



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es



■ Tracto digestivo proximal I

Esófago de Barrett

Angélica Hernández Guerrero

Jefa del Servicio de Endoscopia. Instituto Nacional de
Cancerología. México, D.F.

El esófago de Barrett (EB) es una consecuencia de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) que se presenta en 8% a 20% de los casos.¹ La discrepancia en esta prevalencia del EB puede relacionarse con su definición (unión esofagogástrica) que lleva al sobrediagnóstico y tiene implicaciones en el cuidado de los pacientes, mayores costos y mayor estrés psicológico por el riesgo percibido de cáncer.² El EB se define como la sustitución del epitelio escamoso por epitelio columnar con metaplasia intestinal especializada casi siempre de tipo incompleto.^{1,2} Un meta-análisis reciente informó que el riesgo de desarrollar EB en los enfermos con ERGE es más de tres veces mayor (OR, 3.41; IC 95%, 3.09-3.76). Para el EB de segmento corto, la OR fue 1.96 (IC 95%, 1.35-2.84; $p = 0.02$) y para el EB de segmento largo la OR fue de 2.96 (IC 95%, 1.69-5.19; $p = 0.25$). En diseños de investigación, la estratificación de la longitud del EB mostró sólida relación con el segmento largo (OR, 4.92; IC 95% 2.01-12.0; $p = 0.30$; I² = 19%), pero no para el segmento corto (OR, 1.15; IC 95% 0.764-1.73; $p = 0.84$; I² = 0%).³

Los pacientes con EB tienen riesgo mayor que la población general para desarrollar adenocarcinoma esofágico (ACE), que se ha calculado entre 30 y 50 veces mayor, con una incidencia real por año de 2.5% (1/52 a 1/441 pacientes/año). Existe una mayor prevalencia de displasia/cáncer en la metaplasia intestinal (MI), 6% (IC 95%, 2.6%-11.4%) contra 0% de no MI (IC 95%, 0%-2.7%).⁴

En estudios anteriores se ha sobreestimado el riesgo, probablemente debido a que los resultados se basan en series de casos, con números pequeños, problemas en las definiciones de EB, displasia de alto grado (DAG) y tratamiento. La

neoplasia intraepitelial de alto grado (NIEAG) se considera hoy día como una anomalía premaligna y el marcador más importante para la progresión al cáncer. La displasia de bajo grado (DBG) no siempre evoluciona a formas más graves.

El diagnóstico de EB se basa en el aspecto endoscópico y la confirmación histológica. La sensibilidad diagnóstica de la endoscopia convencional se aproxima a 65%, lo que ha llevado a los investigadores a utilizar técnicas complementarias que aumenten la precisión diagnóstica. Diferentes herramientas han surgido con la finalidad de incrementar la eficacia diagnóstica e identificar con mayor precisión los focos de displasia, con el objetivo principal en la vigilancia. La cromoscopia con Lugol o ácido acético es una de ellas. El láser confocal es un método introducido en fecha reciente que ha demostrado un gran valor en el diagnóstico de displasia con una sensibilidad de 100% y especificidad de 77%; la correlación confocal-histología fue de 0.73.

Otro de los métodos recientes con fines diagnósticos es la cromoscopia virtual con imagen de banda estrecha (NBI), la cual aumenta la observación de la superficie de la mucosa sin necesidad de utilizar colorantes; la sensibilidad y especificidad para la metaplasia intestinal especializada (MIE) es alrededor del 95% y 60%, respectivamente, y para DAG y ACE es mayor del 90%. Varios trabajos se presentaron en relación con estas herramientas diagnósticas, con el objetivo principal de mejorar el diagnóstico e identificar las áreas de displasia, la cual es la piedra angular de los programas de vigilancia endoscópica para prevenir el ACE. Por lo regular, la lesión es plana o en parches, puede pasar inadvertida y ser multifocal. Las guías

recomiendan el muestreo aleatorio de biopsias de cuatro cuadrantes cada 2 cm, pero consume mucho tiempo y algunas zonas displásicas pueden no detectarse (error de muestreo), además de que existe variabilidad entre un observador y otro.

La cromoscopia vital y digital (NBI y FICE) son herramientas diagnósticas que mejoran la imagen endoscópica convencional al reconocer lesiones no visibles y permiten dirigir la toma de biopsias. Otros métodos novedosos son la endomicroscopia confocal láser (ECL), la tomografía óptica coherente (TOC) y la autofluorescencia (AFI).

La endomicroscopia confocal láser mostró sensibilidad, especificidad, valor de predicción positiva, valor de predicción negativa y exactitud diagnóstica para discriminar DAG/EB o cáncer de 70%, 85%, 91%, 56% y 81%, respectivamente. Al dirigir las biopsias se redujo el número en 54% y se incrementó la detección de 24% a 37%, con disminución del error de muestreo.⁵ Otros autores informaron una eficacia diagnóstica de la ECL del 92% para distinguir tejido maligno.⁶ Los criterios de la ECL para detectar displasia tuvieron una eficacia diagnóstica de 71% (curva ROC, 71%; AUC = 0.71; $p = 0.05$) y concordancia de 0.77.⁷ La concordancia global fue de 0.62 (0.57 a 0.68), previa sesión de entrenamiento en los criterios y valoración de 90 videos de ECL. La eficacia global para la displasia fue de 78.9% (IC 95%, 70.8-87.0) (80.6% en expertos vs. 77.1% en no expertos). La enseñanza estructurada de la ECL disminuye la curva de aprendizaje y predice displasia con buena concordancia.⁸ La comparación de tres tipos de ECL [(XEC300(x450), XEC120(x1 100) y GIF-Y0002 prototipos Olympus)] concluyó que la Y0002 es mejor para valorar la forma de la red vascular superficial y las características del flujo sanguíneo en 71 cambios epiteliales avanzados y superficiales.⁹

La autofluorescencia (AF) es un método emergente que se basa en las sondas marcadas fluorescentes que se unen selectivamente al tejido displásico y dirigen la toma de biopsias. Los niveles de la fluorescencia fueron 56.5 en displasia ($n = 69$), 42.1 en MI ($n = 66$), 27.1 en epitelio escamoso ($n = 107$) y 24.1 en mucosa normal ($n = 35$), respectivamente (ANOVA, $F 13.2$; $p < 0.0001$).¹⁰ La concordancia entre observadores con AF fue de 0.48 (CI 95%, 0.40-0.57) y con Zoom-NBI de 0.50 (0.42-0.58) para DAG/cáncer y EB sin displasia. Para la neoplasia intraepitelial de alto grado, la sensibilidad fue de 79% y 80%, especificidad de 80% y

89% y eficacia diagnóstica de 68% y 77%, para AF y Zoom-NBI, respectivamente.¹¹ En la actualidad, aunque la sensibilidad y el valor de predicción positiva de NBI para detectar DAG/EB es de 86% a 100%, no sustituye al examen histológico. En poblaciones con alto riesgo se detectaron tasas de omisión en el diagnóstico en EB por NBI negativo: 18% para DAG y 0.7% para cáncer intramucoso (CIM). Diez por ciento de los casos de EB y 17% de EB-DBG progresaron a DAG-cáncer (Clínica Mayo, 2008-2009).¹² La eficacia diagnóstica de los métodos combinados (NBI + Lugol) incrementa la sensibilidad diagnóstica. En 108 cambios epiteliales, el Lugol detectó 194 regiones sospechosas y 20 se confirmaron (sensibilidad de 100%, especificidad de 4% y valor predictivo positivo de 10.7%); 37 áreas no se tiñeron (19 lesiones) (sensibilidad de 95%, especificidad de 89.7% y valor predictivo positivo de 51.4%); la NBI reconoció 66 áreas cafés (19 lesiones) (sensibilidad de 95%, especificidad de 73% y valor predictivo positivo de 28.8%).¹³

El uso de sondas [8q24 (CMYC), 17q12 (HER2) y 20q13] mediante inmunofluorescencia con hibridación *in situ* (FISH) fue positiva (ganancia de un locus) en el 60% de la mucosa escamosa, 79% en MI y 47% con DBG. Sin embargo, 57% de DAG-EB y 82% del adenocarcinoma mostraron ganancia de tres locus. Se observó un incremento de la ganancia del locus con la gravedad del daño.¹⁴ Wang y su grupo notificaron la correlación que existe entre las alteraciones moleculares detectadas por prueba de FISH (polisomía) y un panel de cuatro marcadores cromosómicos (c.myc, p16, her-2 y 20q13) y los cambios celulares en EB sin displasia, con DBG y DAG; la consistencia fue de 60%, la cual es relativa entre los cambios moleculares y su relación con la estructura celular.¹⁵

La Clasificación de Praga (C&M; C, longitud de la circunferencia de la MI y M, longitud máxima) fue validada por un panel de 30 expertos endoscopistas y gastroenterólogos con especial interés en el estudio del EB. Los dos puntos importantes a identificar en esta clasificación fueron la unión esofagogástrica (UEG, primer pliegue gástrico) y el hiato diafragmático. Se realizó un estudio entre gastroenterólogos en entrenamiento, mediante una maniobra educativa a través de videos para identificar UEG, que fue de 0.97 y la longitud máxima de 0.97, al margen del nivel de entrenamiento de cada residente, por lo cual es conveniente continuar la

estandarización de esta clasificación que exige su conocimiento y pocas horas de entrenamiento.¹⁶

■ Escrutinio

El EB es un trastorno premaligno que requiere vigilancia para identificar cambios displásicos; el marcador más importante es la NIEAG. Sin embargo, es necesario realizar endoscopias de control cada dos a tres años e incluso cada seis meses de acuerdo con los cambios histológicos.

Con una cohorte hipotética (modelo Markov) se evaluó la relación costo-efectividad de la detección endoscópica del EB en individuos asintomáticos de 50 años programados para colonoscopia. La decisión primaria consistió en realizar la EGD; las opciones fueron realizar de vigilancia en EB sin displasia, DBG-EB, no vigilancia y ablación endoscópica de EB-DAG y cáncer. El resultado primario fue el aumento de la relación costo-efectividad.¹⁷

Referencias

1. Spechler S, Fitzgerald R, Prasad G, et al. History, molecular mechanisms, and endoscopic treatment of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2010;138:854-869.
2. Hirota WK, Zuckerman M, Adler D. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastrointestinal Endosc* 2006;63:570-80.
3. Taylor JB, Rubenstein JH. Meta-Analysis of the association of gastroesophageal reflux disease with Barrett's esophagus: no association with short segment Barrett's esophagus. Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, New Orleans, LA, USA. M1094.
4. Bansal A, Singh M, Anand O, et al. A comparative study of dysplasia and cancer risk in intestinal metaplasia (IM) and non-intestinal metaplasia epithelia: Clinical implications for the definition of Barrett's esophagus. Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, New Orleans, LA, USA. 49.
5. Leung C, Allen P, Delaney PM, et al. Breaking the biopsy barrier in Barrett's: the use of confocal endomicroscopy to target esophageal biopsies. Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, New Orleans, LA, USA. S1511.
6. Kibata M, Inoue H, Minami H, et al. Endoscopic diagnosis of the esophageal squamous epithelium with endocytoscopy: the endocytoscopic atypia (ECA) classification of the esophageal lesions. Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, New Orleans, LA, USA. S1509.
7. Gaddam S, Mathur SC, Singh M, et al. Development and testing of criteria for the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus (BE) using probe-based confocal Laser endomicroscopy (PLE). Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, New Orleans, LA, USA. S1614.
8. Anastasiades CP, Li M, Turgeon DK, et al. Validation of targeted detection of dysplasia in Barrett's esophagus with a novel fluorescence-labeled peptide. Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, New Orleans, LA, USA. 1072.
9. Arora J, Singh M, Gaddam S, et al. Accuracy and inter-observer variability of in-vivo probe-based confocal laser endomicroscopy criteria for dysplastic vs. non dysplastic Barrett's esophagus (BE). Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, New Orleans, LA, USA. 1074.
10. Kumagai Y, Kawada K, Yamazaki S, et al. Endo-cytoscopic observation for esophageal squamous cell carcinoma. Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, New Orleans, LA, USA. M1508.
11. Kim RE, Singh V, Hall SB, et al. Use of video-autofluorescence imaging (AFI) and magnification narrow band imaging (Zoom-NBI) in Barrett's esophagus: An inter-observer agreement study. Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, New Orleans, LA, USA. S1594.
12. Okoro NI, Prasad GA, Tomizawa Y, et al. Is biopsy necessary in narrow band imaging (NBI) negative patients? Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, New Orleans, LA, USA. D511.
13. Nagami Y, Machida H, Tominaga K, et al. Accurate detection and diagnosis of esophageal squamous cancer by tandem conventional endoscopy with narrow-band imaging and Iodine staining: a prospective study. Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, New Orleans, LA, USA. M1553.
14. Brankley SM, Fritcher EB, Campion MB, et al. Low andh-Level chromosomal gains of 8q24 (c-MYC), 17q12 (HER2), and 20q13 detected by fluorescence in situ hybridization (FISH) in cytologic brushing specimens from patients with Barrett's esophagus. Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, New Orleans, LA, USA. S1629.
15. Tomizawa Y, Brankley S, Fritcher E, et al. Advanced imaging of cellular architectural and molecular alterations in Barrett's esophagus. Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, New Orleans, LA, USA. M1511.
16. Vahabzadeh B, Seetharam A, Cook M, et al. Validation of the Prague C & M criteria for the endoscopic grading of Barrett's esophagus among gastroenterology trainees: A multicenter study. Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, New Orleans, LA, USA. S1416.
17. Gupta N, Bansal A, Wani SB, et al. Endoscopy for upper gastrointestinal (UGI) cancer screening in the general population: a cost-utility analysis. Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, New Orleans, LA, USA. M1037.