo que sugiere que en el desarrollo de la enfermedad puede existir cierta predisposición familiar^{99,100}, es decir, cierta carga genética que favorece la aparición de EB en personas sometidas a la acción de verdaderos agentes etiológicos como el RDGE. En este sentido, Chak y cols.¹⁰¹ proponen incluir la historia familiar como una variable más a tener en cuenta a la hora de solicitar o no una endoscopia a un paciente con síntomas de RGE.

2.5.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Algunos pacientes no refieren síntoma alguno de enfermedad por RGE y el EB es diagnosticado de forma casual. No obstante, la mayoría de los sujetos con EB refieren síntomas derivados del RGE o sus complicaciones aunque dicha clínica es indistinguible de la que presentan los pacientes con ERGE sin EB^{60,61}. La pirosis de muchos años de evolución asociada a episodios de regurgitaciones predominantemente pasivas, nocturnas y postprandiales son los síntomas más frecuentes. Algunas personas refieren epigastralgia,

dolor torácico y disfagia funcional debidos a trastornos motores esofágicos secundarios al reflujo. La presencia de disfagia lórica y progresiva obliga a descartar una estenosis orgánica, bien sea benigna (péptica) o maligna (ADC). Un bajo porcentaje de pacientes con EB refieren síntomas secundarios a anemia crónica ferropénica por hemorragia digestiva alta constante y de escasa cuantía; en raras ocasiones se produce un sangrado importante con hematemesis y melenas. Finalmente en algunos casos se observan signos y síntomas respiratorios debidos a la aspiración de contenido gástrico pudiendo sufrir neumonías, EPOC, asma, laringitis y bronquitis.

2.6.- DIAGNÓSTICO

Tanto por la propia definición de EB como por la inespecificidad de sus síntomas, el diagnóstico de EB exige la práctica de una endoscopia digestiva alta y la toma de muestras de mucosa para su estudio histológico. En relación a la valoración endoscópica merece la pena comentar que la metaplasia columnar es fácilmente reconocible pues contrasta con el color rosa pálido del epitelio escamoso esofágico normal. Sin embargo, la localización de la UEG puede ofrecer dificultades, sobre todo si coexiste una hernia de hiato, como ocurre con frecuencia en estos pacientes. Para ello, es fundamental identificar el límite proximal de los pliegues gástricos que marca la situación anatómica del cardias. La distancia entre este punto y la arcada dentaria servirá de referencia en sucesivas endoscopias. Como es lógico, la diferencia entre esta distancia y la existente entre la arcada dentaria y la unión escamo-columnar determina la longitud del EB. Teóricamente, en el sujeto normal, la unión escamo-columnar debería coincidir con el cardias, aunque se ha demostrado que puede estar desplazada, circunferencialmente o en forma de lengüetas, entre 1-2cm en sentido proximal. En algunos casos, el uso endoscópico de colorantes vitales sobre la mucosa esofágica puede ayudarnos a identificar el EB. Los colorantes más

utilizados son el azul de toluidina que tiñe selectivamente la mucosa metaplásica¹⁰² y la solución de Lugol que colorea el epitelio escamoso.

Aunque histológicamente el EB se asocia a esofagitis en el 100% de los casos, las alteraciones inflamatorias sólo son objetivables endoscópicamente en un porcentaje de casos que oscila entre el 30% y 80%, pudiendo afectar tanto a la mucosa metaplásica como a la mucosa esofágica. Conviene recordar que la presencia de EB ya representa *per se* una esofagitis grado IV de la clasificación de Savary-Miller¹⁰³. Por otra parte, un 20-50% de los pacientes con EB asocian una estenosis esofágica que suele localizarse en la zona de unión de los epitelios. Así, ante una estenosis esofágica por reflujo de localización alta debe sospecharse siempre la presencia de un EB por debajo de la misma. El estudio endoscópico pone de manifiesto en un 10% de los pacientes con EB la existencia de una úlcera péptica en el segmento metaplásico que se denomina úlcera de Barrett¹⁰⁴.

El carácter parcheado de la distribución de los distintos tipos de metaplasia obliga a seguir una pauta sistemática en la toma de biopsias con el fin de conocer los tipos de epitelio existentes y su localización. Se debe tomar muestra en los cuatro cuadrantes de la circunferencia cada 2cm si la longitud del segmento metaplásico es superior a 3cm, y a intervalos de 1cm en los segmentos más cortos, incluyendo siempre muestras del epitelio escamoso situado inmediatamente por encima de la línea Z. Del mismo modo, esta sistemática nos permitirá detectar la existencia de displasia, considerada la precursora del ADC. Cada uno de los especímenes de biopsia será remitido separadamente especificando su localización por si fuera necesario realizar una nueva biopsia en un área determinada para aclarar o confirmar posibles dudas diagnósticas.

Las técnicas de citología exfoliativa poseen una elevada sensibilidad y especificidad para detectar no solo la presencia de epitelio especializado sino también de

DAG o carcinoma^{105,106,107}. Sin embargo, aunque puede ser una alternativa más barata que la endoscopia con biopsia para el diagnóstico y seguimiento del EB, todavía no está bien definido su verdadero valor. Por su parte, la ecoendoscopia demuestra que la pared esofágica es de mayor grosor en la porción tapizada por epitelio columnar¹⁰⁸, por lo que puede ser usada como complemento de la vigilancia endoscópica ante la posibilidad de desarrollar una neoplasia aunque su sensibilidad y especificidad no estén definidos totalmente.

La realización de un tránsito baritado evidencia una hernia de hiato por deslizamiento en un 75% de los casos¹⁰⁹, y además pueden visualizarse úlceras esofágicas y estenosis que, aunque suelen observarse en el tercio distal del esófago, pueden encontrarse a nivel medio o alto, lo que debe hacernos sospechar la existencia de un EB.

El desarrollo y uso en la práctica clínica diaria de los estudios funcionales del esófago (manometría y pH-metría esofágicas, Bilitec 2000) han permitido profundizar en el conocimiento de los factores que pueden predisponer al desarrollo de la MI así como de su degeneración a ADC. Además, se trata de pruebas objetivas de gran valor e interés en el manejo de estos pacientes, tanto antes como después del tratamiento aplicado.

Por su parte, la manometría intraluminal esofágica ha puesto de manifiesto en estos pacientes alteraciones que afectan tanto al EEI como a la motilidad del cuerpo esofágico. Así, los sujetos con EB tienen una presión basal del EEI menor que aquellos otros con esofagitis sin EB^{68,70,73,110,111,112} aunque, tras establecer distintos grados de esofagitis, algunos autores no han encontrado diferencias significativas entre los pacientes con esofagitis grave y los que presentan un EB^{2,70}. Asimismo, se ha comprobado que los pacientes con EB asociado a esofagitis tienen un EEI con menor presión que aquellos otros que no asocian esofagitis⁷⁰. Además de la hipotonía del EEI, tal y como sucede en la

ERGE sin EB, otro factor responsable del reflujo es el aumento del porcentaje de relajaciones transitorias del EEI¹¹³. En relación a la motilidad del cuerpo esofágico en los individuos con EB diversos autores han objetivado un alto porcentaje de degluciones sin respuesta motora o bien degluciones seguidas de ondas de baja amplitud, a menudo simultáneas y, con frecuencia, repetitivas^{70,114}. Al igual que ocurría con los datos pH-métricos, estas alteraciones son similares a las encontradas en los pacientes con esofagitis grave sin EB^{70,112}. Por lo tanto cabe pensar que todas estas anomalías motoras guardan más relación con la existencia o no de esofagitis que con los cambios metaplásicos.

La monitorización continua del pH durante 24 horas permite cuantificar la exposición del esófago al ácido refluído desde el estómago. Los estudios realizados con esta técnica han mostrado que la mayoría de los sujetos con EB, especialmente aquellos complicados con úlceras, estenosis o displasia, tienen mayores tasas de RGE ácido que los pacientes con ERGE no complicada con EB como ya hemos comentado en el apartado de etiopatogenia^{68,70,110,111}.

Mediante el Bilitec 2000, introducido en 1993 por Bechi et al⁷⁹, se ha comprobado que las tasas de reflujo duodenal son mayores en los casos de EB que en la ERGE sin EB^{80,81,115,116,117}, siendo mayores estas tasas conforme aumenta la gravedad de la lesión histológica^{117,118}.

2.7.- TRATAMIENTO

El EB representa el escalón final de la ERGE y puede asociarse a ciertas complicaciones como son las estenosis y úlceras, siendo por tanto, su tratamiento el de la ERGE. Los objetivos del mismo serán no solo suprimir los síntomas, curar las lesiones inflamatorias asociadas sino también evitar la progresión a displasia y ADCE. Las dos

opciones terapéuticas más importantes de las que disponemos en la actualidad, continúan siendo el tratamiento médico de por vida y la cirugía antireflujo. Por otra parte, el desarrollo tecnológico aplicado al intervencionismo endoscópico ha permitido la aparición de nuevas técnicas que pueden desempeñar un papel importante en el tratamiento del EB sin o con displasia asociada, razón por la que dedicaremos un apartado final al tratamiento endoscópico del EB.

2.7.1.- TRATAMIENTO CONSERVADOR

Incluye cambios higiénico-dietéticos del paciente como disminución ponderal si existe sobrepeso, dormir con la cabecera de la cama elevada, no acostarse inmediatamente después de la ingesta y evitar todo aquello que suponga un aumento de la presión intra-abdominal. Las comidas deben ser más frecuentes y ligeras excluyendo grasas, chocolate, alcohol, zumos ácidos, bebidas gaseosas, café y tabaco. Aquellos sujetos que se encuentren bajo tratamiento farmacológico con nitratos, derivados de la morfina, calcioantagonistas y diazepam deben consultar con los facultativos correspondientes para valorar su dosificación ya que provocan una relajación del EEI, por lo que deberá ser la mínima eficaz. Estos cambios en el estilo de vida serán vistos por los pacientes como medidas simples y permanentes para mejorar su situación.

En cuanto al tratamiento farmacológico está constituido por citoprotectores como el sucralfato, procinéticos como la cisaprida y antiseoretos. Estos últimos, que representan la base del tratamiento médico, pueden ser antagonistas de los receptores H₂ o los más modernos inhibidores de la bomba de protones.

En la actualidad, los inhibidores de la bomba de protones son los fármacos más utilizados en el tratamiento de los pacientes con ERGE, y por supuesto, en los sujetos diagnosticados de EB. Existen diversos compuestos del mismo grupo de medicamentos,

derivados del benzimidazol; a saber, omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol. De todos ellos, el esomeprazol ha demostrado una mayor disminución de la secreción ácida gástrica y, por tanto, mejor control del reflujo ácido al esófago^{119,120}. Aunque teóricamente la dosis de antisecretores debería ajustarse bajo control pH-métrico, buscando siempre la mínima eficaz, la realidad es que tanto la cantidad como la periodicidad de estos fármacos varían mucho entre facultativos, de tal manera que algunos médicos prescriben dosis variables 2 veces al día y otros ajustan la dosificación en función del control de síntomas¹²¹. En este sentido, Watson y cols. demostraron que la mayoría de los pacientes con EB consiguen un adecuado control del reflujo ácido con bajas dosis de IBP una vez al día, independientemente de la longitud de la mucosa de Barrett¹²².

2.7.2.- TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Hoy día, la técnica antireflujo de elección es la funduplicatura de Nissen (FPN) de 360°, ya que ha demostrado clínica y experimentalmente ser la que mejor controla el reflujo tanto ácido como biliar a medio y largo plazo^{71,123,124,125} obteniéndose más de un 90% de resultados satisfactorios a los 10 años¹²⁶.

Sin embargo, en algunas situaciones como es la presencia de estenosis esofágica con o sin EB, los resultados de la cirugía empeoran, aumentando la tasa de recurrencia del reflujo, hasta un 20-40%. Dichos resultados se relacionan con el acortamiento esofágico que acompaña a la estenosis y, en algunos casos, impide al cirujano conseguir una longitud esofágica abdominal suficiente para realizar una funduplicatura sin tensión. En estos pacientes puede estar indicado asociar a la FPN una gastroplastia de Collis con lo que se reduce de forma significativa la tasa de recurrencias del reflujo comparada con la técnica estándar, aunque esto implica una mayor dificultad técnica y mayores tasas de morbi-mortalidad.

Al considerar qué tipo de cirugía sería más adecuado para los pacientes con EB sin estenosis, algunos autores consideran que la mera presencia de este cambio metaplásico no implica un cambio en la elección del procedimiento quirúrgico siendo por tanto la FPN la técnica de elección, ya que los resultados son similares a los obtenidos en los pacientes con RGE sin EB^{10,124,127,128}, como ha sido demostrado en algunos estudios publicados en la literatura¹²⁹. Por el contrario, otros autores comunican un aumento significativo de los fracasos de la cirugía en los pacientes con EB sin estenosis por lo que recomiendan otros procedimientos quirúrgicos distintos a las técnicas antireflujo estándar.

Así pues, Csendes y cols.¹³⁰ sugirieron asociar a la técnica antireflujo estándar, una derivación duodenal, comunicando buenos resultados en 78 pacientes con EB, controlando tanto el reflujo ácido como el biliar, e incluso, consiguiendo la regresión de la MI a metaplasia cardial en el 60% de los pacientes.

Otros autores como Chen y cols.¹³¹, basándose en la idea de que todos los pacientes con EB presentan un acortamiento del esófago, proponen realizar de entrada como tratamiento de elección un alargamiento de Collis asociado a una funduplicatura a través de una toracotomía izquierda. En su trabajo comunican un buen control de los síntomas sin regresión del segmento metaplásico.

Por su parte, Gastal y cols.¹³² sospechan un acortamiento esofágico en todos aquellos pacientes que presentan una hernia de hiato de tamaño igual o mayor de 5cm, una hernia no reductible o una estenosis esofágica. En estos pacientes, los autores proponen un abordaje transtorácico y una valoración intraoperatoria de la longitud esofágica de tal manera que si, tras su movilización, no es posible situar el cardias en el abdomen sin tensión, realizan una gastroplastia de Collis y una funduplicatura parcial de Belsey.

La mayoría de autores no defienden este tipo de intervenciones ya que todos estos procedimientos conllevan mayor dificultad técnica y morbi-mortalidad. Además no pueden realizarse por vía laparoscópica (vía de abordaje de elección hoy día) salvo en centros especializados, y no se obtienen mejores resultados que los conseguidos tras las técnicas antireflujo habituales. En resumen, la técnica quirúrgica más utilizada en los pacientes con EB es la FPN vía abierta o laparoscópica, en función de la experiencia del equipo quirúrgico.

2.7.3.- TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO

Como hemos visto, ni el tratamiento médico ni el quirúrgico consiguen eliminar el segmento metaplásico y con él el riesgo de malignización. Teóricamente lo ideal sería asociar a la supresión del reflujo una exéresis de la mucosa metaplásica para así evitar la posible degeneración neoplásica. En este sentido se han empleado diversas técnicas para extirpar la mucosa de Barrett, entre las que se incluyen el uso del láser, la terapia fotodinámica, la electrocoagulación multipolar y el aspirador ultrasónico. Sin embargo, se ha comunicado una alta tasa de persistencia de áreas metaplásicas así como desarrollo de displasia y ADC en metaplasia columnar escondida debajo de la re-epitelización escamosa. Por otro lado resulta difícil controlar la profundidad de la exéresis con la mayor parte de estas técnicas produciéndose estenosis esofágicas en un elevado porcentaje de pacientes, sobre todo cuando el EB es largo y circunferencial.

Como última técnica endoscópica incorporada al tratamiento del EB contamos con el sistema HALO (BARRX Medical Inc, Sunnyvale, Calif) que consigue la ablación por radiofrecuencia (RF) de la mucosa metaplásica, es decir, “calienta el tejido hasta que ya no es viable o está muerto”. Esta tecnología consiste en 2 dispositivos diferentes, el ³⁶⁰ HALO catéter y el dispositivo de ablación focal de 90° que se diferencian en la superficie

que son capaces de tratar ya que el primero actúa sobre grandes áreas de EB circunferencial, mientras que el segundo se utiliza para áreas más pequeñas.

Sus ventajas son que suministra la energía en menos de un segundo, lo que permite tratar con rapidez tanto segmentos largos como cortos de Barrett, que la aplicación coherente de energía bipolar de manera uniforme elimina el epitelio del esófago, consigue la reducción potencial de las glándulas enterradas y mejora la tolerancia del paciente, y finalmente que la profundidad de tratamiento está controlada (menos de 1000 micras) con lo que se reduce el riesgo de formación de estenosis, incluso después de múltiples aplicaciones.

Numerosos autores han comunicado la disminución del riesgo de padecer cáncer aplicando la RF en pacientes con DAG sobre un EB¹³³. Por esta razón se ha propuesto la utilización de esta tecnología en aquellos sujetos con un EB no complicado. Defienden que al igual que se extirpan los pólipos colónicos por su capacidad de degeneración, debería realizarse la ablación por RF a todos los pacientes con segmentos metaplásicos sin displasia, todo ello con el fin de eliminar la posibilidad de padecer en el futuro un ADCE. Estos autores afirman que privar de este tratamiento endoscópico a los pacientes con EB no complicado y limitarlo solo a los sujetos con DAG sería similar a realizar la polipectomía únicamente a los individuos con pólipos grandes o ya malignizados¹³⁴. Además se trata de una técnica que se ha mostrado segura con un índice de complicaciones muy bajo¹³⁵. Por último, cada vez son más los estudios que corroboran la capacidad de la RF para eliminar este segmento metaplásico a largo plazo. A pesar de las mencionadas ventajas varias son las razones que nos hacen cautos a la hora de ampliar las indicaciones de la ablación por RF a la población general de pacientes con EB. La primera es que aún no disponemos de datos suficientemente sólidos que corroboren la supuesta disminución de la incidencia de

cáncer en el subgrupo de sujetos que no presentan DAG¹³⁶ que, por otra parte, ya es muy baja. Otro argumento en contra de su generalización es que, por desgracia, eliminar macroscópicamente el EB a los ojos del endoscopista no significa que el riesgo de cáncer haya desaparecido pues la presencia de glándulas metaplásicas “enterradas” con potencial de malignización debajo del neopitelio escamoso es desconocida, y la frecuencia con que el EB recurre tras la erradicación completa tampoco ha sido determinada. Así, Vaccaro y cols.¹³⁷ encuentran un elevado porcentaje de pacientes con EB aparentemente erradicado mediante RF en los que las biopsias tomadas en las endoscopias de control post-ablación, sobre todo a nivel de la unión escamo-columnar, muestran de nuevo metaplasia intestinal. Más aún, en 4 de los 47 pacientes que incluyen en su estudio retrospectivo se observa displasia, de novo en 3. Por todo lo anterior, algunos autores solo conciben la utilización de la RF en el EB no complicado dentro de ensayos clínicos¹³⁸ y no como “gold standard” del manejo clínico-terapéutico de estos pacientes. De hecho, la Asociación Americana de Gastroenterología recomienda la eliminación endoscópica de la mucosa de Barrett en los casos confirmados de DAG pero no generaliza aún su empleo a la gran mayoría de pacientes con EB¹³⁹ ya que a la falta de evidencia científica sobre su beneficio o efecto protector se suma el elevado coste de esta tecnología.

2.8.- EVOLUCIÓN DEL ESÓFAGO DE BARRETT A DAG Y ADC.

Las complicaciones del EB son la aparición de estenosis, úlceras y displasia pero la más importante a la vez que grave es su posibilidad de malignización, a través de la secuencia MI-DBG-DAG-ADC, adquiriendo hoy día mucha mayor relevancia debido al aumento alarmante de la incidencia del EB y del ADCE en el mundo occidental. Por tanto,

el EB sigue siendo hoy uno de los polos de mayor atracción en la investigación en el campo de la gastroenterología.

Histológicamente, el diagnóstico de displasia se basa en la aparición de cambios arquitectónicos y citológicos que sugieren una transformación neoplásica. En la actualidad sigue vigente la clasificación de la displasia comunicada en 1983 y basada en la ya existente para la displasia en la enfermedad inflamatoria intestinal¹⁴⁰. Así se distinguen los siguientes tipos:

- *Negativo para displasia*: la arquitectura mucosa está dentro de los límites normales y citológicamente hay poco hiperchromatismo o pleomorfismo nuclear.
- *Indefinido para displasia*: los cambios reactivos inflamatorios en las áreas adyacentes a erosiones o ulceraciones pueden ser difíciles de diferenciar de la DBG.
- *Displasia de bajo grado*: se caracteriza por una intensa basofilia de las células, con núcleos grandes, redondeados e hiperchromáticos que se sitúan en el polo basal de las células. Así mismo, no se aprecian cambios arquitectónicos y es frecuente observar una disminución de la secreción celular.
- *Displasia de alto grado*: se caracteriza por un aumento de la relación núcleo-citoplasma, situándose el primero en el polo apical de las células. Aparecen defectos nucleares, pseudoestratificación que ocupa todo el epitelio y presencia de anomalías estructurales (criptas desorganizadas, proliferativas y ramificadas con prolongaciones vegetantes intraluminales).

La estimación de la probabilidad de padecer un ADCE en los pacientes con EB ha variado en las últimas décadas de tal forma que estudios iniciales alertaron sobre un riesgo considerable de progresión^{141,142}. En el año 2000 Shaheen y cols. encontraron diversos sesgos o factores de confusión en la determinación de dicho riesgo por lo que consideró

que hasta entonces podía haberse sobre-estimado¹⁴³. Un meta-análisis de año 2008 describe un riesgo menor, en torno al 0.5% por paciente/año, y finalmente dos trabajos recientes lo reducen aún más situándolo en el 0.12 y 0.13% respectivamente^{144,145}.

Existen diversos factores de riesgo de malignización entre los que se encuentran:

- la edad: aunque muchos investigadores han observado que el aumento de edad en los sujetos con EB parece un factor de riesgo para sufrir DAG y ADC^{146,147,148,149}, los datos sobre la influencia de la edad en la progresión neoplásica son limitados. Mientras que en un estudio inicial realizado por O'Connor y cols.¹⁵⁰ la edad es un predictor de cualquier tipo de displasia, en otro artículo más reciente observan cómo la incidencia de displasia/ADC no varía entre los pacientes con EB menores y mayores de 50 años¹⁵¹. Finalmente hay que comentar que en un estudio multicéntrico, comparando los pacientes que progresan a displasia y ADC con los que no, objetivan que la edad media de los pacientes que progresan es significativamente mayor que la de los que se mantienen estables. En conclusión, no existen datos suficientes en este momento que confirmen a la edad como un factor de riesgo de progresión neoplásica en los sujetos con EB.

- el sexo: el ADCE es más prevalente en los hombres y esto ha sido ampliamente contrastado en estudios epidemiológicos. Una revisión de la literatura al respecto afirma que la incidencia de ADC es más del doble en los hombres con EB (1.01/100 pacientes año) que en las mujeres con EB (0.45/100 pacientes año)¹⁴. Por lo tanto, la evidencia científica sugiere que el sexo masculino es un factor de riesgo de malignización.

- el índice de masa corporal: en el mundo desarrollado la obesidad ha aumentado hasta alcanzar proporciones epidémicas¹⁵². Aunque parece existir una clara relación entre esta enfermedad y el ADC de esófago, los datos sobre el efecto de la obesidad en la progresión a cáncer del EB son contradictorios. Mientras que un estudio casos-contrroles sugiere una

correlación positiva¹⁵³, otros trabajos no lo han podido corroborar¹⁵⁴. Diversos estudios, basados en la determinación de biomarcadores¹⁵⁵, han descrito una relación entre la obesidad, sobre todo central, y las alteraciones en los parámetros moleculares, a pesar de lo cual la evidencia científica no es aún lo suficientemente sólida como para afirmar la relación entre el sobrepeso y el riesgo de padecer cáncer en los sujetos con EB.

- el tabaquismo: la asociación entre el consumo de tabaco con la progresión neoplásica a ADC del EB es menos clara que en el carcinoma epidermoide de esófago. Un análisis multivariante, realizado por el Grupo de Estudio de los Tumores Esofágicos de Rotterdam, encontró que la odds del ADC de esófago en fumadores es 2.3 veces superior comparada con la de los no fumadores¹⁵⁶. Sin embargo, otros autores no han obtenido resultados en esa dirección¹⁵⁷ por lo que no podemos ser categóricos respecto a la influencia del tabaquismo en la progresión a cáncer del EB.

- los factores dietéticos: varios estudios han sugerido un aumento de la odds de ADCE en pacientes con dieta rica en grasas¹⁵⁸ y pobre en frutas y verduras¹⁵⁹, pero ninguno ha incluido pacientes con EB como grupo control. Algunos autores han observado una disminución del riesgo de malignización en los sujetos que ingieren vitamina C y vitamina E¹⁶⁰ mientras que otros han corroborado la relación existente entre los niveles séricos de selenio y los niveles de determinados biomarcadores y alteraciones genéticas.

- la longitud del EB: existe una tendencia, merced a los trabajos publicados al respecto, que nos hace pensar que los pacientes con segmentos largos de EB tienen mayor riesgo de padecer un ADC. No obstante es necesaria la realización de estudios prospectivos bien diseñados que lo confirmen. Hasta la fecha, la longitud, a partir de la cual se supone aumenta dicha probabilidad, es desconocida¹⁶¹.

- **la nodularidad:** la presencia de nódulos o lesiones endoscópicamente visibles se ha correlacionado con un incremento del riesgo de padecer ADC de esófago en los pacientes con DAG sobre un EB, si bien esto no ha sido valorado en los sujetos con EB sin displasia. Por esta razón, la presencia de un nódulo sobre un Barrett en una endoscopia es muy probable que represente por sí misma ya una DAG persistente o incluso un ADC.

- **el tamaño de la hernia de hiato:** podemos correlacionar un mayor tamaño de la hernia de hiato con un incremento del riesgo de progresión a ADC en los pacientes con ADCE. Una posible explicación a este hecho, aunque no demostrada, es que el tamaño herniario guarde relación con la severidad del RGE, el cual se ha visto in vitro que promueve la proliferación de las células epiteliales del EB, más aún cuando se producen pulsos cortos de exposición ácida seguidos de alcalinización¹⁶².

- **la displasia:** la aparición de displasia continúa siendo la piedra angular en la valoración del riesgo de malignización en los pacientes con EB. Esta determinación se ha fundamentado en la evidencia circunstancial de que existe una secuencia desde la no displasia, pasando por la DBG, luego la de alto grado y finalmente el ADC invasor. Sin embargo, esto puede no ocurrir siempre¹⁶³.

El debate sobre si la DBG conlleva un mayor riesgo de progresión que el Barrett no displásico continúa. La tasa de progresión a ADCE en pacientes con esta displasia varía entre el 0.6 y el 1.2% por año. Un reciente meta-análisis cuantifica este riesgo en 16.98/1000 personas y año frente al 5.98/1000 personas/año en los sujetos sin displasia¹⁶⁴. Sin embargo, existe una gran heterogeneidad entre los estudios.

Aunque existe un mayor consenso sobre la tasa de progresión de la DAG a ADCE, los números aportados por los diferentes estudios al respecto varían entre el 16% a los 7 años y el 50% a los 5 años^{164,165}. Si bien los diferentes diseños de estos estudios así como

las distintas poblaciones en las que están realizados pueden explicar ese rango tan amplio, la variación interobservador entre patólogos y el error en la toma de muestras influyen considerablemente al respecto por lo que el grado de displasia es un marcador de riesgo de progresión imperfecto pero el más fiable y utilizado en la práctica clínica diaria.

En cuanto al tratamiento de la DAG, tradicionalmente ha sido la esofagectomía y, de hecho, los excelentes resultados oncológicos obtenidos con una supervivencia libre de enfermedad superior al 90%¹⁶⁶ hacen que se considere el tratamiento estándar con el cual comparar otras modalidades terapéuticas. No obstante, la morbilidad de este tipo de intervención no es desdeñable (20-45%) y la mortalidad se sitúa entre el 1 y el 5%. En un esfuerzo por disminuir estas cifras se han desarrollado otras técnicas quirúrgicas menos agresivas como la resección cardial y reconstrucción mediante interposición de yeyuno u operación de Merendino, la esofagectomía con preservación vagal y la esofagectomía mediante técnicas mínimamente invasivas como la toracoscopia y la laparoscopia.

En los últimos años han surgido diferentes técnicas endoscópicas (resectivas y ablativas) cuyo objetivo es eliminar el EB displásico y facilitar la restitución del epitelio escamoso. Dentro de las primeras destaca la *resección endoscópica de la mucosa* que, a diferencia de los procedimientos ablativos, permite la evaluación histológica de la lesión y define tanto el margen lateral como la afectación en profundidad. Su mayor inconveniente es la elevada tasa de recidivas locales producidas en los primeros años de seguimiento cuando se utiliza como único tratamiento lo que exige un seguimiento endoscópico estricto y tratar el EB residual mediante técnicas ablativas. La *mucosectomía circunferencial* consiste en la extirpación total de la mucosa metaplásica, lo que permite una evaluación histológica óptima evitando la persistencia de focos residuales de EB. Sin embargo, su realización es compleja, con una tasa de estenosis elevada (20-50%) por lo que solo estaría

indicada en casos muy seleccionados como son los segmentos de Barrett inferiores a 5cm¹⁶⁷.

Dentro de las técnicas ablativas se encuentran aquellas que emplean energía térmica como son la coagulación con plasma argón, el láser, la RF, la electrocoagulación multipolar, la crioterapia, y aquellas otras que emplean energía fotoquímica como la terapia fotodinámica. En la actualidad existen datos que corroboran la capacidad que tienen muchas de estas modalidades para favorecer e inducir la reversión a epitelio escamoso. Además, queda demostrado que el riesgo de padecer un ADCE disminuye sustancialmente en los pacientes con EB displásico tras la aplicación de la terapia fotodinámica, y en particular tras la RF¹⁶⁸. No obstante y como ya se ha comentado previamente, la persistencia de glándulas enterradas en el neopitelio escamoso así como la morbilidad asociada a algunas de estas técnicas, limitan su generalización en espera de resultados a largo plazo de estudios clínicos y/o traslacionales. Finalmente comentar que la RF destaca por su seguridad y eficacia por lo que la AGA recomienda en la guía del año 2011 su utilización para el tratamiento de la DAG sin irregularidades de la mucosa, aunque generalmente es complementaria a la resección mucosa de lesiones macroscópicas¹³⁹.

2.9.- VIGILANCIA DE LOS PACIENTES CON EB

Los protocolos de seguimiento en los pacientes con EB recomiendan endoscopias periódicas con toma de biopsias en cada uno de los cuadrantes del esófago a intervalos de 1 o 2cm y de las alteraciones visibles como nódulos o úlceras (Protocolo de Seattle)¹⁶⁹. No obstante, la DAG y el ADC precoz no son visibles habitualmente en las exploraciones convencionales e identificarlos puede ser difícil a pesar de seguir protocolos rigurosos en la toma de biopsias. Se han evaluado o están en proceso de evaluación diversos métodos

para identificar con mayor seguridad la metaplasia intestinal, la displasia y el ADC en el EB. El valor potencial de estas técnicas diagnósticas de imagen está en la posibilidad de examinar en su totalidad el segmento de Barrett, con el fin de identificar la displasia, sin necesidad de tomar biopsias, o de facilitar su toma selectiva en áreas que probablemente contienen epitelio displásico. Estas técnicas, como la cromoendoscopia, la imagen de banda ancha o narrow-band imaging y la autofluorescencia, si bien parecen resultar de utilidad todavía no están aceptadas para su uso rutinario. Finalmente, la resección endoscópica de la mucosa, bien mediante biopsia en tiras, asistida con cápsula o mediante succión y ligadura, es una opción válida, tanto diagnóstica como terapéutica¹⁷⁰.

El seguimiento periódico, clínico y endoscópico, de los pacientes con EB se justifica por la evidencia obtenida con estudios retrospectivos que observan una mayor supervivencia de los pacientes con ADCE a los que se les diagnostica la enfermedad durante el seguimiento respecto a aquellos que son diagnosticados tras acudir por presentar síntomas^{171,172}. Sin embargo, numerosos autores han cuestionado esta estrategia de vigilancia¹⁷³ basándose en la premisa de que el riesgo que posee un paciente con EB sin displasia de padecer un ADCE es bajísimo^{144,174}, lo que convierte al seguimiento endoscópico en una práctica injustificada desde un punto de vista coste-efectividad. En este sentido, Inadomi y cols encuentran que el seguimiento de estos sujetos con Barrett sin displasia, especialmente si los controles se practican con una periodicidad inferior a los 5 años, está asociado a unos ratios coste-efectividad muy altos¹⁷⁵. Por tanto, hoy día la investigación se dirige a identificar el grupo de sujetos con mayor riesgo de progresión a ADC con el fin de intensificar la vigilancia en ellos. Para ello, se están realizando numerosos estudios de biomarcadores cuya presencia o incremento asocien una elevada probabilidad de degeneración neoplásica¹⁷⁶.

2.10.- BIOMARCADORES EN EL ESÓFAGO DE BARRETT.

La investigación contra el cáncer se desarrolla actualmente en ámbitos muy diversos. Una vez superadas la mayoría de las dificultades técnicas-quirúrgicas y habiendo reconocido gran parte de las lesiones pre-neoplásicas y los factores de riesgo, los focos de atención son el diagnóstico precoz y la búsqueda de nuevos agentes específicos que nos ayuden en esta batalla. En este contexto, tanto el descubrimiento como la aplicabilidad de diversos biomarcadores está adquiriendo gran relevancia ya que pueden permitirnos adelantarnos a la aparición del tumor, cuantificando el riesgo particular, pudiendo aplicar las medidas necesarias, o determinar un pronóstico de la enfermedad para adecuar e individualizar el tratamiento en cada sujeto. A su vez, algunos de ellos representan dianas terapéuticas cuyo bloqueo puede traducirse en un franco beneficio para el paciente.

En este contexto, el EB ha despertado gran interés por varias razones. Una es su reconocido potencial neoplásico; otra es que ninguno de los principales tratamientos de los que disponemos hoy día hace desaparecer el segmento metaplásico y por tanto, eliminar completamente la posibilidad de degeneración. El debate sobre qué tratamiento, médico o quirúrgico, es mejor, se mantiene vivo sin visos de solución mediante estudios puramente clínicos. Llegados a este punto se hacen necesarios estudios traslacionales mediante el uso de biomarcadores de malignidad relacionados con la secuencia inflamación-metaplasia-tumor para ayudarnos a conseguir mayor información y ayudarnos a resolver esta cuestión. Revisada la literatura hemos comprobado cómo existen pocos estudios en los cuales se hayan analizado la evolución de los biomarcadores en el epitelio metaplásico en pacientes con EB que hayan sido sometidos a tratamiento quirúrgico o médico^{177,178,179}.

Posteriormente revisaremos el concepto de diversos biomarcadores así como su valor predictivo y los resultados de los principales estudios realizados hasta la fecha en el EB.

2.9.1.- CONCEPTO DE Ki-67, p53 Y APOPTOSIS

Ki-67 es un antígeno nuclear, proteína codificada por el gen MKI67, presente únicamente en las células proliferantes, es decir, aquellas que se encuentran en las fases del ciclo celular G₁, S, G₂ y M pero no en G₀. Por esta razón se ha utilizado ampliamente para distinguir las células en crecimiento y división de aquellas que están quiescentes¹⁸⁰ aunque su función exacta aún se desconoce. Estudios antiguos muestran cómo el índice de proliferación guarda relación con la supervivencia de los pacientes oncológicos y que igualmente^{181,182} existe un paralelismo entre una elevada tasa de proliferación y la agresividad de los tumores¹⁸³.

Por su parte, p53 es una proteína codificada por el gen TP53, localizado en el brazo corto del cromosoma 17 y denominado “guardián del genoma”. Dicha proteína es un factor de transcripción que regula negativamente la progresión del ciclo celular (“frena el ciclo celular”) en respuesta a un daño en el ADN u otros agentes nocivos por lo que participa activamente en el mantenimiento de la estabilidad genómica¹⁸⁴. Así, bajo condiciones perniciosas, p53 debe activarse con el fin de impedir la replicación de células que contengan ADN anómalo. En concreto, niveles elevados de p53 bloquean el inicio de la fase S del ciclo celular o inducen la apoptosis. Por lo tanto, la pérdida, inactivación o malfuncionamiento de la p53 deriva en la imposibilidad de detener el ciclo celular tras producirse un daño en su ADN. Todo ello incrementa la inestabilidad genética, permite la acumulación de mutaciones y determina la oncogénesis¹⁸⁵. Tal es así que en la mayoría de los cánceres que sufre el hombre la vía de la p53 está alterada de uno u otro modo¹⁸⁶.

Aproximadamente la mitad de los tumores presentan mutaciones en el gen TP53 mientras que la otra mitad conserva el gen intacto pero han tenido lugar otras alteraciones genéticas o epigenéticas que modifican seriamente su función¹⁸⁷. Las proteínas p53 mutadas se expresan en niveles muy elevados en los cánceres, mayores incluso que los observados de proteínas normofuncionantes en células no cancerígenas. Esto sugiere que existe una fuerte selección por la sobre-expresión de la p53 mutante en la carcinogénesis haciendo que la investigación en este campo sea crucial para entender mejor esta enfermedad y desarrollar nuevos tratamientos.

Finalmente, la apoptosis se puede definir como un proceso coordinado, dependiente de energía, que involucra la activación de un grupo de cisteín proteasas denominadas “caspasas” y una compleja cascada de eventos que unen el estímulo inicial con la desaparición de la célula¹⁸⁸. En otras palabras, se trata de una “muerte celular programada” que generalmente confiere ventajas al conjunto del organismo durante su ciclo normal de vida ya que permite, por ejemplo, eliminar células infectadas o con daños irreparables en su ADN cuya proliferación puede originar un cáncer. Dentro de este proceso hay una gran cantidad de interacciones proteicas como entrecruzamientos, rompimientos, síntesis y degradación, además de un reordenamiento de estructuras celulares, elevando significativamente el consumo de energía por parte de la célula, logrando su efectiva degradación para finalmente ser “reciclada” o fagocitada por otras¹⁸⁹. Conviene diferenciarlo del segundo mecanismo de muerte celular, la necrosis, que se trata de un proceso desordenado e independiente de energía y en el que se observan cambios irreversibles en el núcleo celular con pérdida de la estructura citoplasmática, disfunción mitocondrial y aumento del volumen celular. Todo ello desencadena citólisis liberando el

material citoplasmático al exterior y produciendo generalmente fenotipos inflamatorios en los tejidos infectados.

2.10.2.- VALOR PREDICTIVO DE LOS BIOMARCADORES EN EB

Alteraciones en el DNA (aneuploidía/tetraploidía)

La aneuploidía y la tetraploidía hacen referencia a cambios numéricos y/o estructurales en los cromosomas que conducen a un contenido anómalo en el DNA y son unos de los biomarcadores más estudiados en la progresión del EB a ADC con 4 estudios en fase 4^{190,191,192,193}. Aunque estas alteraciones parecen ser buenos indicadores de la probabilidad de malignización no se ha generalizado su uso en clínica debido a dificultades técnicas en relación a la determinación mediante la citometría de flujo¹⁹⁴.

Alteraciones del gen TP53

La pérdida de heterocigosidad para p53 se ha mostrado como el factor predictivo más sólido en la progresión del EB¹⁹⁵. Este marcador hace referencia a la pérdida de la función normal de un alelo de un gen cuando el otro alelo está ya inactivado. Por otra parte la cuantificación mediante inmunohistoquímica de la p53 posee una sensibilidad entre el 88-100% y una especificidad entre el 75-93% en la progresión a displasia de alto grado/ADC de los sujetos con displasia de bajo grado^{196,197}.

Cambios epigenéticos

Hacen referencia a cambios post-transcripcionales que silencian genes específicos mediante diversos mecanismos como la metilación o la acetilación. Esto se ha estudiado ampliamente en el gen supresor p16^{190,191} y los datos obtenidos no son definitivos presentando menor capacidad predictiva que otros biomarcadores.

Reguladores del ciclo celular

Las proteínas reguladoras del ciclo celular, tales como las ciclinas, son potenciales biomarcadores de progresión en el EB, especialmente por la relación que guarda con el gen p16. La ciclina D1 es un antagonista del p16 y juntos regulan la progresión del ciclo celular. Los estudios realizados al respecto presentan datos dispares^{197,198} y dificultades en su aplicación clínica como la variabilidad en la expresión por lo que no es recomendable su utilización en espera de estudios más concluyentes.

Alteraciones en la proliferación

Sigue resultando controvertido si el nivel de proliferación va asociado a la displasia o no de tal manera que algunos estudios detectan un aumento en la proliferación paralelo a severidad de la displasia^{199,200,201} mientras que otros autores no encuentran dichas diferencias^{202,203}. Esas discrepancias en los resultados pueden deberse a las distintas técnicas empleadas en la cuantificación de la proliferación o al espesor de la muestra donde posteriormente se realiza dicha determinación (solo la superficie o toda la mucosa).

Otros biomarcadores

En los últimos años se han realizado numerosos estudios fase 2 centrados en diversos biomarcadores distintos de los mencionados con anterioridad tales como Her2/Neu, cMYC, COX-2 y EGFR^{204,205}. Recientemente se ha validado un set de micro-RNAs cuya presencia en las muestras de las biopsias tomadas podría detectar aquellos sujetos con EB más susceptibles a padecer un ADCE, todo ello con el fin de racionalizar los programas de seguimiento intensificándolo en los individuos que manifiestan ese kit y espaciándolo en los que no lo expresan¹⁷⁶. No obstante, y a pesar de estos resultados prometedores, es necesario continuar la investigación en dicha dirección para obtener conclusiones más consistentes que permitan su aplicabilidad en la práctica clínica diaria.

3.- PACIENTES Y MÉTODO

3.1.- GRUPOS DE PACIENTES

3.1.1.- ESTUDIO CLÍNICO, ENDOSCÓPICO E HISTOLÓGICO

Un total de 232 pacientes con EB fueron evaluados para su posible inclusión en este estudio prospectivo desde el año 1982 hasta el fin del año 2012. Consideramos EB la presencia de epitelio columnar, confirmado histológicamente, en el esófago distal y en continuidad con el cardias, con una longitud superior a 3cm y, a partir de 1997, también incluimos pacientes con EB corto. Quedaron excluidos del estudio aquellos sujetos con una estenosis esofágica péptica mayor de 1cm de longitud o con un diámetro inferior a 1.2cm (n=33) así como los pacientes que, siendo debidamente informados, rechazaron la randomización (n=19). La randomización se realizó gracias a una secuencia numérica aleatoria generada por ordenador asignando tratamiento médico y quirúrgico a dicha secuencia y su complementaria respectivamente. Los números individualizados e introducidos en sobres eran ofrecidos a los pacientes objeto de estudio para que eligieran uno de ellos. Los dos grupos de pacientes constituidos inicialmente constaban de 86 sujetos sometidos a tratamiento médico y 94 a los que se les practicó una FP. Durante el seguimiento 19 pacientes (11 con tratamiento médico y 8 con tratamiento quirúrgico) fueron excluidos al rechazar el seguimiento endoscópico exigido. Por lo tanto, la población final a estudio estaba constituida por 161 pacientes repartidos en los siguientes grupos:

- GRUPO DE TRATAMIENTO MÉDICO: Incluye a 75 pacientes sometidos a tratamiento médico que consistió en medidas higiénico-dietéticas y posturales además de fármacos antisecretores; en concreto, 300mg de antagonistas H₂ al día hasta el año 1992 y 40 mg de omeprazol al día a partir de esa fecha. Los pacientes con estenosis esofágicas cortas fueron sometidos además a dilataciones endoscópicas periódicas.

- GRUPO DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO: Constituido por 86 pacientes, intervenidos por el mismo equipo quirúrgico, a los que se les realizó un procedimiento antireflujo mediante una laparotomía media supraumbilical. A 84 sujetos se les practicó una FP de Nissen corta (1.5-3cm) sobre un tutor de 48-50 French. Fijamos la funduplicatura al diafragma para evitar su migración al tórax y en todos los casos se disminuyeron las dimensiones del hiato esofágico mediante puntos de material no reabsorbible entre los dos pilares. En 61 casos (71%) tuvimos que seccionar los vasos breves con el fin de movilizar el fundus gástrico. Solo en 2 pacientes realizamos la técnica de Collis-Nissen para conseguir una longitud suficiente de esófago abdominal.

Ambos grupos fueron homogéneos en cuanto a los datos epidemiológicos, clínicos, endoscópicos, histológicos, manométricos, pH-métricos y de Bilitec, tal y como muestran las tablas 1-3.

	Tratamiento médico (n=75)	Tratamiento quirúrgico (n=86)	p
	Media: 12.8 ± 8.2	Media: 14.2 ± 7.1	
	Mediana: 12 (1-30)	Mediana: 13 (1-30)	
Edad (años) mediana (rango)	52 (12-79)	46 (10-74)	NS
Sexo (V/M)	57/18	59/27	NS
Duración de los síntomas (años) mediana (rango)	16 (1-50)	11 (1-51)	NS
Síntomas			
Pirosis	63 (85 %)	76 (88 %)	
Regurgitaciones	59 (79 %)	64 (74 %)	NS
Disfagia	30 (41 %)	34 (40 %)	

Tabla 1. Datos clínicos y epidemiológicos.

	Tratamiento médico (n=75) Media: 12.8 ± 8.2 Mediana: 12 (1-30)	Tratamiento quirúrgico (n=86) Media: 14.2 ± 7.1 Mediana: 13 (1-30)	P
Datos endoscópicos			
Esofagitis	43 (57 %)	48 (56 %)	NS
Estenosis	30 (40 %)	26 (30 %)	NS
Úlcera de Barrett	10 (13 %)	13 (14 %)	NS
Longitud de Barrett (cm) mediana (rango)	5 (2-17)	5 (2-16)	NS
Datos histológicos			
Metaplasia intestinal	68 (92 %)	78 (91 %)	NS
Displasia de bajo grado	7 (8 %)	8 (9%)	NS

Tabla 2. Datos endoscópicos e histológicos.

	Tratamiento médico (n=75) Media: 12.8 ± 8.2 Mediana: 12 (1-30)	Tratamiento quirúrgico (n=86) Media: 14.2 ± 7.1 Mediana: 13 (1-30)	P
Datos manométricos			
Longitud total del EEI (cm)	2.4 (1-5)	2.6 (1-4)	NS
Longitud abdominal del EEI (cm)	0.2 (0-3.5)	0.4 (0-2)	NS
Presión residual del EEI (mmHg)	9 (0-19)	8 (0-21)	NS
Amplitud de las ondas (mmHg)	35 (0-124)	38 (6-148)	NS
Porcentaje de ondas simultáneas	0 (0-100)	0 (0-100)	NS
Porcentaje de ondas interrumpidas	0 (0-100)	0 (0-100)	NS
Datos pH-métricos			
Porcentaje de tiempo con pH<4	17 (3-81)	18 (1.8-83)	NS
Bilitec			
Porcentaje de tiempo \geq 0.14 unidades de bilirrubina absorbida	23*(0.5-66)	24.8** (0-72)	NS

*n=32, **n=40.

Datos expresados con mediana (rango).

Tabla 3. Datos manométricos, pH-métricos y de Bilitec.

3.1.2.- ESTUDIO DE BIOMARCADORES

Para este estudio incluimos a 45 pacientes, 20 sometidos a tratamiento médico y 25 a cirugía antireflujo. Todos ellos forman parte del estudio clínico cuyos grupos se detallan en el apartado anterior. Los criterios de inclusión fueron:

- Seguimiento mínimo de 5 años.
- El tratamiento médico consistió en IBP (los pacientes reclutados antes de 1992 y que siguieron tratamiento con antagonistas H2 fueron excluidos).
- Pacientes completamente asintomáticos.
- Disponer de tejido suficiente a partir de las muestras del archivo de Anatomía Patológica de nuestro hospital a fin de poder realizar un análisis adecuado.

Los dos grupos eran homogéneos antes de aplicar el tratamiento en relación a los datos epidemiológicos, clínicos, endoscópicos, histológicos, manométricos, pH-métricos y de Bilitec (Tabla 4).

	Tratamiento médico (n=20)	Tratamiento quirúrgico (n=25)	p
Datos epidemiológicos			
Edad (años)*	60 (14-74)	53.5 (13-70)	0.295
Sexo (♂/♀)	17/3	21/4	0.679
Datos endoscópicos e histológicos			
Longitud del EB (cm)*	4 (2-10)	5 (2-12)	0.170
Barrett corto	2 (10%)	1 (4%)	0.415
Displasia de bajo grado	1 (5%)	3 (12%)	0.606
Datos manométricos, pH-métricos y bilitec			
Presión de reposo del EEI (mmHg)*	8.1 (1-19)	7.6 (0-17)	0.190
Amplitud de las ondas contráctiles (mmHg)*	41 (10-121)	39 (6-135)	0.095
Porcentaje de tiempo con pH < 4*	16.5 (5-68)	18 (4.8-52)	0.498
Porcentaje de tiempo ≥ 0.14 unidades de bilirrubina absorbida*	22.1 (5.5-54)	33 (6.5-60)	0.166

*Datos expresados con mediana (rango).

Tabla 4. Datos epidemiológicos, endoscópicos, histológicos y de las pruebas funcionales en ambos grupos.

3.2.- MÉTODO DE ESTUDIO

3.2.1.- ESTUDIO CLÍNICO, ENDOSCÓPICO E HISTOLÓGICO

A todos los pacientes se les realizó anualmente una entrevista clínica así como una endoscopia digestiva alta con toma múltiple de biopsia para su estudio histológico. Se practicaron al año de la intervención, cada 5 años o bien cuando reaparecieron síntomas de RGE, una manometría intraluminal esofágica y una pH-metría a todos los pacientes operados con el fin de valorar la eficacia de la misma. A 32 pacientes bajo tratamiento médico también se les realizó una pH-metría ambulatoria de 24 horas previo a su inclusión en el estudio y a 24 de estos pacientes se les repitió al año de comenzar con el tratamiento médico. El estudio con Bilitec 2000 se practicó inicialmente en 32 pacientes sometidos a tratamiento médico y a 40 pacientes operados repitiéndose al año de la operación en 24 pacientes de cada grupo.

La entrevista clínica anual fue realizada por los mismos dos investigadores independientes con experiencia en la valoración de la ERGE que posteriormente compararon los resultados. Durante la misma se interrogó a los pacientes sobre la presencia de síntomas de RGE y efectos adversos de la FPN tales como disfagia, incapacidad para vomitar o eructar y sensación de plenitud postprandial. El resultado clínico del tratamiento médico se clasificó como *excelente*, cuando el paciente se encontraba asintomático, *bueno*, cuando el paciente refería mínimos síntomas que no precisó un aumento de dosis, *regular*, cuando se produjo una mejoría en la intensidad de la pirosis pero se requirió un aumento de dosis farmacológica o se precisaron más dilataciones en caso de existir estenosis o cuando las regurgitaciones persistían, y *malo*, cuando el paciente no mejoró e inclusive empeoró. Por su parte, el resultado clínico en los pacientes intervenidos quirúrgicamente fue clasificado como *excelente* (asintomático), *bueno* (síntomas mínimos que no requirieron

tratamiento adicional), *regular* (leve mejoría pero requirieron tratamiento médico intermitente o dilataciones) y *malo* (no mejoría o empeoramiento).

La endoscopia digestiva alta fue realizada en todos los casos por el mismo endoscopista quien, además de tomar biopsias según la sistemática descrita en el protocolo de Seattle, valoró la existencia de lesiones inflamatorias asociadas. Para determinar la longitud del segmento de Barrett se tuvieron en cuenta como puntos de referencia los incisivos, la unión escamocolumnar y el cardias. A nivel histológico, la presencia o no de displasia y su gradación se realizó siguiendo las pautas marcadas por Rydell y cols.¹⁴⁰. La descripción tanto del aparataje como del modo de realizar las pruebas funcionales esofágicas así como la interpretación de los datos se detalla apartados anteriores y en trabajos previos^{10,77,79}.

3.2.2.- ESTUDIO DE BIOMARCADORES

El tratamiento médico aplicado a 20 pacientes consistió en 40 mg de IBP al día mientras que a los pacientes sometidos a cirugía antireflujo (n=25) se les practicó una FP de Nissen. El seguimiento en todos los casos fue clínico, endoscópico e histológico anual mientras que a los pacientes del grupo quirúrgico se les realizó un estudio manométrico y pH-métrico anual y cada 5 años o bien si reaparecían los síntomas de RGE con el fin de valorar la efectividad del mecanismo antireflujo. Por su parte, a 16 pacientes de los 20 que constituyen el grupo de tratamiento médico también se les realizaron pH-metría tras la incorporación de la medicación. El estudio con el Bilitec 2000 se completó en 7 de los 20 pacientes bajo tratamiento médico tras el primer año y a 14 de 25 pacientes con tratamiento quirúrgico al primer año postoperatorio.

La valoración clínica, endoscópica e histológica es idéntica a la descrita previamente. El mismo patólogo analizó un total de 637 biopsias lo que supone una media de 14.1

biopsias por paciente. Dentro del grupo de tratamiento médico se estudiaron 64 biopsias antes de aplicar el fármaco y 220 tras su incorporación mientras que en el quirúrgico se estudiaron 76 y 277 biopsias respectivamente. Se determinó en todas las biopsias el porcentaje de células positivas para Ki-67, p53 y apoptosis.

Establecimos 4 grupos en función de los datos histológicos: metaplasia gástrica (n=44), MI (n=563), DBG (n=28) y DAG (n=2), siendo analizados en ellos los distintos biomarcadores para compararlos después. Para comparar el tratamiento médico con el quirúrgico después de un seguimiento mínimo de 5 años (mediana: 8 años, rango: 5-10), los valores de biomarcadores fueron determinados en todos los pacientes antes de aplicar el tratamiento y al año, 3, 5 y 10 años tras su aplicación. Finalmente también comparamos dichos marcadores en los subgrupos de tratamiento eficaz dentro del médico (12/16) y quirúrgico (20/25), considerando eficaz no solo la ausencia de síntomas de RGE sino la ausencia de RGE ácido patológico en el estudio pH-métrico.

Finalmente para el análisis de biomarcadores fueron empleados anticuerpos anti-Ki-67 (Master Diagnostica, Granada, España) y anti-p53 (EnVision, Dako, Carpinteria, Ca, USA) aplicados a secciones de 4- μ m obtenidas de muestras fijadas en formol y conservadas en bloques de parafina, siguiendo un método estándar¹⁹⁶. La apoptosis fue determinada mediante el método del TUNEL¹⁷⁸. Tanto la expresión de Ki-67 y p53 como el índice apoptótico fueron establecidos por el porcentaje de núcleos epiteliales positivos en un mínimo de 10 campos de gran aumento (400x, 5 luminales y 5 glandulares respectivamente)(figuras 1,2). Todas las preparaciones fueron evaluadas por dos investigadores independientes que desconocían a quién correspondían las muestras. La positividad para todos los marcadores fue identificada por la tinción marrón de los núcleos celulares.

Ki67

MÉDICO

QUIRÚRGICO

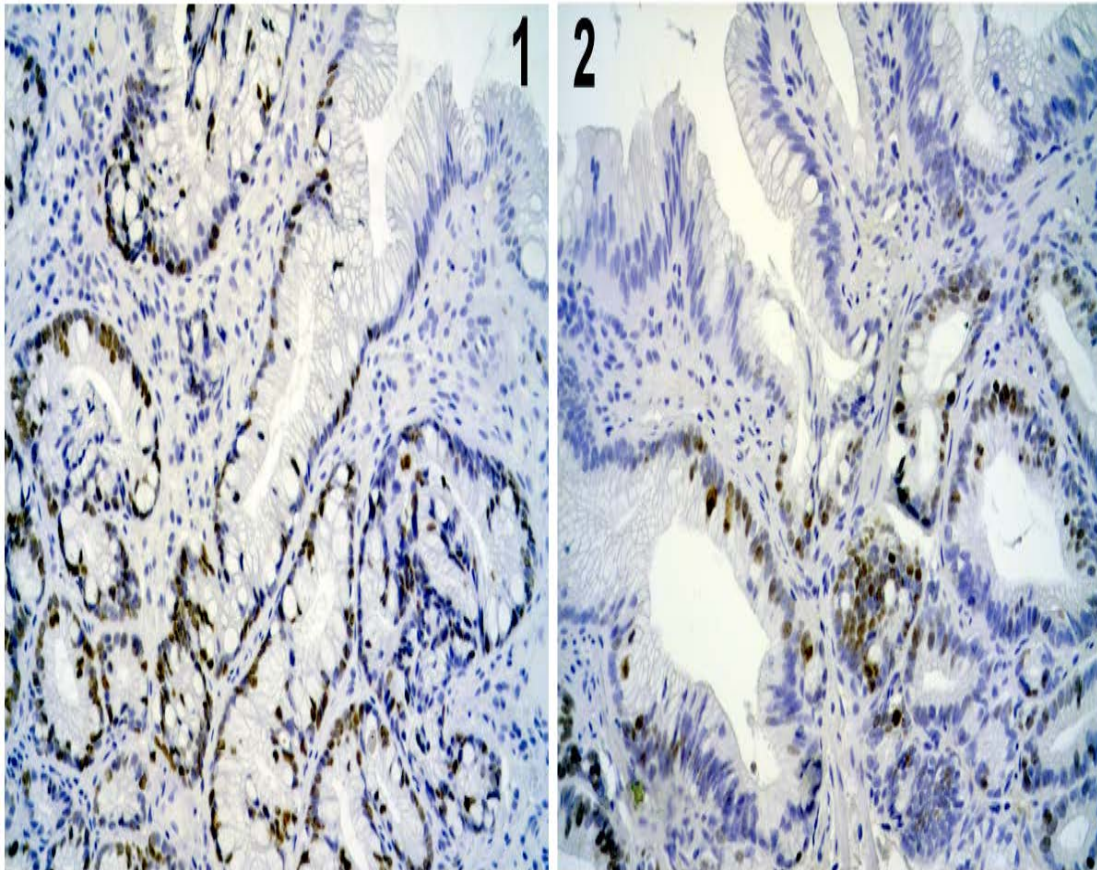
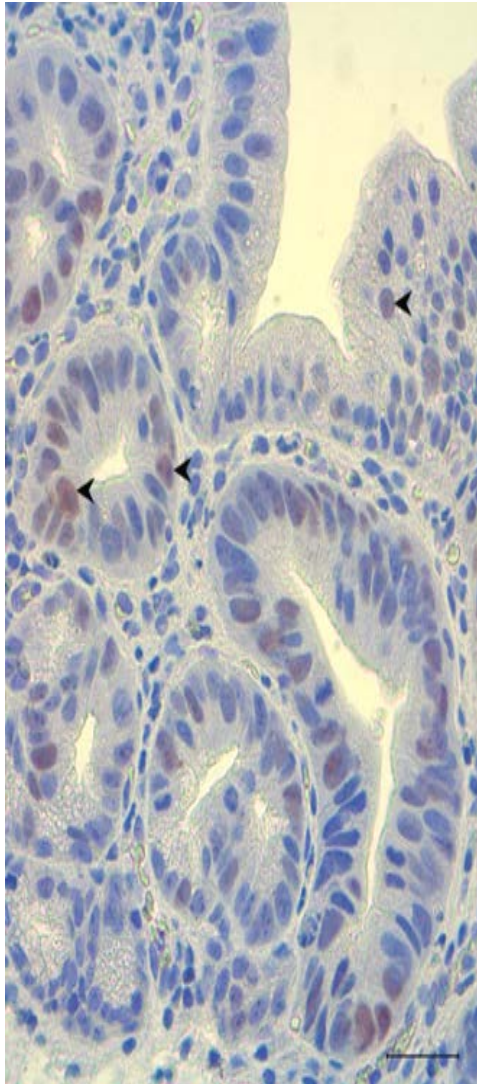


Figura 1. Núcleos epiteliales teñidos de color marrón que indican positividad para Ki-67 (200x) en muestras de pacientes tras la aplicación de tratamiento médico y quirúrgico.

p53

MEDICO



QUIRÚRGICO

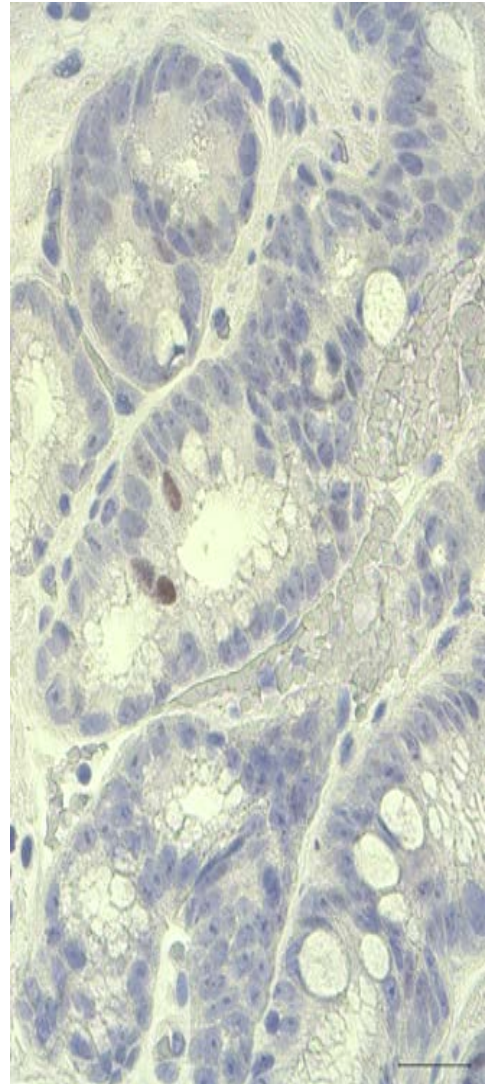


Figura 2. Núcleos epiteliales teñidos de color marrón que indican positividad para p53 (400x) en muestras de pacientes tras la aplicación de tratamiento médico y quirúrgico.

Los estudios fueron aprobados por el Comité Ético del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca obteniendo el consentimiento informado de todos los pacientes.

3.3.- MÉTODO ESTADÍSTICO

Hemos calculado la media, mediana, desviación estándar y el rango de todos los datos. La comparación entre ambos grupos se ha realizado empleando el test de la t de Student para variables cuantitativas mientras que para variables cualitativas se ha utilizado el test de la chi cuadrado de Pearson. La comparación de los resultados antes y después de la aplicación de ambos tratamientos se ha realizado con la t de Student para variables cuantitativas y con el test de McNemar para variables cualitativas. En todos los casos se ha considerado significación estadística cuando la p es menor de 0.05. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 17.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

4.- RESULTADOS

4.1.- ESTUDIO CLÍNICO, ENDOSCÓPICO E HISTOLÓGICO

4.1.1.- CLÍNICOS, ENDOSCÓPICOS E HISTOLÓGICOS

El resultado clínico en el grupo de pacientes sometidos a tratamiento médico fue satisfactorio (excelente o bueno) en 69 de 75 pacientes (92%) y regular en 6 (8%) tras una mediana de seguimiento de 10.5 años (rango 1-30). Tres pacientes (4%) necesitaron una mediana de 3 dilataciones endoscópicas (rango 2-7).

En el grupo de pacientes sometidos a cirugía no se produjo ningún fallecimiento a causa de la misma y dos pacientes precisaron una esplenectomía. La mediana de seguimiento en este grupo fue de 11.2 años (rango 1-30) y el resultado fue satisfactorio en 78 de los 86 pacientes (91%), regular en 6 (7%) y malo en 2 (2%) no encontrando diferencias estadísticamente significativas con el grupo de tratamiento médico. Sin embargo 17 pacientes (20%) refirieron imposibilidad para eructar o vomitar y 26 (30%) sufrieron disfagia leve tras la operación que desapareció espontáneamente. Un paciente requirió la realización de 3 dilataciones endoscópicas por persistencia de la estenosis lo cual no difiere estadísticamente de lo ocurrido en el grupo de tratamiento médico.

Por otra parte, los cambios endoscópicos en ambos grupos quedan reflejados en la Tabla 5. Cabe destacar que en ningún caso se objetivó la desaparición del segmento metaplásico. La Tabla 6 muestra los resultados de las pruebas funcionales esofágicas realizadas a los pacientes intervenidos quirúrgicamente apreciándose un descenso significativo del porcentaje de tiempo total con pH menor de 4, si bien en 12 de los 86 pacientes operados (14%) objetivamos tasas patológicas de reflujo ácido (mediana 19.7%, rango 5-46%). Los 8 pacientes con un resultado clínico regular-malo se encuentran incluidos en estos 12 casos.

	Tratamiento médico (n=75)		Tratamiento quirúrgico (n=86)	
	Antes	Después	Antes	Después
Esofagitis	43 (57%)	10 (13%)	48 (56%)	3 (3%)*
Úlcera de Barrett	10 (13%)	0	13 (14%)	0
Estenosis	28 (37%)	13 (18%)	26 (30%)	6 (7%)*
Longitud del segmento de Barrett (cm)	5 (2-18)	6 (2-18)†	5 (2-16)	4 (2-12)†
mediana (rango)				

*p<0.05 versus el grupo de tratamiento médico.

†p<0.05 versus la longitud antes del tratamiento.

Tabla 5. Cambios endoscópicos.

	Preoperatorios	Postoperatorios	p
Datos manométricos (n=86)			
Longitud total del EEI (cm)	2.6 (1-4)	3.7(2-5.2)	<.001
Longitud abdominal del EEI (cm)	0.4 (0-2)	2.3 (0-3.6)	<.001
Presión de reposo del EEI (mmHg)	8 (0-21)	15.7 (4-33)	<.001
Amplitud de las ondas (mmHg)	38 (6-148)	51 (13.2-195)	<.001
Porcentaje de ondas simultáneas	0 (0-100)	0 (0-100)	NS
Porcentaje de ondas interrumpidas	0 (0-100)	0 (0-80)	<.001
Datos pH-métricos (n=86)			
Porcentaje de tiempo con pH<4	18 (1.8-83)	0.8 (0-46.3)	<.001
Bilitec (n= 24)			
Porcentaje de tiempo ≥ 0.14 unidades de bilirrubina absorbida	23.9 (0-72)	3 (0.4-15.3)	<.001

Todos los datos están expresados en mediana (rango). EEI: esfínter esofágico inferior.

Tabla 6. Resultados funcionales después de la funduplicatura de Nissen.

En el subgrupo de los 24 individuos intervenidos, a los que se les realizó simultáneamente los estudios de pH-metría y Bilitec, observamos que la técnica antireflujo

practicada controló tanto el reflujo ácido como el biliopancreático en todos los sujetos excepto dos, que mantienen tasas patológicas de reflujo ácido y biliar (figura 3). Por otra parte, en el subgrupo de los 24 pacientes asintomáticos con tratamiento médico encontramos una disminución significativa del reflujo ácido del 16,4% (rango 5,8-43,7%) al 1% (rango 0-9,2%) ($p < 0.05$), aunque en 6 de los 24 casos (26%) objetivamos tasas patológicas de reflujo ácido. Los estudios de Bilitec en este subgrupo ($n=24$) también evidenciaron una disminución del reflujo biliopancreático desde el 31,7% (rango 6-68%) al 15,7% (rango 1,8-32,2%) que, no obstante, no resultó estadísticamente significativa. Además, en 18 de los 24 pacientes (75%) apreciamos tasas patológicas de reflujo alcalino (figura 4).

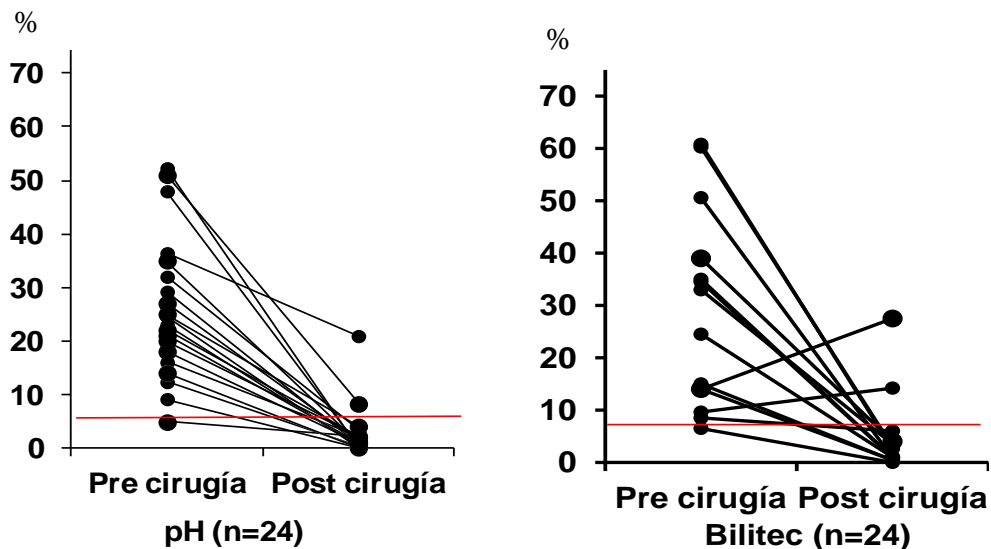


Figura 3. Cambios en el reflujo ácido y biliar producido en 24 pacientes tras el tratamiento quirúrgico.

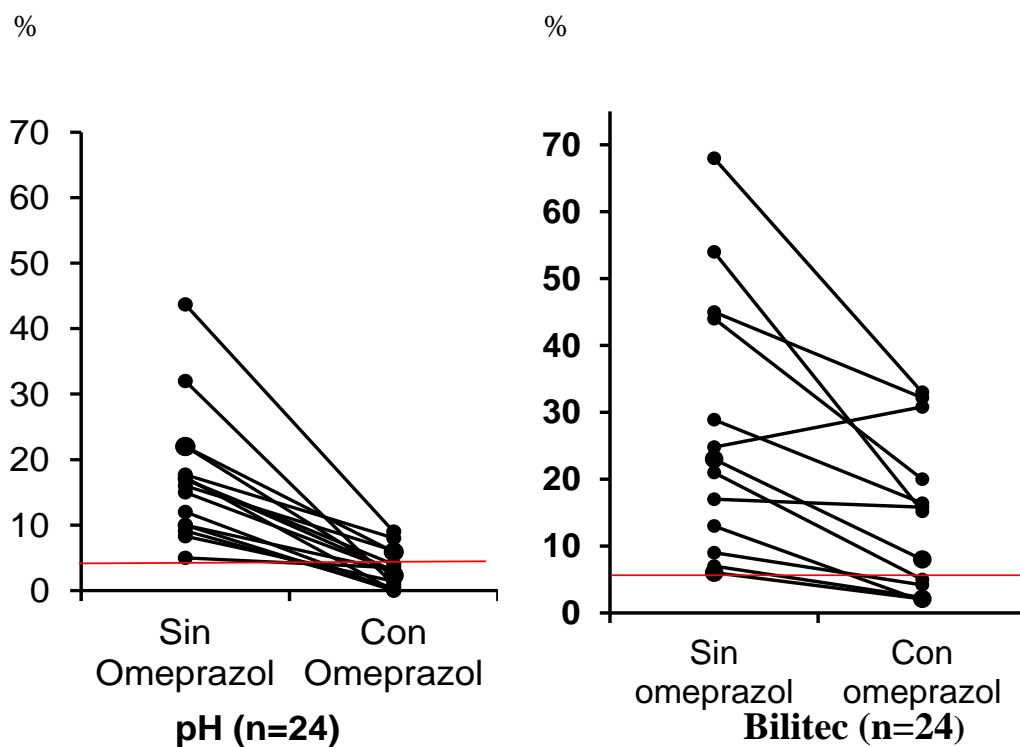


Figura 4. Cambios en el reflujo ácido y biliar producidos en 24 pacientes bajo tratamiento médico.

4.1.2.- PROGRESIÓN A DISPLASIA Y ADENOCARCINOMA

Finalmente, en relación a la progresión del EB a displasia y ADC, no hallamos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento médico y quirúrgico. En la Tabla 7 se exponen los cambios histológicos observados en los pacientes bajo tratamiento médico (n=75), quirúrgico (n=86) y el grupo de pacientes con tratamiento quirúrgico eficaz (n=74). En este último grupo hemos excluido a los 12 sujetos intervenidos que presentaron una recidiva pH-métrica del reflujo.

En el grupo de tratamiento médico la displasia de novo apareció en 16 de 68 pacientes (23.5%) evolucionando a DAG en 7 de los 16. El tratamiento farmacológico en 3 de esos 16 pacientes consistió únicamente en antagonistas H2; otros 3 pacientes de los 16

fueron tratados exclusivamente con antagonistas H2 y desde 1992 con omeprazol, mientras que los 10 pacientes restantes siguieron tratamiento con omeprazol únicamente.

	Tratamiento médico (n=75) Media: 12.8 8.2 Mediana: 12 (1-30)		Tratamiento quirúrgico (n=86) Media: 14.2 7.1 Mediana: 13 (1-30)		Tratamiento quirúrgico eficaz* (n=74) Media: 14.2 7.1 Mediana: 13 (1-30)	
	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST
Displasia alto grado	0	7	0	5	0	3
Displasia bajo grado	7	3 + 16	8	4 + 8	7	3
Sin displasia	68	52 + 4	78	70 + 7	67	64 + 7
Displasia de novo	16/68 (23.5 %)		8/78 (10.2 %)		3/67 (4.5 %) **	

*Excluyendo los 12 casos que mostraron recurrencia pHmétrica de reflujo.

**p<0.05 versus el grupo de tratamiento médico.

Tabla 7. Cambios histológicos en los grupos de tratamiento médico, tratamiento quirúrgico y tratamiento quirúrgico eficaz.

En el grupo de tratamiento quirúrgico la displasia de novo apareció en 8 de 78 sujetos (10.2%), 5 de los cuales desarrollaron DAG. A su vez, en 2 de estos 5 pacientes observamos una recidiva clínica y pH-métrica del reflujo al año de la intervención quirúrgica siendo el porcentaje de tiempo total con pH menor de 4 del 12% y 37%. Se prescribió tratamiento médico apareciendo la DAG al 4º y 6º año postoperatorio. A los 12 pacientes con DAG se les practicó una resección esofágica encontrando un ADC invasor

en 6 de ellos y DAG o carcinoma in situ en el resto. Los datos referentes a estos 12 pacientes (7 pertenecientes al grupo de tratamiento médico y 5 al grupo de tratamiento quirúrgico) se detallan en las Tablas 8 y 9. Finalmente, la displasia de novo apareció solo en 3 pacientes de 67 (4.5%) en el grupo de tratamiento quirúrgico eficaz, progresando todos ellos a DAG durante el seguimiento. Dos de estos pacientes pertenecen a familias con varios miembros afectados por EB e incluso ADC sobre Barrett (EB familiar) mientras que el tercero padece esclerodermia. La incidencia de displasia de novo en el subgrupo de tratamiento quirúrgico eficaz fue significativamente menor en relación a la observada en el grupo de tratamiento médico ($p < 0.05$). El índice de malignización fue de 1/128 paciente-año para el grupo de tratamiento médico, 1/250 paciente-año para el quirúrgico y 1/320 para el subgrupo de tratamiento quirúrgico eficaz, sin diferencias estadísticamente significativas.

	Edad	Sexo	Duración síntomas (años)	Datos endoscópicos	Datos histológicos	Tasa de reflujo	Tipo de tratamiento	Resultado clínico
Antes del tratamiento								
Caso 1	68	V	50	EB 4 cm + esofagitis	MI	35.7 %	Antagonistas H2	Bueno
Caso 2	39	V	12	EB 4 cm	MI + DBG	9.1 %	Omeprazol	Excelente
Caso 3	61	V	40	EB 10 cm + úlcera	MI	49 %	Omeprazol	Regular
Caso 4	42	V	3	EB 10cm	MI	56 %	FPN	Regular
Caso 5	21	V	1	EB 8 cm + úlcera	MI	43 %	FPN	Excelente
Caso 6	51	V	15	EB 12 cm + úlcera	MI + DBG	46.7 %	Omeprazol	Excelente
Caso 7	58	V	9	EB 10 cm	MI + DBG	49 %	FPN	Regular
Caso 8	67	V	2	EB 5 cm+ úlcera	MI	36 %	Omeprazol	Excelente
Caso 9	66	V	20	EB 12 cm	MI + DBG	40.4 %	Omeprazol	Bueno
Caso 10	71	V	10	EB 5 cm + estenosis	MI + DBG	18.3 %	Omeprazol	Excelente
Caso 11	32	M	17	EB 3 cm + úlcera	MI	12.3 %	FPN	Bueno
Caso 12	44	V	14	EB 8 cm	MI + DBG	11.1 %	FPN	Excelente

	Tasa de reflujo post	Tiempo hasta la malignización (años)	Tratamiento	AP	Seguimiento tras resección (años)	Estado actual	Observaciones
Caso 1	-	6	Resección esofágica	ADC in situ	11	Fallecido	Libre enfermedad
Caso 2	2.3 %	8	Resección esofágica	ADC T1b N1	16	Vivo	
Caso 3	7 %	6	Resección esofágica	ADC in situ	20	Vivo	
Caso 4	12 %	4	Resección esofágica	ADC T1a N0	15	Vivo	Fallo de FPN
Caso 5	0.6 %	16	Resección esofágica	ADC T1b N0	11	Vivo	EB familiar
Caso 6	-	1	Resección esofágica	ADC in situ	4	Fallecido	Libre enfermedad
Caso 7	37 %	6	Resección esofágica	ADC in situ	11	Vivo	Fallo de FPN
Caso 8	20 %	8	Resección esofágica	ADC T1aN0	10	Fallecido	Libre enfermedad
Caso 9	-	2	Resección esofágica	ADC T1aN0	10	Vivo	
Caso 10	-	5	Resección esofágica	ADC in situ	12	Fallecido	Libre enfermedad
Caso 11	1 %	15	Resección esofágica	ADC T1a N0	4	Vivo	Esclerodermia
Caso 12	2.3 %	10	Resección esofágica	ADC in situ	2	Vivo	EB familiar

Tablas 8, 9. Datos de los pacientes que desarrollaron displasia de alto grado durante el seguimiento.

4.2.- ESTUDIO DE BIOMARCADORES

4.2.1.- CLÍNICOS, ENDOSCÓPICOS Y FUNCIONALES

Desde un punto de vista clínico no observamos diferencias estadísticamente significativas entre ambos tipos de tratamiento (90% de resultados buenos-excelentes en el grupo de tratamiento médico frente al 92% en el grupo de tratamiento quirúrgico). En ningún caso desapareció completamente el segmento metaplásico. La tabla 10 muestra los cambios histológicos producidos en ambos grupos.

	Tratamiento médico (n=20)		Tratamiento quirúrgico (n=25)	
	PRE	POST	PRE	POST
Displasia alto grado	0	1	0	1
Displasia bajo grado	1	4	3	1
Sin displasia	19	16	22	24
Displasia <i>de novo</i>	4/20 (20 %)		1/25 (4 %)	

Tabla 10. Cambios histológicos en los dos grupos.

Cuatro de 16 pacientes bajo medicación antisecretora (25%) presentaron tasas patológicas de RGE ácido, lo que se pudo objetivar en 5 de 25 pacientes operados (20%). Respecto al reflujo biliar comentar que se apreciaron cantidades patológicas en casi la totalidad de los sujetos bajo tratamiento médico (6/7) (86%) a los que se les practicó el Bilitec 2000 mientras que tan solo 3 de los 14 pacientes (21%) sometidos a una FPN presentaron un resultado positivo.

4.2.2.- CORRELACIÓN ENTRE DATOS HISTOLÓGICOS Y BIOMARCADORES DE MALIGNIDAD

Los valores de Ki-67 y p53 aumentaron progresiva y significativamente ($p < 0.05$) a lo largo de la secuencia metaplasia gástrica-MI-DBG y DAG. Por el contrario, el índice de apoptosis disminuyó significativamente ($p < 0.05$) y de manera progresiva durante dicha secuencia (figuras 5A-C).

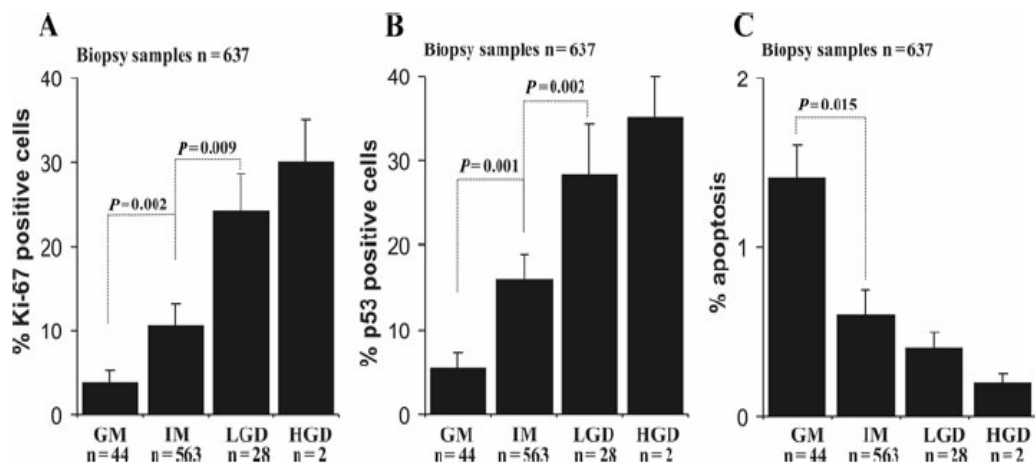


Figura 5. Valores de Ki-67 (A), p53 (B) y el índice de apoptosis (C) en los cuatro grupos histológicos. GM: metaplasia gástrica; IM: metaplasia intestinal; LGD: displasia de bajo grado; HGD: displasia de alto grado. Todos los datos están expresados con media \pm desviación estándar.

4.2.3.- COMPARACIÓN ENTRE EL TRATAMIENTO MÉDICO Y EL QUIRÚRGICO

La proliferación celular, entendida ésta como el porcentaje de células positivas para Ki-67, se mantuvo sin cambios significativos tras la cirugía. Sin embargo, en el grupo de pacientes sometidos a tratamiento médico apreciamos un aumento progresivo y significativo ($p < 0.041$). Comparando ambos grupos observamos diferencias estadísticamente significativas después de 5 y 10 años ($p = 0.046$ y $p = 0.013$ respectivamente) (figura 6, tabla 11).

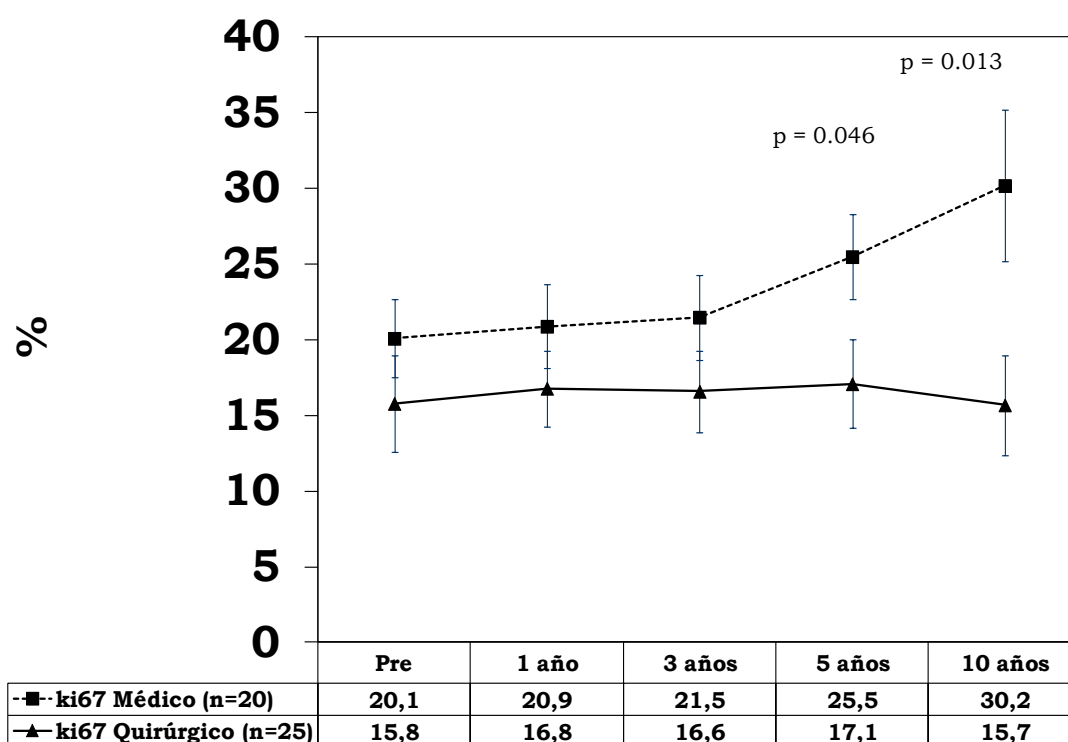


Figura 6. Valores de Ki-67 antes y 1, 3, 5, 10 años después de aplicados los tratamientos.

Todos los datos están expresados con media \pm desviación estándar.

En relación a la expresión de p53 (figura 7) obtenemos datos semejantes ya que, mientras que los niveles se mantienen estables tras la FPN, en los sujetos sometidos a tratamiento farmacológico se produce un aumento a partir de los 3 años que alcanza su máximo a los 10 años ($p=0.002$). Nuevamente, al comparar ambos grupos, obtenemos diferencias significativas a los 3 ($p=0.016$), 5 ($p<0.001$) y 10 años ($p<0.001$) después de iniciado el tratamiento (tabla 11).

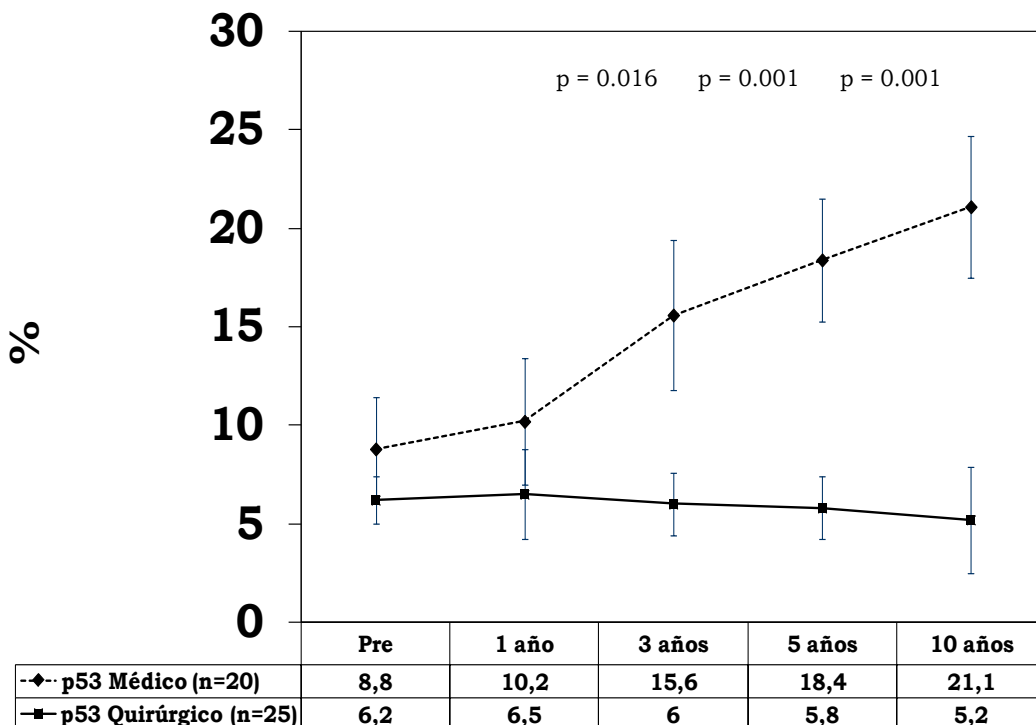


Figura 7. Valores de p53 antes y 1, 3, 5, 10 años después de aplicados los tratamientos.

Todos los datos están expresados con media \pm desviación estándar.

Finalmente, el índice de apoptosis aumenta progresivamente tras la operación quirúrgica mientras que se produce un descenso en los sujetos que se encuentran bajo

tratamiento médico con diferencias significativas al año ($p=0.015$) y los 3 años ($p=0.032$) después de iniciado el tratamiento (figura 8, tabla 11).

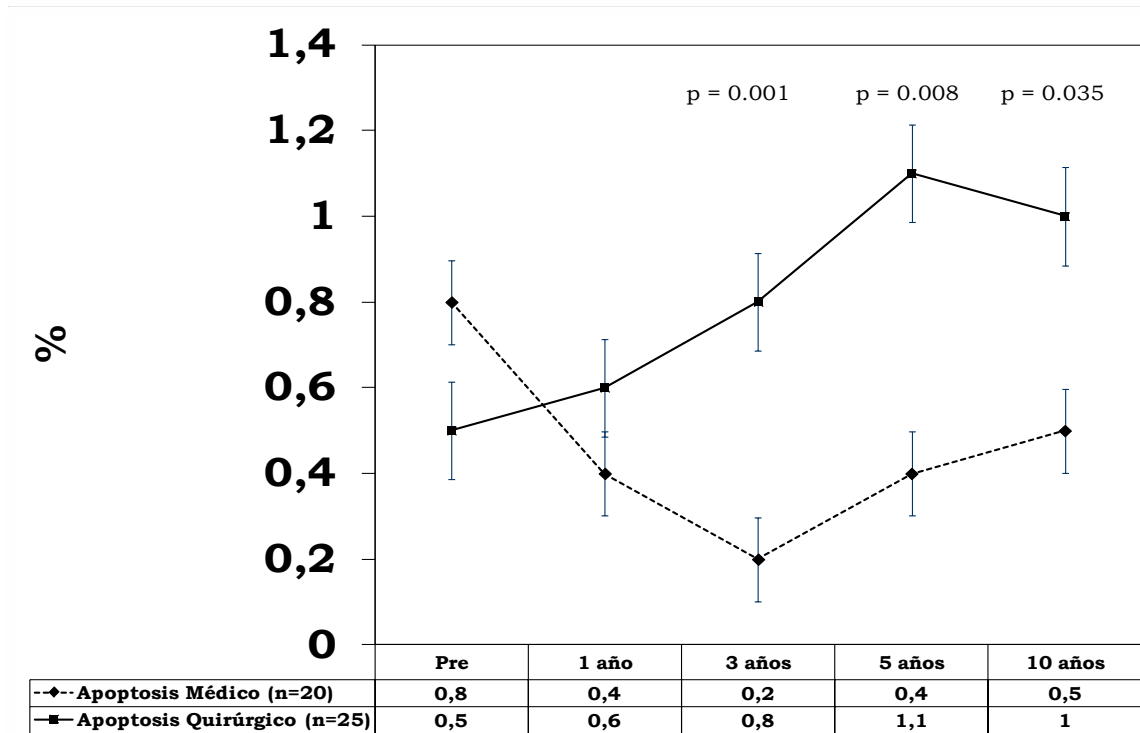


Figura 8. Valores del índice de apoptosis antes y 1, 3, 5, 10 años después de aplicados los tratamientos. Todos los datos están expresados con media y desviación estándar.

Ki67	Antes tratamiento	Después tratamiento							
		1 año	p (vs antes)	3 años	p (vs antes)	5 años	p (vs antes)	10 años	p (vs antes)
Médico	20.1±11.7 19(10-40)	20.9±11.9 21(0-46)	0.764	21.5±11.9 25(10-53)	0.302	25.5±12.3 23(10-61)	0.045	30.2±16 30.9(12-65)	0.041
Quirúrgico	15.8±14.8 10(0-59)	16.8±12.5 10(0-50)	0.212	16.6±13.6 15(0-55)	0.545	17.1±14.4 14(0-63)	0.549	15.7±14.1 10(0-46)	0.295
p (md vs qx)	0.138	0.331		0.106		0.046		0.013	

p53	Antes tratamiento	Después tratamiento							
		1 año	p (vs antes)	3 años	p (vs antes)	5 años	p (vs antes)	10 años	p (vs antes)
Médico	8.8±10.8 5(0-30)	10.2±12.2 7(0-40)	0.925	15.6±14.3 10(0-40)	0.195	18.4±11.5 20(0-40)	0.025	21.1±12.7 20(2-50)	0.002
Quirúrgico	6.2±5.7 10(0-20)	6.5±9.8 2(0-40)	0.924	6±7.4 2.2(0-30)	0.328	5.8±7.7 5(0-30)	0.695	5.2±9.4 0(0-30)	0.479
p (md vs qx)	0.713	0.548		0.016		0.001		0.001	

Apoptosis	Antes tratamiento	Después tratamiento							
		1 año	p (vs antes)	3 años	p (vs antes)	5 años	p (vs antes)	10 años	p (vs antes)
Médico	0.8±0.5 0.7(0-2)	0.4±0.3 0.3(0-1)	0.015	0.2±0.1 0.2(0-0.5)	0.032	0.4±0.3 0.3(0.2-1)	0.264	0.5±0.3 0.4(0.2-1)	0.252
Quirúrgico	0.5±0.5 0.4(0-1.50)	0.6±0.5 0.6(0-2)	0.612	0.8±0.2 0.6(0.4-1.2)	0.736	1.1±0.7 0.9(0.3-2.6)	0.244	1±0.9 0.7(0.2-3)	0.482
p (md vs qx)	0.133	0.089		0.001		0.008		0.035	

Tabla 11. Valores de Ki-67, p53 e índice de apoptosis antes del tratamiento y tras 1,3,5 y 10 años de seguimiento. Los datos están expresados en media ± desviación estándar y mediana (rango) para el porcentaje de células positivas.

4.2.4.- COMPARACIÓN ENTRE LOS SUBGRUPOS DE TRATAMIENTO MÉDICO Y QUIRÚRGICO EFICACES

La FPN eficaz induce un descenso, que no resulta significativo, tanto en los niveles de Ki-67 como en los de p53, y que, por otra parte, se mantienen invariables durante el seguimiento. Por el contrario, el tratamiento médico, a pesar de ser eficaz, no previene el aumento progresivo y significativo de ambos biomarcadores con diferencias estadísticas entre ambos tipos de tratamiento eficaces (figuras 9 y 10).

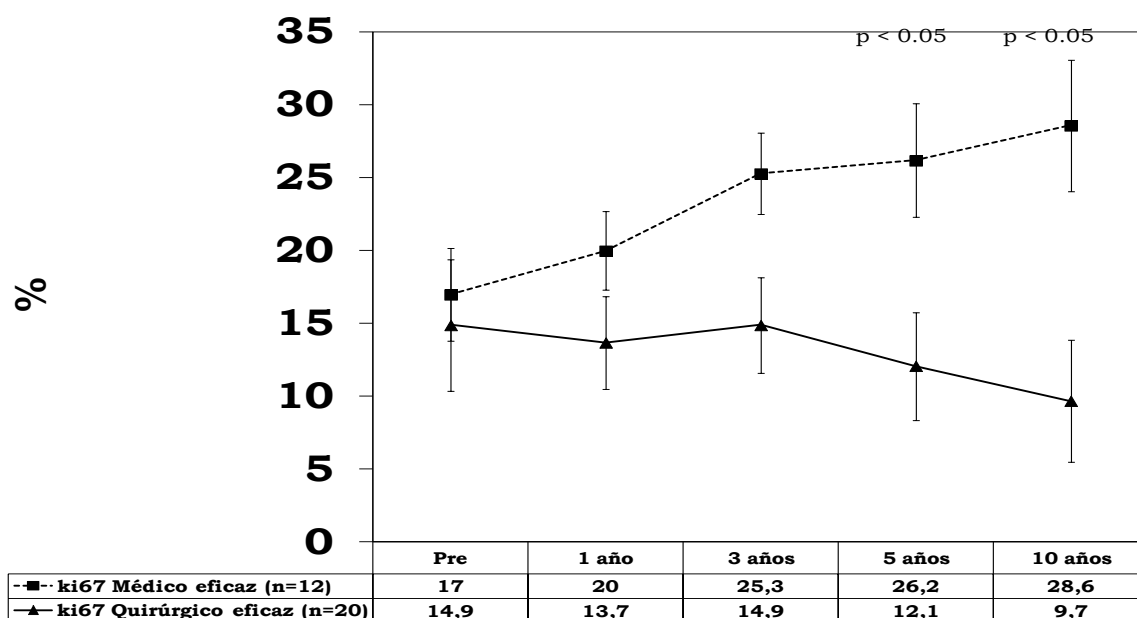


Figura 9. Valores de Ki-67 antes y 1, 3, 5, 10 años después de aplicados eficazmente los tratamientos en ambos grupos. Todos los datos están expresados con media \pm desviación estándar.

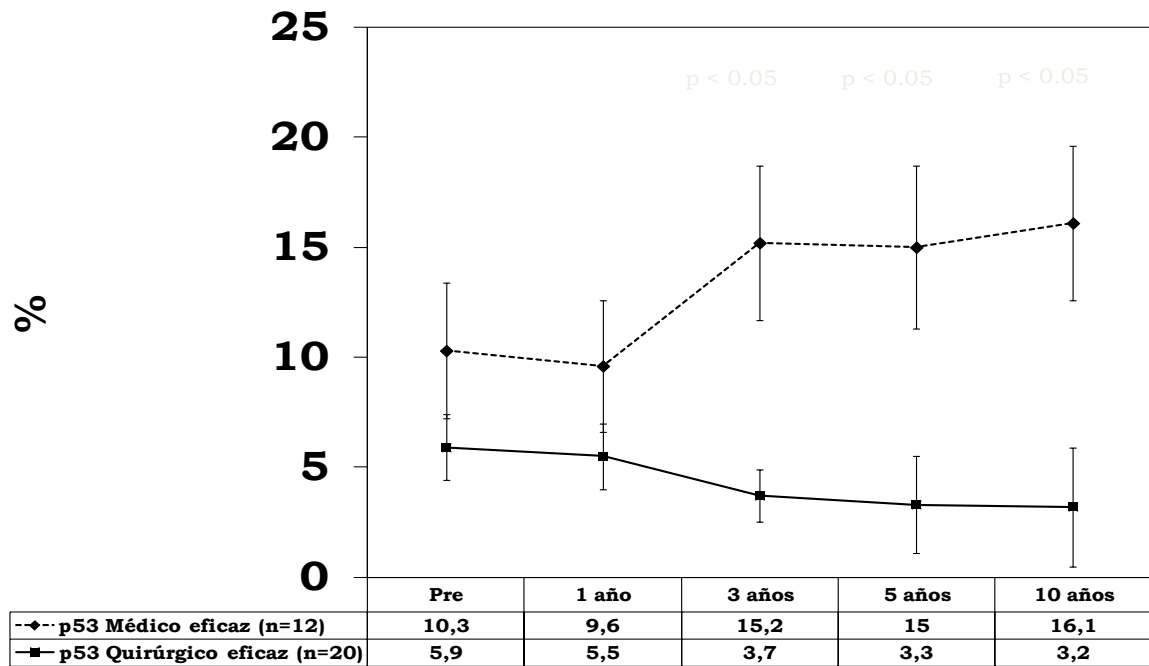


Figura 10. Valores de p53 antes y 1, 3, 5, 10 años después de aplicados eficazmente los tratamientos en ambos grupos. Todos los datos están expresados con media \pm desviación estándar.

En cuanto a la apoptosis, la cirugía eficaz induce un progresivo incremento de su índice mientras que el tratamiento conservador eficaz conlleva un descenso, lo cual determina unas diferencias que se mantienen significativas a lo largo de todo el seguimiento (figura 11).

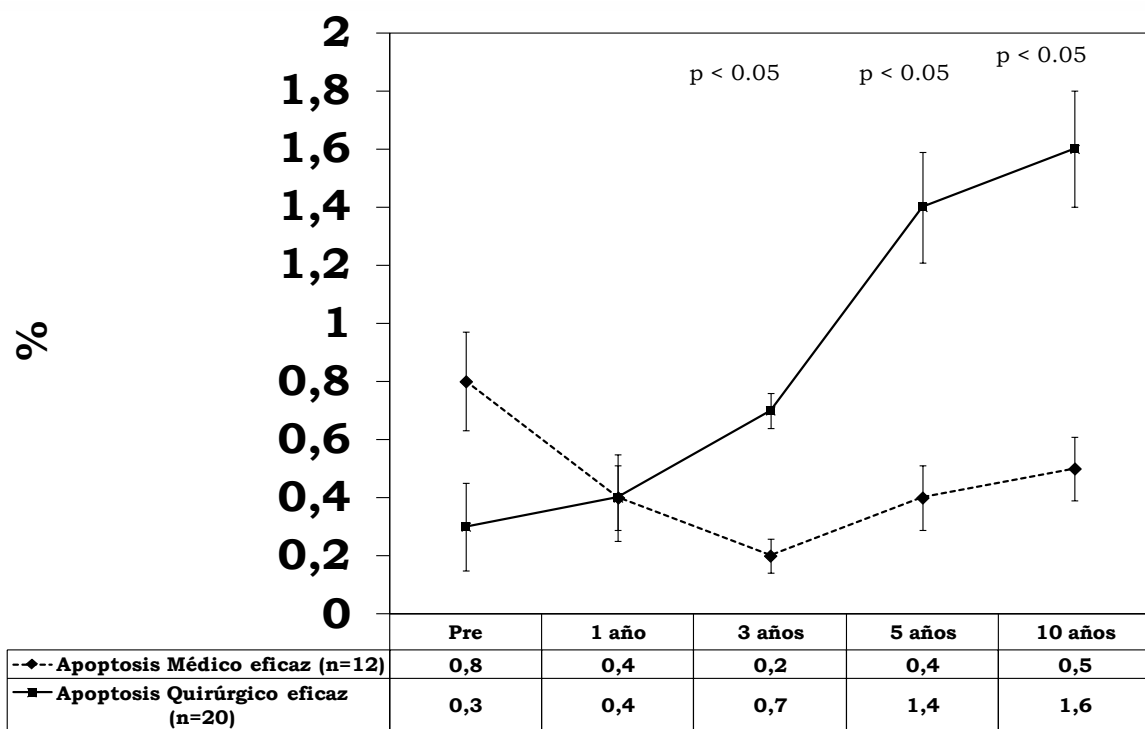


Figura 11. Valores del índice de apoptosis antes y 1, 3, 5, 10 años después de aplicados eficazmente los tratamientos en ambos grupos. Todos los datos están expresados con media \pm desviación estándar.

5.- DISCUSIÓN

5.1.- ESTUDIO CLÍNICO, ENDOSCÓPICO E HISTOLÓGICO

A pesar de que la probabilidad de malignización del EB es muy baja^{144,145}, dicho riesgo existe, lo que le confiere importancia a esta patología ya que además se trata de la única lesión histológica conocida en la actualidad que predispone a padecer un ADCE²⁰⁶. Desgraciadamente, la incidencia de este tipo de cáncer está aumentando en los países desarrollados^{207,208} asociando una baja supervivencia a los 5 años a pesar de los avances médicos y quirúrgicos desarrollados para su tratamiento en las últimas décadas.

La metaplasia que representa el EB, proceso en el que un tipo de célula adulta reemplaza a una de otra estirpe, es consecuencia de un daño crónico tisular por el RGE de contenido ácido y biliar al epitelio escamoso normal de la mucosa esofágica. Por esta razón, el tratamiento del EB debe ser el de la ERGE, si bien en este caso su objetivo no es solo controlar los síntomas y las lesiones agudas asociadas, sino también evitar la progresión del EB a displasia y ADC.

Las principales opciones de tratamiento en el EB sin complicar siguen siendo la medicación antisecretora y la cirugía antireflujo. Algunos autores dudan sobre la idoneidad de que el tratamiento médico sea continuo en pacientes con EB asintomáticos y sin lesiones inflamatorias asociadas²⁰⁹. No obstante, si consideramos demostrados que tanto el reflujo ácido como el biliar causan daños en el DNA del epitelio metaplásico pudiendo intervenir en la carcinogénesis²¹⁰, parece lógico recomendar que el tratamiento médico sea prescrito de por vida.

Con el fin de resolver la cuestión de qué tratamiento (farmacológico de por vida o quirúrgico) es mejor en los pacientes con EB hay que investigar cuál cumple mejor los objetivos mencionados previamente teniendo en cuenta tanto los posibles efectos secundarios o complicaciones de cada uno de ellos, como su coste económico. A este

último respecto, los trabajos revisados muestran resultados dispares en los que influyen el tipo de abordaje (abierto o laparoscópico)²¹¹, el país donde se realiza el estudio²¹² y el tiempo que ha transcurrido desde que se comienza a aplicar el tratamiento. De esta manera, mientras que Faria y cols.²¹³ demuestran que la FPN laparoscópica es una alternativa coste-efectiva al tratamiento médico continuado en la ERGE a largo plazo, revisiones como la de Thijssen y cols. no obtienen conclusiones tan sólidas al respecto²¹⁴.

En cuanto a los efectos secundarios y complicaciones de ambos tratamientos, algunos autores defienden la ingesta crónica de inhibidores de la bomba de protones frente a la cirugía por considerarlo menos agresivo. En nuestra serie, no se produjo ningún fallecimiento a consecuencia de la operación y tampoco se requirieron reintervenciones, ya que los 12 pacientes en los que se objetivó una recidiva pHmétrica fueron tratados satisfactoriamente con IBP. Un 20% de pacientes operados refirió dificultad para eructar y vomitar, y un 30% disfagia leve, que no precisó valoración endoscópica. Todo ello demuestra que la FPN es una operación segura cuando se practica en centros especializados. Por su parte, los efectos secundarios del omeprazol, conocidos desde hace años, y muchos de ellos dosis dependientes, incluyen infecciones por *Clostridium difficile*, mayor riesgo de padecer neumonía y fracturas óseas, trombocitopenia, déficit de hierro, rabdomiolisis y alteración de la absorción del magnesio²¹⁵. Recientemente, Lam y cols.²¹⁶ han observado cómo el consumo continuado de omeprazol o antagonistas H2 puede ocasionar un déficit de vitamina B12 y provocar consecuentemente daños neurológicos graves, anemia y demencia, en ocasiones irreversible.

En resumen, y teniendo en cuenta las matizaciones previas, decantarnos por el tratamiento médico o quirúrgico en el EB merced a aspectos económicos o a la agresividad de los mismos no parece objetivamente justificado. Por lo tanto, la respuesta a la pregunta

debe buscarse en estudios prospectivos y randomizados que valoren los resultados de cada uno de los tratamientos.

En nuestro estudio, los síntomas son controlados igualmente por ambas opciones terapéuticas, manteniéndose invariable esta equidad a lo largo de todo el periodo de observación^{10,12}. El porcentaje de resultados postquirúrgicos satisfactorios que hemos obtenido es mayor que el comunicado por otros autores^{126,131,217}, lo que puede deberse a que excluimos de la randomización a pacientes con estenosis esofágicas graves. Desde un punto de vista endoscópico, la cirugía antireflujo parece controlar mejor la esofagitis, revirtiendo en mayor medida las estenosis por reflujo. Tal vez un incremento en la dosis de IBP en estos pacientes bajo tratamiento médico o el cambio a otro compuesto más moderno como el esomeprazol hubiera minimizado las diferencias.

Respecto a las pruebas funcionales cabe destacar que la barrera que representa la FPN, al incrementar la presión del EEI y la amplitud de las ondas en el cuerpo esofágico, protege a la mucosa de Barrett tanto del reflujo ácido como del biliar. Algunos autores²⁰⁶ defienden que los IBP pueden controlar también el reflujo biliar por disminución del volumen contenido en el estómago al reducir la secreción ácida. En nuestro estudio cuarenta miligramos de omeprazol fueron insuficientes para normalizar el reflujo alcalino en la mayoría de los sujetos (75%). Más aún, un 26% de los pacientes bajo tratamiento médico sometidos a control pH-métrico y asintomáticos, mostraron igualmente tasas patológicas de reflujo ácido, tal y como describen otros autores^{218,219,220,221}.

Ya que el mecanismo de acción de los fármacos antiseoretos y de la FPN es diferente cabría pensar que el potencial premaligno del EB varía según el tratamiento aplicado. Además, cabe tener en cuenta que el segmento metaplásico no desaparece y que el porcentaje de regresión de la MI es muy bajo (cero según Zaninotto y cols.²²² en los

pacientes con EB largo independientemente del tratamiento aplicado). Un reciente estudio de cohortes sobre 540 pacientes con EB seguidos una mediana de 5.2 años muestra que la ingesta de IBP está asociada a una reducción del 75% del riesgo de progresión neoplásica²²³. La cuestión es si el tratamiento quirúrgico, al controlar también el reflujo biliar, añade mayor protección que el tratamiento farmacológico. En 1991, McCallum y cols.²²⁴, en un estudio prospectivo no randomizado, compararon los resultados a largo plazo obtenidos en 152 pacientes tratados médicamente y 29 que recibieron cirugía. Apareció displasia en el 3.4% de pacientes del grupo quirúrgico sin detectarse ningún caso de ADC mientras que el 19.7% de los pacientes sometidos a medicación presentaron displasia detectándose 2 casos de ADCE. Esto sugiere que la intervención quirúrgica previene en mayor medida de la aparición de displasia y ADCE que el tratamiento conservador. Por su parte Katz y cols.²²⁵ llegan a las mismas conclusiones en un trabajo no randomizado con 102 pacientes y realizado en 1998.

En 1996, Ortiz y cols.¹⁰ publicaron los primeros datos de esta tesis doctoral. Entonces, 59 pacientes estaban incluidos, 27 de los cuales recibieron tratamiento médico y 32 fueron intervenidos quirúrgicamente, con una mediana de seguimiento de 4 años, oscilando entre 1 y 11.. En relación a la progresión de las lesiones histológicas, la displasia apareció en 6 pacientes bajo tratamiento médico y en 1 paciente sometido a cirugía, si bien en este sujeto la cirugía había fallado al año de la intervención quirúrgica. Estos datos sugieren que la cirugía eficaz es mejor que el tratamiento conservador en la prevención de la progresión a ADC en los pacientes con EB.

En el año 2003, Parrilla y cols.¹² amplían tanto el número de pacientes (n=101, 43 bajo tratamiento antisecretor y 58 con FPN) como el periodo de seguimiento del trabajo anterior llegando a la conclusión de que la cirugía antireflujo, cuando es eficaz (85%),

previene en mayor medida de la progresión a displasia y ADC que el tratamiento médico. En este caso, no se produjo malignización en ningún paciente intervenido en el que se hubiera confirmado la competencia de la FP mientras que progresaron a DAG dos sujetos bajo tratamiento médico en los que había fallado la FP.

Esta tesis doctoral muestra los resultados finales del estudio treinta años después de su inicio por lo que puede ser considerado el más largo existente en la literatura y con mayor número de pacientes (n=161). Ahora corroboramos que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos tipos de tratamiento en cuanto a la progresión del EB a displasia y ADC, ya que malignizaron 7 pacientes de 75 sometidos a tratamiento médico (9.3%) y 5 de 86 pacientes intervenidos quirúrgicamente (5.8%). No obstante, si excluimos los sujetos en los que se produjo un fallo de la FPN (n=12) y comparamos los pacientes con FPN competente y todos los sujetos bajo tratamiento médico (n=75) vemos cómo el control de todo tipo de reflujo gastroesofágico (ácido y alcalino) reduce el riesgo de progresión a DBG. Sin embargo, llama la atención la malignización de tres pacientes que, encontrándose asintomáticos y con FPN eficaz, sufrieron la progresión a DAG. Se trata de dos varones y una mujer a los que se les practicó una FPN en los años 1987, 1993 y 2003 respectivamente degenerando a DAG a los 16, 10 y 15 años tras la intervención. Los dos primeros individuos pertenecen a familias con varios miembros afectados de EB e incluso ADCE⁹⁹ mientras que el tercer paciente padece una esclerodermia. Los tres fueron intervenidos realizando una esofagectomía transtorácica sin complicaciones y se encuentran vivos en la actualidad sin recidiva de la enfermedad. La anatomía patológica de las piezas quirúrgicas confirmó la presencia de una DAG/carcinoma in situ en un paciente mientras que en los otros dos sujetos se encontraron ADC en estadios T1bN0 y T1aN0.

La hipótesis que puede explicar la malignización en estos casos es que las mutaciones o alteraciones del DNA causantes de la progresión neoplásica se produjeran antes de aplicar el tratamiento quirúrgico, todo ello favorecido por una importante carga genética en dos pacientes y por una enfermedad claramente reflujógena en otro.

El presente estudio se cerró en el año 2012 ya que, debido al bajo riesgo de malignización, es necesario incluir a cientos de pacientes en cada brazo con seguimientos más prolongados para obtener diferencias estadísticamente significativas, resultando inviable su finalización. Por otra parte, y merced a los resultados expuestos, consideramos ético ofrecer la cirugía como primera opción a los pacientes con EB que presenten bajo riesgo quirúrgico y mayor riesgo de malignización (sujetos jóvenes con EB circunferenciales largos, o DBG en varias tomas consecutivas, o antecedentes familiares,...). Además, el rechazo a la randomización por parte de los pacientes cada vez es mayor a medida que aumenta el grado de información de los mismos respecto a su enfermedad.

5.2.- ESTUDIO DE BIOMARCADORES

Los estudios clínicos destinados a resolver la cuestión objeto de esta tesis doctoral han alcanzado, tal y como acabamos de discutir en el apartado anterior, el máximo desarrollo mostrando su incapacidad para obtener una respuesta definitiva. Por tanto, determinar qué tratamiento, médico de por vida o quirúrgico, es más eficaz y disminuye o elimina el riesgo de padecer un ADCE en los pacientes con EB exige de estudios traslacionales. En este sentido, la utilización de biomarcadores asociados a la secuencia inflamación-metaplasia-tumor puede ser útil aportando información adicional y relevante a este debate.

Actualmente, la aneuploidía y la pérdida de heterocigosidad de la p53 son algunos de los biomarcadores más relacionados con el riesgo de progresión de la displasia a ADCE¹⁶¹. Mediante el empleo de la citometría de flujo en pacientes con EB hemos encontrado un aumento significativo tanto en el índice de proliferación como en la aneuploidía a lo largo de la secuencia MI-DBG-DAG y ADCE. Igualmente, la positividad inmunohistoquímica para la p53 se incrementa a lo largo de esta secuencia histológica. También existe una estrecha correlación entre los resultados del análisis citométrico y la positividad para p53^{194,196,226}. Prasad y cols. encuentran que esta tinción inmunohistoquímica presenta una sensibilidad entre el 88 y el 100% y una especificidad entre el 75 y el 93% en la progresión a DAG/ADCE de los sujetos con DBG, pero una sensibilidad de tan solo el 32% en los casos de EB sin displasia, aunque el seguimiento en este estudio es relativamente corto (3.7 años)¹⁶¹. Tal vez estos resultados hubieran sido diferentes con un mayor periodo de seguimiento. En cualquier caso, aunque la expresión de la proteína p53 no se correlaciona directamente con la pérdida de heterocigosidad, puede ser considerada como un marcador general de un epitelio que es susceptible de sufrir una progresión de la enfermedad²²⁷.

Aunque algunos estudios sugieren que la cirugía antireflujo, al controlar el componente ácido y el duodenal-biliar del reflujo, puede reducir el riesgo de padecer cáncer en los sujetos con EB^{10,12,225}, hay muy pocos estudios que comparen los biomarcadores de malignidad en pacientes con EB sometidos a cirugía antireflujo o bajo tratamiento médico antisecretor^{177,178,179}.

Chen y cols.¹⁷⁷ midieron la proliferación celular antes y después de la cirugía antireflujo usando Ki-67 como marcador. Ki-67, que fue estudiado por primera vez por Jankowski y cols.²²⁸ en el EB, es un antígeno nuclear presente en las células en

proliferación (fases G₁, S, G₂ y M) pero ausente en las células en fase G₀ o reposo. Estos últimos autores demostraron que el epitelio metaplásico de tipo intestinal muestra un elevado índice de Ki-67 en relación a otros tipos de epitelios metaplásicos. Por su parte, Chen y cols.¹⁷⁷ objetivaron un incremento de Ki-67 entre los 12 y 23 meses tras la cirugía, pero demostraron que esos valores volvían a los niveles preoperatorios entre los 24 y 47 meses después de la técnica antireflujo. Del mismo modo, evidenciaron una mayor proliferación y displasia en los sujetos con niveles patológicos de pH esofágico en la pH-metría ambulatoria. Estos mismos autores¹⁷⁸ investigaron la actividad apoptótica en la mucosa de Barrett a lo largo de un largo periodo de tiempo tras la realización de una gastroplastia de Collis-Nissen. Comunicaron que la MI presentaba un menor índice de apoptosis que la metaplasia gástrica y que tenía lugar un aumento estable del índice apoptótico en la MI a los 2 y 4 años postoperatorios, lo cual podría significar que la corrección quirúrgica del RGE puede proteger a la mucosa de Barrett del desarrollo de una displasia o un ADCE. Más recientemente, Babar y cols.¹⁷⁹, empleando biomarcadores inflamatorios, compararon el ambiente molecular de un grupo control de sujetos asintomáticos con pacientes que presentaban un EB largo y que habían sido sometidos a cirugía antireflujo o que se encontraban bajo tratamiento médico. En su estudio concluyen que la cirugía antireflujo puede determinar un ambiente menos inflamatorio y tumorigénico que el observado en los pacientes bajo tratamiento antisecretor.

Esta segunda parte de la tesis doctoral representa el primer estudio randomizado en el que se comparan prospectivamente determinados biomarcadores de malignidad entre sujetos con EB tratados con medicación antisecretora o con cirugía antireflujo. Además, las determinaciones se han realizado en varios momentos de un seguimiento muy largo. La proliferación celular y la expresión de p53 aumentan significativamente acorde con el

grado de lesión histológica, tal y como hemos mostrado con anterioridad y ha sido confirmado por otros autores¹⁷⁷. Por el contrario, el índice de apoptosis disminuye significativamente. Ya que las poblaciones de células en división mantienen un balance entre la proliferación y la muerte celulares, cualquier alteración en este balance proliferación-apoptosis puede jugar un papel activo en la tumorigénesis asociada al EB. Nuestros datos podrían ser útiles en la determinación de subgrupos de pacientes con alto riesgo de progresión a través de la secuencia MI-DBG-DAG y ADCE.

La estabilización de Ki-67 y p53 así como el aumento del índice apoptótico en pacientes con EB tras la cirugía antireflujo contrasta con los cambios observados en los pacientes bajo tratamiento médico, en los cuales tiene lugar un aumento progresivo durante el seguimiento tanto de Ki-67 como de p53 y una disminución de la apoptosis celular. Estos datos sugieren que la cirugía antireflujo es más eficiente en la estabilización del epitelio de Barrett y en la prevención de la progresión a lesiones más graves. Después de excluir los pacientes de ambos grupos con tasas patológicas de reflujo ácido en el estudio pH-métrico, los resultados permanecen inalterados. Esto significa que en los pacientes bajo tratamiento médico sin tasas patológicas de reflujo ácido el epitelio metaplásico permanece inestable, probablemente porque los IBP no restauran la barrera mecánica que impide el reflujo al esófago, especialmente el biliar. Todo ello permite el daño continuado a la mucosa de Barrett^{12,179,194} y quizás pueda representar una de las claves en la progresión neoplásica del EB¹⁷⁹.

En resumen, este estudio es un nuevo argumento contra el tratamiento médico sistemático de los pacientes con EB y refuerza la idea de que la cirugía antireflujo podría ser el tratamiento de elección en muchos pacientes, especialmente aquellos con bajo riesgo quirúrgico o elevado riesgo de progresión neoplásica (longitud de Barrett largo, presencia

de DBG, etc). Sin embargo, el tratamiento de elección en los sujetos con EB continua siendo controvertido por lo que resulta prioritaria la realización de nuevos estudios traslacionales que ayuden a resolver este debate.

6.- CONCLUSIONES

- 1.- El tratamiento médico y el quirúrgico son igualmente eficaces en el control de los síntomas por reflujo en los pacientes con EB.
- 2.- No existen diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento médico y quirúrgico en la prevención de la progresión a displasia y adenocarcinoma.
- 3.- Cuando la cirugía es eficaz el riesgo de progresión a displasia de bajo grado es significativamente menor que en los pacientes sometidos a tratamiento médico.
- 4.- La cirugía eficaz no previene el riesgo de malignización en todos los pacientes con EB.
- 5.- La cirugía antireflujo estabiliza el epitelio metaplásico manteniendo estable el índice de proliferación celular (Ki-67), la expresión de p53 anómala y aumentando el grado de apoptosis a lo largo del seguimiento, mientras que en los pacientes bajo tratamiento médico los marcadores de proliferación aumentan de forma progresiva y significativa disminuyendo el grado de apoptosis.

7.- BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Kauer WK, Stein HJ. Role of acid and bile in the genesis of Barrett's esophagus. *Chest Surg Clin N Am.* 2002;12:39-45.
- 2.- Lirón R, Parrilla P, Martínez de Haro LF, et al. Quantification of duodenogastric reflux in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:32-6.
- 3.- Cossentino MJ, Wong RK. Barrett's esophagus and risk of esophageal adenocarcinoma. *Semin Gastrointest Dis.* 2003;14:128-35.
- 4.- Falk GW. Risk factors for esophageal cancer development. *Surg Oncol Clin N Am.* 2009;18:469-85.
- 5.- Pera M, Cameron AJ, Trastek VF, et al. Increasing incidence of adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Gastroenterology.* 1993;104:510-3.
- 6.- Demeester SR. Epidemiology and biology of esophageal cancer. *Gastrointest Cancer Res.* 2009;3(2 Suppl):S2-5.
- 7.- Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, et al. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA.* 1991;265:1287-9.
- 8.- Botterweck AA, Schouten LJ, Volovics A, et al. Trends in incidence of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia in ten European countries. *Int J Epidemiol.* 2000;29:645-54.
- 9.- Malesci A, Savarino V, Zentilin P, et al. Partial regression of Barrett's esophagus by long-term therapy with high-dose omeprazole. *Gastrointest Endosc.* 1996;44:700-5.
- 10.- 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. *Br J Surg.* 1996;83:274-8.

- 11.- Sharma P, Sampliner RE, Camargo E. Normalization of esophageal pH with high-dose proton pump inhibitor therapy does not result in regression of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:582-5.
- 12.- Parrilla P, Martínez de Haro LF, Ortiz A, et al. Long-term results of a randomized prospective study comparing medical and surgical treatment of Barrett's esophagus. *Ann Surg.* 2003;237:291-8.
- 13.- Cameron AJ, Ott BJ, Payne WS. The incidence of adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett's) esophagus. *N Engl J Med.* 1985;313:857-9.
- 14.- Yousef F, Cardwell C, Cantwell MM, 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;168:237-49.
- 15.- Schmidt FA. De mammalium oesophage atque ventriculo. Inaugural Dissertation; Halle, Bethenea, 1805.
- 16.- Schridde H. Über Magenschleimhaut-Inseln vom Bau der Cardialdrüsenzzone und Fundusdrüsenregion und den unteren, oesophagealen Cardialdrüsen gleichenden Drüsen im obersten Oesophagusabschnitt. *Virchows Arch F Path.* 1904;175:1-16.
- 17.- Tileston W. Peptic ulcer of the esophagus. *Am J Med Sci.* 1906;132:240-65.
- 18.- Taylor AL. The epithelial heterotopias of the alimentary tract. *J Pathol Bacteriol.* 1927;30:415-49.
- 19.- Stewart MJ, Hartfall SJ. Chronic peptic ulcer of the oesophagus. *J Pathol Bacteriol.* 1929;32:534-47.
- 20.- Jackson C. Peptic ulcer of the esophagus. *JAMA.* 1929;92:369-72.
- 21.- Lyall A. Chronic peptic ulcer of the esophagus: a report of eight cases. *Br J Surg.* 1937;24:534-47.

- 22.- Chamberlin DT. Peptic ulcer of esophagus. *Am J Dig Dis.* 1939;5:725-30.
- 23.- Lord RV. Norman Barrett, "doyen of esophageal surgery". *Ann Surg.* 1999 ;229:428-39.
- 24.- Barrett NR. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and 'oesophagitis'. *Br J Surg.* 1950;38:175-82.
- 25.- Allison PR, Johnstone AS. The oesophagus lined with gastric mucous membrane. *Thorax.* 1953;8:87-101.
- 26.- Moersch RN, Ellis FH Jr, McDonald JR. Pathologic changes occurring in severe reflux esophagitis. *Surg Gynecol Obstet.* 1959;108:476-84.
- 27.- Barrett NR. The lower esophagus lined by columnar epithelium. *Surgery.* 1957;41:881-94.
- 28.- Pedersen SA, Hage E, Nielsen PA, Sorensen HR. Barrett's syndrome. Morphological and physiological characteristics. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 1972;6:191-205.
- 29.- Abrams L, Heath D. Lower oesophagus lined with intestinal and gastric epithelia. *Thorax.* 1965;20:66-72.
- 30.- Burgess JN, Payne WS, Andersen HA, et al. Barrett esophagus: the columnar-epithelial-lined lower esophagus.. *Mayo Clin Proc.* 1971;46:728-34.
- 31.- Paull A, Trier JS, Dalton MD, et al. The histologic spectrum of Barrett's esophagus. *N Engl J Med.* 1976;295:476-80.
- 32.- Borrie J, Goldwater L. Columnar cell-lined esophagus: assessment of etiology and treatment. A 22 year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1976;71:825-34.
- 33.- Mossberg SM. The columnar-lined esophagus (Barrett syndrome)--an acquired condition?. *Gastroenterology.* 1966;50:671-6.

- 34.- Goldman MC, Beckman RC. Barrett syndrome. Case report with discussion about concepts of pathogenesis. *Gastroenterology*. 1960;39:104-10.
- 35.- Adler RH. The lower esophagus lined by columnar epithelium. Its association with hiatal hernia, ulcer, stricture, and tumor. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1963;45:13-34.
- 36.- Hawe A, Payne WS, Weiland LH, Fontana RS. Adenocarcinoma in the columnar epithelial lined lower (Barret) oesophagus. *Thorax*. 1973;28:511-4.
- 37.- Haggitt RC, Tryzelaar J, Ellis FH, Colcher H. Adenocarcinoma complicating columnar epithelium-lined (Barrett's) esophagus. *Am J Clin Pathol*. 1978;70:1-5.
- 38.- Naef AP, Savary M, Ozzello L. Columnar-lined lower esophagus: an acquired lesion with malignant predisposition. Report on 140 cases of Barrett's esophagus with 12 adenocarcinomas. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1975;70:826-35.
- 39.- Hayward J. The lower end of the oesophagus. *Thorax*. 1961;16:36-41.
- 40.- Spechler SJ. The columnar lined oesophagus: a riddle wrapped in a mystery inside an enigma. *Gut*. 1997;41:710-1.
- 41.- Rex DK, Cummings OW, Shaw M, et al. Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. *Gastroenterology*. 2003;125:1670-7.
- 42.- Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology*. 2005;129:1825-31.
- 43.- Skinner DB, Walther BC, Riddell RH, et al. Barrett's esophagus. Comparison of benign and malignant cases. *Ann Surg*. 1983;198:554-65.
- 44.- Reid BJ, Weinstein WM, Lewin KJ, et al. Endoscopic biopsy can detect high-grade dysplasia or early adenocarcinoma in Barrett's esophagus without grossly recognizable neoplastic lesions. *Gastroenterology*. 1988;94:81-90.

- 45.- Reid BJ, Weinstein WM. Barrett's esophagus and adenocarcinoma. *Annu Rev Med.* 1987;38:477-92.
- 46.- Reid BJ. Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am.* 1991 ;20:817-34.
- 47.- Weinstein WM, Ippoliti AF. The diagnosis of Barrett's esophagus: goblets, goblets, goblets. *Gastrointest Endosc.* 1996;44:91-5.
- 48.- Spechler SJ, Zeroogian JM, Antonioli DA, et al. Prevalence of metaplasia at the gastro-oesophageal junction. *Lancet.* 1994;344:1533-6.
- 49.- Spechler SJ. Short and ultrashort Barrett's esophagus--what does it mean?. *Semin Gastrointest Dis.* 1997;8:59-67.
- 50.- Riddell RH, Odze RD. Definition of Barrett's esophagus: time for a rethink--is intestinal metaplasia dead?. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2588-94.
- 51.- Liu W, Hahn H, Odze RD, Goyal RK. Metaplastic esophageal columnar epithelium without goblet cells shows DNA content abnormalities similar to goblet cell-containing epithelium. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:816-24.
- 52.- Hahn HP, Blount PL, Ayub K, et al. Intestinal differentiation in metaplastic, nongoblet columnar epithelium in the esophagus. *Am J Surg Pathol.* 2009;33:1006-15.
- 53.- Takubo K, Aida J, Naomoto Y, et al. Cardiac rather than intestinal-type background in endoscopic resection specimens of minute Barrett adenocarcinoma. *Hum Pathol.* 2009;40:65-74.
- 54.- Kelty CJ, Gough MD, Van Wyk Q, et al. Barrett's oesophagus: intestinal metaplasia is not essential for cancer risk. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42:1271-4.

- 55.- Gatenby PA, Ramus JR, Caygill CP, et al. Relevance of the detection of intestinal metaplasia in non-dysplastic columnar-lined oesophagus. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43:524-30.
- 56.- Spechler SJ, Fitzgerald RC, Prasad GA, Wang KK. History, molecular mechanisms, and endoscopic treatment of Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 2010;138:854-69.
- 57.- Spechler SJ. Columnar-lined esophagus. Definitions. *Chest Surg Clin N Am.* 2002;12:1-13.
- 58.- Chandrasoma PT, Der R, Ma Y, et al. Histology of the gastroesophageal junction: an autopsy study. *Am J Surg Pathol.* 2000;24:402-9.
- 59.- Haggitt RC, Reid BJ, Rabinovitch PS, Rubin CE. Barrett's esophagus. Correlation between mucin histochemistry, flow cytometry, and histologic diagnosis for predicting increased cancer risk. *Am J Pathol.* 1988;131:53-61.
- 60.- Sampliner RE. Practice guidelines on the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol.* 1998 ;93:1028-32.
- 61.- Locke GR 3rd, Talley NJ, Fett SL, et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology.* 1997;112:1448-56.
- 62.- Cameron AJ, Zinsmeister AR, Ballard DJ, Carney JA. Prevalence of columnar-lined (Barrett's) esophagus. Comparison of population-based clinical and autopsy findings. *Gastroenterology.* 1990;99:918-22.
- 63.- Winters C Jr, Spurling TJ, Chobanian SJ, Curtis DJ, et al. Barrett's esophagus. A prevalent, occult complication of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 1987;92:118-24.

- 64.- Van Soest EM, Dieleman JP, Siersema PD, et al. Increasing incidence of Barrett's oesophagus in the general population. *Gut*. 2005;54:1062-6.
- 65.- Khoury GA, Bolton J. Age: an important factor in Barrett's oesophagus. *Ann R Coll Surg Engl*. 1989;71:50-3.
- 66.- Haggitt RC. Barrett's esophagus, dysplasia, and adenocarcinoma. *Hum Pathol*. 1994;25:982-93.
- 67.- Variend S, Howat AJ. Upper oesophageal gastric heterotopia: a prospective necropsy study in children. *J Clin Pathol*. 1988;41:742-5.
- 68.- Iacone C, DeMeester TR, Little AG, Skinner DB. Barrett's esophagus. Functional assessment, proposed pathogenesis, and surgical therapy. *Arch Surg*. 1983;118:543-9.
- 69.- Singh P, Taylor RH, Colin-Jones DG. Esophageal motor dysfunction and acid exposure in reflux esophagitis are more severe if Barrett's metaplasia is present. *Am J Gastroenterol*. 1994;89:349-56.
- 70.- Parrilla P, Ortiz A, Martinez de Haro LF, et al. Evaluation of the magnitude of gastro-oesophageal reflux in Barrett's oesophagus. *Gut*. 1990;31:964-7.
- 71.- Coenraad M, Masclee AA, Straathof JW, et al. Is Barrett's esophagus characterized by more pronounced acid reflux than severe esophagitis?. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:1068-72.
- 72.- Neumann CS, Cooper BT. 24 hour ambulatory oesophageal pH monitoring in uncomplicated Barrett's oesophagus. *Gut*. 1994;35:1352-5.
- 73.- Stein HJ, Barlow AP, DeMeester TR, Hinder RA. Complications of gastroesophageal reflux disease. Role of the lower esophageal sphincter, esophageal acid and acid/alkaline exposure, and duodenogastric reflux. *Ann Surg*. 1992;216:35-43.

- 74.- Attwood SE, DeMeester TR, Bremner CG, et al. Alkaline gastroesophageal reflux: implications in the development of complications in Barrett's columnar-lined lower esophagus. *Surgery*. 1989;106:764-70.
- 75.- Hirota WK, Loughney TM, Lazas DJ, et al. Specialized intestinal metaplasia, dysplasia, and cancer of the esophagus and esophagogastric junction: prevalence and clinical data. *Gastroenterology*. 1999;116:277-85.
- 76.- Pera M, Pera M. Experimental Barrett's esophagus and the origin of intestinal metaplasia. *Chest Surg Clin N Am*. 2002 ;12:25-37.
- 77.- 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;233:34-8.
- 78.- Smythe A, Bird NC, Johnson AG. Continuous monitoring of sodium ion concentration in the human stomach--a new technique for the detection of duodenogastric reflux. *Digestion*. 1992;52:20-5.
- 79.- Bechi P, Pucciani F, Baldini F, et al. Long-term ambulatory enterogastric reflux monitoring. Validation of a new fiberoptic technique. *Dig Dis Sci*. 1993;38:1297-306.
- 80.- Vaezi MF, Richter JE. Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 1996;111:1192-9.
- 81.-Champion G, Richter JE, Vaezi MF, et al. Duodenogastroesophageal reflux: relationship to pH and importance in Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 1994;107:747-54.
- 82.- Parrilla P, Liron R, Martinez de Haro LF, et al. Gastric surgery does not increase the risk of developing Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:960-3.

- 83.- Tada T, Suzuki T, Iwafuchi M, et al. Adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus after total gastrectomy. *Am J Gastroenterol.* 1990;85:1503-6.
- 84.- Csendes A, Smok G, Cerda G, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in 190 control subjects and in 236 patients with gastroesophageal reflux, erosive esophagitis or Barrett's esophagus. *Dis Esophagus.* 1997;10:38-42.
- 85.- Dahms BB, Greco MA, Strandjord SE, Rothstein FC. Barrett's esophagus in three children after antileukemia chemotherapy. *Cancer.* 1987;60:2896-900.
- 86.- Sartori S, Nielsen I, Indelli M, et al. Barrett esophagus after chemotherapy with cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil (CMF): an iatrogenic injury?. *Ann Intern Med.* 1991;114:210-1.
- 87.- Peters FT, Sleijfer DT, van Imhoff GW, Kleibeuker JH. Is chemotherapy associated with development of Barrett's esophagus?. *Dig Dis Sci.* 1993;38:923-6.
- 88.- Kamat P, Wen S, Morris J, Anandasabapathy S. Exploring the association between elevated body mass index and Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Thorac Surg.* 2009;87:655-62.
- 89.- Lagergren J, Bergström R, Nyrén O. Association between body mass and adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Ann Intern Med.* 1999;130:883-90.
- 90.- El-Serag H. The association between obesity and GERD: a review of the epidemiological evidence. *Dig Dis Sci.* 2008;53:2307-12.
- 91.- Pandolfino JE, El-Serag HB, Zhang Q, et al. Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity. *Gastroenterology.* 2006;130:639-49.
- 92.- Ryan AM, Healy LA, Power DG, et al. Barrett esophagus: prevalence of central adiposity, metabolic syndrome, and a proinflammatory state. *Ann Surg.* 2008;247:909-15.

- 93.- Watanabe S, Hojo M, Nagahara A. Metabolic syndrome and gastrointestinal diseases. *J Gastroenterol.* 2007;42:267-74.
- 94.- Rubenstein JH, Dahlkemper A, Kao JY, et al. A pilot study of the association of low plasma adiponectin and Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1358-64.
- 95.- Suzuki H, Iijima K, Scobie G, et al. Nitrate and nitrosative chemistry within Barrett's oesophagus during acid reflux. *Gut.* 2005;54:1527-35.
- 96.- Clemons NJ, McColl KE, Fitzgerald RC. Nitric oxide and acid induce double-strand DNA breaks in Barrett's esophagus carcinogenesis via distinct mechanisms. *Gastroenterology.* 2007;133:1198-209.
- 97.- El-Serag HB, Lagergren J. Alcohol drinking and the risk of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology.* 2009;136:1155-7.
- 98.- Chen X, Yang G, Ding WY, et al. An esophagogastrroduodenal anastomosis model for esophageal adenocarcinogenesis in rats and enhancement by iron overload. *Carcinogenesis.* 1999;20:1801-8.
- 99.- 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;42:806-9.
- 100.- Crabb DW, Berk MA, Hall TR, et al. Familial gastroesophageal reflux and development of Barrett's esophagus. *Ann Intern Med.* 1985;103:52-4.
- 101.- Chak A, Lee T, Kinnard MF, et al. Familial aggregation of Barrett's oesophagus, oesophageal adenocarcinoma, and oesophagogastric junctional adenocarcinoma in Caucasian adults. *Gut.* 2002;51:323-8.
- 102.- Chobanian SJ, Cattau EL Jr, Winters C Jr, et al. In vivo staining with toluidine blue as an adjunct to the endoscopic detection of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc.* 1987;33:99-101.

- 103.- Savary M, Miller G. The esophagus. Handbook and Atlas of Endoscopy. Switzerland: Gassmann AG, 1978.
- 104.- Sjogren RW Jr, Johnson LF. Barrett's esophagus: a review. *Am J Med.* 1983;74:313-21.
- 105.- Schapiro M. Is brush cytology an acceptable alternative to endoscopic examination with biopsias in a surveillance program?. En: Giuli R, Tytgat GNJ, De Meester TR, Galmiche JP (Eds): *The esophageal mucosa.* Elsevier. Amsterdam 1994;pp. 966-8.
- 106.- Robey SS, Hamilton SR, Gupta PK, Erozan YS. Diagnostic value of cytopathology in Barrett esophagus and associated carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 1988;89:493-8.
- 107.- Geisinger KR, Teot LA, Richter JE. A comparative cytopathologic and histologic study of atypia, dysplasia, and adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Cancer.* 1992;69:8-16.
- 108.- Srivastava AK, Vanagunas A, Kamel P, Cooper R. Endoscopic ultrasound in the evaluation of Barrett's esophagus: a preliminary report. *Am J Gastroenterol.* 1994;89:2192-5.
- 109.- Agha FP. Radiologic diagnosis of Barrett's esophagus: critical analysis of 65 cases. *Gastrointest Radiol.* 1986;11:123-30.
- 110.- Gillen P, Keeling P, Byrne PJ, Hennessy TP. Barrett's oesophagus: pH profile. *Br J Surg.* 1987;74:774-6.
- 111.- Robertson D, Aldersley M, Shepherd H, Smith CL. Patterns of acid reflux in complicated oesophagitis. *Gut.* 1987;28:1484-8.
- 112.- Zaninotto G, DeMeester TR, Bremner CG, et al. Esophageal function in patients with reflux-induced strictures and its relevance to surgical treatment. *Ann Thorac Surg.* 1989;47:362-70.

- 113.- Dent J, Holloway RH, Toouli J, Dodds WJ. Mechanisms of lower oesophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastrooesophageal reflux. *Gut*. 1988;29:1020-8.
- 114.- Herlihy KJ, Orlando RC, Bryson JC, et al. Barrett's esophagus: clinical, endoscopic, histologic, manometric, and electrical potential difference characteristics. *Gastroenterology*. 1984;86:436-43.
- 115.- Caldwell MT, Lawlor P, Byrne PJ, et al. Ambulatory oesophageal bile reflux monitoring in Barrett's oesophagus. *Br J Surg*. 1995;82:657-60.
- 116.- Kauer WK, Peters JH, DeMeester TR, et al. Mixed reflux of gastric and duodenal juices is more harmful to the esophagus than gastric juice alone. The need for surgical therapy re-emphasized. *Ann Surg*. 1995;222:525-31.
- 117.- Vaezi MF, Richter JE. Synergism of acid and duodenogastroesophageal reflux in complicated Barrett's esophagus. *Surgery*. 1995;117:699-704.
- 118.- Gillen P, Keeling P, Byrne PJ, et al. Implication of duodenogastric reflux in the pathogenesis of Barrett's oesophagus. *Br J Surg*. 1988;75:540-3.
- 119.- de Bortoli N, Martinucci I, Piaggi P, et al. Randomised clinical trial: twice daily esomeprazole 40 mg vs. pantoprazole 40 mg in Barrett's oesophagus for 1 year. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:1019-27.
- 120.- Spechler SJ, Barker PN, Silberg DG. Clinical trial: intragastric acid control in patients who have Barrett's oesophagus--comparison of once- and twice-daily regimens of esomeprazole and lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:138-45.
- 121.- Menezes A, Tierney A, Yang YX, et al. Adherence to the 2011 American Gastroenterological Association medical position statement for the diagnosis and management of Barrett's esophagus. *Dis Esophagus*. 2014.

- 122.- Watson JT, Moawad FJ, Veerappan GR, et al. The dose of omeprazole required to achieve adequate intraesophageal acid suppression in patients with gastroesophageal junction specialized intestinal metaplasia and Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci.* 2013;58:2253-60.
- 123.- Demeester TR, Johnson LF, Kent AH. Evaluation of current operations for the prevention of gastroesophageal reflux. *Ann Surg.* 1974;180:511-25.
- 124.- Martínez de Haro LF, Ortiz A, Parrilla P, et al. Long-term results of Nissen fundoplication in reflux esophagitis without strictures. Clinical, endoscopic, and pH-metric evaluation. *Dig Dis Sci.* 1992;37:523-7.
- 125.- Sillin LF, Condon RE, Wilson SD, Worman LW. Effective surgical therapy of esophagitis. Experience with Belsey, Hill, and Nissen operations. *Arch Surg.* 1979;114:536-41.
- 126.- Hofstetter WL, Peters JH, DeMeester TR, et al. Long-term outcome of antireflux surgery in patients with Barrett's esophagus. *Ann Surg.* 2001;234:532-8.
- 127.- Sagar PM, Ackroyd R, Hosie KB, et al. Regression and progression of Barrett's esophagus after antireflux surgery. *Br J Surg.* 1995;82:806-10.
- 128.- Yau P, Watson DI, Devitt PG, et al. Laparoscopic antireflux surgery in the treatment of gastroesophageal reflux in patients with Barrett esophagus. *Arch Surg.* 2000;135:801-5.
- 129.- Parrilla P, Martínez de Haro LF, Ortiz A, et al. Barrett's esophagus without esophageal stricture does not increase the rate of failure of Nissen fundoplication. *Ann Surg.* 2003;237:488-93.
- 130.- Csendes A, Braghetto I, Burdiles P, et al. Regression of intestinal metaplasia to cardiac or fundic mucosa in patients with Barrett's esophagus submitted to vagotomy,

partial gastrectomy and duodenal diversion. A prospective study of 78 patients with more than 5 years of follow up. *Surgery*. 2006;139:46-53.

131.- Chen LQ, Nastos D, Hu CY, et al. Results of the Collis-Nissen gastroplasty in patients with Barrett's esophagus. *Ann Thorac Surg*. 1999;68:1014-20.

132.- Gastal OL, Hagen JA, Peters JH, et al. Short esophagus: analysis of predictors and clinical implications. *Arch Surg*. 1999;134:633-6.

133.- Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med*. 2009 28;360:2277-88.

134.- El-Serag HB, Graham DY. Routine polypectomy for colorectal polyps and ablation for Barrett's esophagus are intellectually the same. *Gastroenterology*. 2011;140:386-88.

135.- Korst RJ, Lee BE. The use of radiofrequency ablation for patients with nondysplastic Barrett's esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012; 143:992-3.

136.- Spechler SJ. Barrett's Esophagus without dysplasia: wait or ablate?. *Dig Dis Sci*. 2011;56:1926-8.

137.- Vaccaro BJ, Gonzalez S, Poneris JM, et al. Detection of intestinal metaplasia after successful eradication of Barrett's Esophagus with radiofrequency ablation. *Dig Dis Sci*. 2011;56:1996-2000.

138.- Veeramacheneni N. Radiofrequency ablation for nondysplastic Barrett's esophagus: should we do it, because we can?. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142:1173-4.

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

- 140.- Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol.* 1983;14:931-68.
- 141.- Ovaska J, Miettinen M, Kivilaakso E. Adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci.* 1989;34:1336-9.
- 142.- Komorowski RA, Hogan WJ, Chausow DD. Barrett's ulcer: clinical significance today. *Am J Gastroenterol.* 1996;91:2310-3.
- 143.- Shaheen NJ, Crosby MA, Bozymski EM, Sandler RS. Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus?. *Gastroenterology.* 2000;119:333-8.
- 144.- Hvid-Jensen P, Pedersen L, Drewes AM, et al. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med.* 2011;365:1375-83.
- 145.- Bhat S, Coleman HG, Yousef F, et al. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:1049-57.
- 146.- Connor MJ, Weston AP, Mayo MS, Sharma P. The prevalence of Barrett's esophagus and erosive esophagitis in patients undergoing upper endoscopy for dyspepsia in a VA population. *Dig Dis Sci.* 2004;49:920-4.
- 147.- Oberg S, Wenner J, Johansson J, et al. Barrett esophagus: risk factors for progression to dysplasia and adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2005;242:49-54.
- 148.- Sharma P, Falk GW, Weston AP, et al. Dysplasia and cancer in a large multicenter cohort of patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:566-72.
- 149.- Anandasabapathy S, Jhamb J, Davila M, et al. Clinical and endoscopic factors predict higher pathologic grades of Barrett dysplasia. *Cancer.* 2007;109:668-74.

- 150.- O'Connor JB, Falk GW, Richter JE. The incidence of adenocarcinoma and dysplasia in Barrett's esophagus: report on the Cleveland Clinic Barrett's Esophagus Registry. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94:2037-42.
- 151.- Guardino JM, Khandwala F, Lopez R, et al. Barrett's esophagus at a tertiary care center: association of age on incidence and prevalence of dysplasia and adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2187-93.
- 152.- Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, et al. The epidemiology of obesity. *Gastroenterology.* 2007;132:2087-102.
- 153.- 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.
- 154.- Vaughan TL, Kristal AR, Blount PL, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use, body mass index, and anthropometry in relation to genetic and flow cytometric abnormalities in Barrett's esophagus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11:745-52.
- 155.- Moe GL, Kristal AR, Levine DS, et al. Waist-to-hip ratio weight gain, and dietary and serum selenium are associated with DNA content flow cytometry in Barrett's esophagus. *Nutr Cancer.* 2000;36:7-13.
- 156.- Menke-Pluymers MB, Hop WC, Dees J, et al. Risk factors for the development of esophageal adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett) esophagus. The Rotterdam Tumor Study Group. *Cancer.* 1993;72:1155-8.
- 157.- 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;97:1930-6.
- 158.- Mayne ST, Risch HA, Dubrow R, et al. Nutrient intake and risk of subtypes of esophageal and gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10:1055-62.

- 159.- Mehta S, Johnson IT, Rhodes M. Systematic review: the chemoprevention of oesophageal adenocarcinoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:759-68.
- 160.- Dong LM, Kristal AR, Peters U, et al. Dietary supplement use and risk of neoplastic progresión in esophageal adenocarcinoma: a prospective study. *Nutr Cancer.* 2008;60:39-48.
- 161.- Prasad GA, Bansal A, Sharma P, Wang KK. Predictors of progresión in Barrett's esophagus: current knowledge and future directions. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1490-1502.
- 162.- Fitzgerald RC, Omary MB, Triadafilopoulos DG, et al. Dynamic effects of acid on Barrett's esophagus. An ex vivo proliferation and differentiation model. *J Clin Invest.* 1996;98:2120-8.
- 163.- Weston AP, Sharma P, Mathur S, et al. Risk stratification of Barrett's esophagus: updated prospective multivariate analysis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1657-66.
- 164.- Wani S, Puli SR, Shaheen NJ, et al. Esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus after endoscopic ablative therapy: a meta-analysis and systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:502-13.
- 164.- Schnell TG, Sontag SJ, Chejfec G, et al. Long-term nonsurgical management of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastroenterology.* 2001;120:1607-19.
- 165.- Buttar NS, Wang KK, Sebo TJ, et al. Extent of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus correlates with risk of adenocarcinoma. *Gastroenterology.* 2001;120:1630-9.
- 166.- Rice TW. Pro: esophagectomy is the treatment of choice for high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2177-9.

- 167.- Conio M, Sorbi D, Batts KP, Gostout CJ. Endoscopic circumferential esophageal mucosectomy in a porcine model: an assessment of technical feasibility, safety, and outcome. *Endoscopy*. 2001;33:791-4.
- 168.- Garman KS, Shaheen NJ. Ablative therapies for Barrett's esophagus. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011;13:226-39.
- 169.- Levine DS, Haggitt RC, Blount PL, et al. An endoscopy biopsy protocol can differentiate high-grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 1993;105:40-50.
- 170.- Pera M, Grande L, Iglesias M, et al. New advances in the diagnosis and treatment of early onset dysplasia and adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Cir Esp*. 2009;85:331-40.
- 171.- Corley DA, Levin TR, Habel LA, et al. Surveillance and survival in Barrett's adenocarcinomas: a population-based study. *Gastroenterology*. 2002;122:633-40.
- 172.- Ferguson MK, Durkin A. Long-term survival after esophagectomy for Barrett's adenocarcinoma in endoscopically surveyed and nonsurveyed patients. *J Gastrointest Surg*. 2002;6:29-35.
- 173.- Barret M, Chaussade S, Coriat R. Adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *N Engl J Med*. 2011;365:2539.
- 174.- Kahrilas PJ. The problems with surveillance of Barrett's esophagus. *N Engl J Med*. 2011;365:1437-8.
- 175.- Inadomi JM, Sampliner R, Lagergren J, et al. Screening and surveillance for Barrett esophagus in high-risk groups: a cost-utility analysis. *Ann Intern Med*. 2003;138:176-86.

- 176.- 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 follow-up study. *Ann Surg.* 2013;257:886-93.
- 177.- Chen LQ, Hu CY, Gaboury L, et al. Proliferative activity in Barrett's esophagus before and after antireflux surgery. *Ann Surg.* 2001;234(2):172-80.
- 178.- Chen LQ, Hu CY, Der Sarkissian S, et al. Apoptosis in Barrett's oesophagus following antireflux surgery. *Br J Surg.* 2002;89:1444-9.
- 179.- Babar M, Ennis D, Abdel-Latif M, et al. Differential molecular changes in patients with asymptomatic long-segment Barrett's esophagus treated by antireflux surgery or medical therapy. *Am J Surg.* 2010;199:137-43.
- 180.- Seugneurin D, Guillaud P. Ki-67 antigen, a cell cycle and tumor growth marker. *Pathol Biol (Paris).* 1991;39:1020-8.
- 181.- Murray AW, Kirschner MW. Dominoes and clicks: the union of two views of the cell cycle. *Science.* 1989;246:614-21.
- 182.- Pardee AB. G1 events and regulation of cell proliferation. *Science.* 1989;246:603-8.
- 183.- Tubiana M, Courdi A. Cell proliferation kinetics in human solid tumors: relation to probability of metastatic dissemination and long-term survival. *Radiother Oncol.* 1989;15:1-18.
- 184.- Vousden KH, Prives C. Blinded by The Light: The Growing Complexity of p53. *Cell.* 2009;137:413-31.
- 185.- Reisman D, Takahashi P, Polson A, Boggs K. Transcriptional Regulation of the p53 Tumor Suppressor Gene in S-Phase of the Cell-Cycle and the Cellular Response to DNA Damage. *Biochem Res Int.* 2012.

- 186.- Vogelstein B, Lane D, Levine AJ. Surfing the p53 network. *Nature*. 2000;408:307-10.
- 187.- Weisz L, Oren M, Rotter V. Transcription regulation by mutant p53. *Oncogene*. 2007;26:2202-11.
- 188.- Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol*. 2007;35:495-516.
- 189.- Campisi J. Cellular senescence and apoptosis: how cellular responses might influence aging phenotypes. *Exp Gerontol*. 2003;38:5-11.
- 190.- Rabinovitch PS, Longton G, Blount PL, Levine DS, Reid BJ. Predictors of progression in Barrett's esophagus III: baseline flow cytometric variables. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:3071-83.
- 191.- Reid BJ, Prevo LJ, Galipeau PC, et al. Predictors of progression in Barrett's esophagus II: baseline 17p (p53) loss of heterozygosity identifies a patient subset at increased risk for neoplastic progression. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2839-48.
- 192.- Reid BJ, Levine DS, Longton G, et al. Predictors of progression to cancer in Barrett's esophagus: baseline histology and flow cytometry identify low- and high-risk patient subsets. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1669-76.
- 193.- Maley CC, Galipeau PC, Li X, et al. The combination of genetic instability and clonal expansion predicts progression to esophageal adenocarcinoma. *Cancer Res*. 2004;64:7629-33.
- 194.- Giménez A, Minguela A, Parrilla P, et al. Flow cytometric DNA analysis and p53 protein expression show a good correlation with histologic findings in patients with Barrett's esophagus. *Cancer*. 1998;83:641-51.

- 195.- Efeyan A, Garcia-Cao I, Herranz D, et al. Tumour biology: Policing of oncogene activity by p53. *Nature*. 2006;443:159.
- 196.- Giménez A, de Haro LM, Parrilla P, Bermejo J, et al. Immunohistochemical detection of p53 protein could improve the management of some patients with Barrett esophagus and mild histologic alterations. *Arch Pathol Lab Med*. 1999;123:1260-3.
- 197.- Murray L, Sedo A, Scott M, et al. TP53 and progression from Barrett's metaplasia to oesophageal adenocarcinoma in a UK population cohort. *Gut*. 2006;55:1390-7.
- 198.- Bani-Hani K, Martin IG, Hardie LJ, et al. Prospective study of cyclin D1 overexpression in Barrett's esophagus: association with increased risk of adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:1316-21.
- 199.-Lao-Sirieix P, Brais R, Lovat L, et al. Cell cycle phase abnormalities do not account for disordered proliferation in Barrett's carcinogenesis. *Neoplasia*. 2004;6:751-60.
- 200.- Going JJ, Keith WN, Neilson L, et al. Aberrant expression of minichromosome maintenance proteins 2 and 5, and Ki-67 in dysplastic squamous oesophageal epithelium and Barrett's mucosa. *Gut*. 2002;50:373-7.
- 201.- Hong MK, Laskin WB, Herman BE, et al. Expansion of the Ki-67 proliferative compartment correlates with degree of dysplasia in Barrett's esophagus. *Cancer*. 1995;75:423-9.
- 202.- Pellish LJ, Hermos JA, Eastwood GL, et al. Cell proliferation in three types of Barrett's epithelium. *Gut*. 1980;21:26-31.
- 203.- Reid BJ, Sanchez CA, Blount PL, et al. Barrett's esophagus: cell cycle abnormalities in advancing stages of neoplastic progresión. *Gastroenterology*. 1993;105:119-29.

- 204.- Rossi E, Grisanti S, Villanacci V, et al. HER-2 overexpression/amplification in Barrett's oesophagus predicts early transition from dysplasia to adenocarcinoma: a clinico-pathologic study. *J Cell Mol Med.* 2009;13:3826-33.
- 205.- Mobius C, Stein HJ, Spiess C. COX2 expression, angiogenesis, proliferation and survival in Barrett's cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2005;31:755-9.
- 206.- Akiyama J, Bertelé A, Brock C, et al. Benign and precursor lesions in the esophagus. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1325:226-41.
- 207.- Pohl H, Sirovich B, Welch HG. Esophageal adenocarcinoma incidence: are we reaching the peak?. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19:1468-70.
- 208.- Thrift AP, Whiteman DC. The incidence of esophageal adenocarcinoma continues to rise: analysis of period and birth cohort effects on recent trends. *Ann Oncol.* 2012;23:3155-62.
- 209.- Spechler SJ, Souza RF. Barrett's esophagus. *N Engl J Med.* 2014;371:836-45.
- 210.- Spechler SJ. Does Barrett's esophagus regress after surgery (or proton pump inhibitors)? *Dig Dis.* 2014;32:156-63.
- 211.- Van Den Boom G, Go PM, Hameeteman W, et al. Cost effectiveness of medical versus surgical treatment in patients with severe or refractory gastroesophageal reflux disease in the Netherlands. *Scand J Gastroenterol.* 1996;31:1-9.
- 212.- Myrvold HE, Lundell L, Miettinen P, et al; Nordic GORD Study Group. The cost of long term therapy for gastro-oesophageal reflux disease: a randomised trial comparing omeprazole and open antireflux surgery. *Gut.* 2001;49:488-94.
- 213.- Faria R, Bojke L, Epstein D, et al; REFLUX trial group. Cost-effectiveness of laparoscopic fundoplication versus continued medical management for the treatment of

gastro-oesophageal reflux disease based on long-term follow-up of the REFLUX trial. *Br J Surg.* 2013;100:1205-13.

214.- Thijssen AS, Broeders IA, de Wit GA, Draaisma WA. Cost-effectiveness of proton pump inhibitors versus laparoscopic Nissen fundoplication for patients with gastroesophageal reflux disease: a systematic review of the literature. *Surg Endosc.* 2011;25:3127-34.

215.- Ruiz de Angulo D, Ortiz MÁ, Martínez de Haro LF. Side effects of proton-pump inhibitors: another reason to indicate anti-reflux surgery for Barrett's esophagus?. *Cir Esp.* 2014;92:303-4.

216.- Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA.* 2013;310:2435-42.

217.- Csendes A, Braghetto I, Burdiles P, et al. Long-term results of classic antireflux surgery in 152 patients with Barrett's esophagus: clinical, radiologic, endoscopic, manometric, and acid reflux test analysis before and late after operation. *Surgery.* 1998;123:645-57.

218.- Ortiz A, Martínez de Haro LF, Parrilla P, et al. 24-h pH monitoring is necessary to assess acid reflux suppression in patients with Barrett's oesophagus undergoing treatment with proton pump inhibitors. *Br J Surg.* 1999;86:1472-4.

219.- Ouatu-Lascar R, Triadafilopoulos G. Complete elimination of reflux symptoms does not guarantee normalization of intraesophageal acid reflux in patients with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:711-6.

220.- Katzka DA, Castell DO. Successful elimination of reflux symptoms does not insure adequate control of acid reflux in patients with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 1994;89:989-91.

- 221.- Gerson LB, Mitra S, Bleker WF, Yeung P. Control of intra-oesophageal pH in patients with Barrett's oesophagus on omeprazole-sodium bicarbonate therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:803-9.
- 222.- Zaninotto G, Parente P, Salvador R, et al. Long-term follow-up of Barrett's epithelium: medical versus antireflux surgical therapy. *J Gastrointest Surg.* 2012;16:7-14; discussion 14-5.
- 223.- Kastelein F, Spaander MC, Steyerberg EW, et al; ProBar Study Group. Proton pump inhibitors reduce the risk of neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:382-8.
- 224.- McCallum R, Polepalle S, Davenport K. Role of anti-reflux surgery against dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 1991;100(suppl):A121.
- 225.- Katz D, Rothstein R, Schned A, et al. The development of dysplasia and adenocarcinoma during endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:536-41.
- 226.- Giménez A, Minguela A, de Haro LM, et al. DNA ploidy status and proliferative activity as markers of malignant potential in Barrett's esophagus: flow cytometric study using routinely paraffin-embedded tissue. *World J Surg.* 2000;24:72-7.
- 227.- Sikkema M, Kerkhof M, Steyerberg EW, et al. Aneuploidy and overexpression of Ki67 and p53 as markers for neoplastic progression in Barrett's esophagus: a case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2673-80.
- 228.- Jankowski J, McMenemin R, Hopwood D, et al. Abnormal expression of growth regulatory factors in Barrett's oesophagus. *Clin Sci (Lond).* 1991;81:663-8.

