

GUIAS CLÍNICAS DE DIAGNÓSTICO

Y TRATAMIENTO DEL ESOFÁGO DE BARRETT

Tratamiento médico, quirúrgico y endoscópico

Coordinador general: Dr. Luis Uscanga Domínguez

Coordinador: Dr. Juan Octavio Alonso Lárraga

Participantes: Dr. Francisco Huerta Iga, Dr. Gustavo Adolfo Montes López

Tratamiento quirúrgico: Cuándo, cómo y resultados.

1. Manejo del reflujo en el esófago de Barrett. Tratamiento médico o quirúrgico.

¿Cuándo, cómo y resultados?

El principal objetivo del tratamiento farmacológico es el control de los síntomas¹. Estudios realizados *in vitro* en cultivo de células con metaplasia han mostrado que al lograr normalizar la exposición del esófago al ácido se reduce la inflamación del tejido y la progresión a displasia y adenocarcinoma². Esta hipótesis no se ha demostrado *in vivo*.

La mejor opción farmacológica son los inhibidores de la bomba de protones (IBP). Algunos estudios sugieren que la utilización de IBP disminuye la proliferación celular³ mientras otros estudios retrospectivos demuestran disminución en el desarrollo de displasia⁴. En general, se acepta que el uso de IBP a largo plazo es efectivo en los pacientes con esófago de Barrett⁵⁻⁹.

En los enfermos con Barrett de segmento largo (metaplasia de > 3 cm de longitud) se ha demostrado reflujo ácido más intenso, tanto diurno como nocturno. Éstos requieren de dosis dobles de IBP¹⁰⁻¹¹. Algunos pacientes de este subgrupo pueden continuar con síntomas a pesar de dosis altas de IBP¹².

No hay evidencia convincente que pruebe que la normalización de la exposición esofágica al ácido reduzca el riesgo de cáncer en personas con esófago de Barrett. Aunque algunas observaciones, como la regresión parcial de la metaplasia por la supresión del reflujo ácido mediante IBP o funduplicatura, sugerirían un efecto profiláctico de los IBP o la cirugía^{7-9,13,14}.

Nivel de evidencia III, grado de recomendación D

Los enfermos pueden optar por la opción quirúrgica para controlar los síntomas y disminuir la inflamación. Debe insistirse en que la funduplicatura no cura el esófago de Barrett. Los resultados con el tratamiento quirúrgico han sido variables y se informa un porcentaje no despreciable (20%) de falla terapéutica¹⁵⁻¹⁷.

Nivel de evidencia II, grado de recomendación B

Por otro lado, la incidencia de cáncer en pacientes con esófago de Barrett después de cirugía antirreflujo se ha informado con frecuencia variable^{13,19,20}. Un gran estudio epidemiológico no demostró reducción en la frecuencia de adenocarcinoma esofágico en pacientes con ERGE después de funduplicatura²¹. En otras series algunos enfermos han desarrollado displasia de alto grado o cáncer invasor 5 años después de la cirugía^{13,22}.

La evidencia actual no apoya que la funduplicatura prevenga el cáncer o permita la regresión del esófago de Barrett^{2,23}.

Nivel de evidencia III, grado de recomendación A

2. ¿Qué hay de la quimioprevención?

Se ha demostrado que la ciclo oxigenasa-2 (COX-2) se expresa de manera exagerada en el tejido metaplásico²⁵. La COX-2 está relacionada con la adaptación de la mucosa inflamada o lesionada y su expresión aumenta de manera progresiva a lo largo de la secuencia metaplasia-displasia-cáncer²⁶⁻²⁸. Esta expresión está ligeramente aumentada en la displasia de bajo grado pero se incrementa varias veces en la displasia de alto grado²⁶.

La mejor evidencia de quimioprevención se tiene con la aspirina y otros anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) que han demostrado una disminución de riesgo de 0.57 (0.47-0.71), ya sea en forma intermitente (0.82) ó frecuente (0.54)²⁹. Los inhibidores COX-2 no selectivos (ácido acetil-salicílico) están asociados a una disminución en la incidencia de cáncer de esófago³⁰, incluso cuando se usa en forma infrecuente.

Nivel de evidencia II, grado de recomendación A

3. ¿Cuál es el manejo de la neoplasia intraepitelial (NIE)?

Dependerá de la experiencia local, tanto endoscópica como quirúrgica, de la edad del paciente, de la co-morbilidad asociada y de la preferencia del paciente. En términos generales, se acepta que la NIE puede tratarse por métodos endoscópicos o quirúrgicos. La esofagectomía ya no es necesariamente el único tratamiento para displasia de grado alto.

La conducta más apropiada, en sitios con poca experiencia y recursos tecnológicos limitados, será la referencia a un centro especializado.

Nivel de evidencia II y III, grado de recomendación B

4. ¿Cuáles son los métodos endoscópicos actualmente recomendados: indicaciones, técnicas y resultados?

El tratamiento endoscópico se limita a los casos con NIE de grado alto y carcinoma incipiente. Se requiere una evaluación cuidadosa descartando invasión de la submucosa y de los ganglios linfáticos.

Los métodos endoscópicos para la resección mucosa en el esófago se pueden agrupar de la siguiente manera:

Térmicos: Dependen de la aplicación directa de calor al tejido a través de diferentes métodos.

- Argón plasma. Ha sido el método más utilizado para la ablación de Barrett no displásico. Consiste en un catéter monopolar de alta frecuencia que utiliza el plasma ionizado del gas argón que, sin entrar en contacto con el epitelio metaplásico, favorece la coagulación de la superficie del tejido con una profundidad máxima de hasta 3 mm. . El éxito de erradicación histológica del esófago de Barrett a corto plazo es de 55% al 100%³¹, observando una recaída de hasta 68% en el seguimiento a largo plazo. Incluso se han demostrado glándulas intestinales sepultadas bajo el epitelio escamoso regenerado en 0-44% de quienes se suponía se había eliminado³². Las complicaciones son hemorragia, estenosis y perforación en el 10%.
- Coagulación multipolar: Se basa en la aplicación directa de calor generado eléctricamente a través de una sonda especialmente diseñada para este efecto. Predominante ha sido usado en Barrett no displásico. En combinación con IBP a dosis altas se logró regresión de la metaplasia en 78% de los casos, sin embargo, esta técnica carece de estudios de seguimiento mayores a 6 meses³². Las complicaciones

descritas son dolor y fiebre leve autolimitada, estenosis en menos de 1% así como áreas residuales de Barrett en alrededor de 8% de los pacientes³³.

- Radiofrecuencia: Este método utiliza un generador de energía de radiofrecuencia y un balón de forma tubular que facilita la aplicación de la corriente eléctrica y el calor en contacto directo con el tejido metaplásico. En los pacientes con NIE la ablación con radiofrecuencia ha demostrado erradicación de 90.5% del tejido en la presentación de grado bajo y 90.2% en la de presentación grado alto en seguimientos de hasta un año^{34,35}. Se requieren estudios con más pacientes y seguimientos mayores para dar el verdadero valor de esta terapia.

Fototérmico:

- Láser: Se han estudiado tres tipos de láser en el intento de erradicación de tejido metaplásico en el esófago: Diodo, KTP y NdYAG. La diferencia principal entre ellos es la penetración y la capacidad de generar temperaturas que permitan la coagulación del tejido metaplásico sin provocar temperaturas extremas en la superficie externa del esófago. De todos, el KTP parece ser el más seguro actuando con fuerza de 15-20W por segundo en pulsos de 1 segundo de duración produciendo temperaturas de hasta 65°C en el epitelio y de 21°C en la superficie externa del esófago³³.

Mecánico:

- Resección endoscópica de mucosa (REM): También llamada mucosectomía. Implica la extirpación del tejido metaplásico con o sin inyección de sustancias. Ideal para pacientes con lesiones confinadas a la mucosa o submucosa superficial y que son o bien o moderadamente diferenciadas y sin evidencia de permeación vascular y

linfática³⁶. Debe ser realizado por un endoscopista experimentado. Estudios de REM para NIE de grado alto y adenocarcinoma incipiente de bajo riesgo han demostrado una sobrevida a 5 años de 84% a 98%^{37,38}. Las complicaciones son hemorragia (7%) y estenosis (0-30%). La perforación se reporta entre 1%-5%. Desgraciadamente en los bordes laterales y los márgenes profundos, puede existir recurrencia de la enfermedad en más del 50% de los casos³⁹.

- **Nivel de evidencia I, grado de recomendación A**

Fotodinámico:

- Aplicación endoscópica de una luz láser asociada a la administración previa de un fotosensibilizador que se acumula de manera selectiva en áreas neoplásicas y produce radicales libres citotóxicos los cuales dañan a las células y la microvasculatura causando necrosis. Los agentes más utilizados son el ácido 5 aminolevulínico y el porfímero de sodio. El resultado es una necrosis que penetra hasta 3 o 4 cm de profundidad lo que es ligeramente más profundo que el epitelio escamoso normal (0.5mm)⁴⁰. Este agente se asocia a una alta incidencia de estenosis (30%- 40%)⁴¹. La incidencia de glándulas enterradas después del tratamiento es de hasta 51%⁴². El éxito en la ablación de la displasia de alto grado alcanza 81%. Sin embargo, en 18% la displasia de alto grado recurre a través del tiempo⁴³. Es más efectivo que el omeprazol sólo (77% vs 39% a 5 años). El desarrollo de cáncer se retrasó significativamente (15% vs 29% a 5 años)^{44,45}.
- **Nivel de evidencia II, grado de recomendación B**

5. ¿Cuáles son los resultados de la esofagectomía en la displasia de alto grado ó carcinoma incipiente?

Esta opción terapéutica debe quedar limitada a centros de alta especialidad que cumplan con la recomendación de por lo menos 20 esofagectomías anuales. En México no existen publicaciones al respecto.

La esofagectomía se ha considerado el tratamiento estándar para el tratamiento de la displasia de alto grado en pacientes con esófago de Barrett basado en el hecho de que los programas de seguimiento no pueden detectar cáncer incipiente hasta en 43% de los pacientes y se puede perder la oportunidad para un tratamiento oportuno antes del desarrollo de metástasis⁴⁶. Recientemente el análisis histológico de esófagos resecados por displasia de alto grado ha mostrado cáncer incipiente sólo en el 17% de los casos⁴⁷. Por lo que, se cree que las primeras cifras fueron sobre-evaluadas. Un meta-análisis de hallazgos histológicos post-esofagectomía por displasia de alto grado revelaron cáncer invasivo solo en el 13% de los casos y la mayoría de ellos tenía lesiones visibles⁴⁸. De igual manera estudios recientes han encontrado que el riesgo de metástasis en casos de cáncer intramucoso es de 4%, en especial si no hay evidencia macroscópica de lesión en la mucosa⁴⁹.

Los resultados de la esofagectomía (toracoabdominal, transhiatal, e Ivor-Lewis) en pacientes con displasia de alto grado o cáncer in situ es favorable con una mortalidad reportada a 30 días de cero. Un total de 77% de los pacientes estuvieron vivos a 4 años de seguimiento con mínima morbilidad y 5% murieron por cáncer. Esto es mucho mejor que la mortalidad general para cáncer de esófago en donde la sobrevivida a 5 años es de apenas el 30%⁵⁰. Un reporte reciente encontró una sobrevivida a 5 años de 93% en aquellos tratados por displasia de alto grado o cáncer in situ⁵¹.

La esofagectomía también puede realizarse mediante laparoscopia o toracoscopia⁵².

Sin embargo una serie de 206 pacientes reportó una tasa de complicaciones mayores (32%), un promedio de estancia intrahospitalaria de 7 días y una duración promedio del procedimiento de 4 horas, que es bastante similar a lo reportado para la esofagectomía abierta⁵³. Los pacientes que requieren de esofagectomía necesitan ser enviados a instituciones de gran volumen en este tipo de cirugías. Un análisis de la literatura sugirió que se necesitan al menos 20 al año para disminuir la mortalidad a 5% o menos⁵⁴. No hay estudios clínicos controlados entre el abordaje laparoscópico y el abierto.

Nivel de evidencia II y III, grado de recomendación B

REFERENCIAS

1. Kenneth K. Wang, M.D. and Richard E. Sampliner, M.D. Updated Guidelines 2008 for the Diagnosis, Surveillance and Therapy of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol* 2008;103:788–797.
2. Ouatu-Lascar R, Fitzgerald RC, Triadafilopoulos G. Differentiation and proliferation in Barrett's esophagus and the effects of acid suppression. *Gastroenterology* 1999; 117:327–325.
3. Ouatu-Lascar R, Fitzgerald RC, Triadafilopoulos G. Differentiation and proliferation in Barrett's esophagus and the effects of acid suppression. *Gastroenterology* 1999;117:327–35.
4. El-Serag HB, Aguirre TV, Davis S, et al. Proton pump inhibitors are associated with reduced incidence of dysplasia in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1877–83.
5. 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; 92:582–585.
6. Sampliner RE. Effect of up to 3 years of high-dose lansoprazole on Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:1844–1848.
7. Peters FT, Ganesh S, Kuipers EJ, et al. Endoscopic regression of Barrett's oesophagus during omeprazole treatment; a randomized double blind study. *Gut* 1999; 45:489–494.
8. Srinivasan R, Katz PO, Ramakrishnan A, Katzka DA, Vela MF, Castell DO. Maximal acid reflux control for Barrett's oesophagus: feasible and effective. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15: 519–524.
9. Wilkinson SP, Biddlestone L, Gore S, Shepherd NA. Regression of columnar-lined (Barrett's) oesophagus with omeprazole 40 mg daily: results of 5 years of continuous therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:1205–1209.
10. Robertson D, Aldersley M, Shepherd H, Smith CL. Patterns of acid reflux in complicated oesophagitis. *Gut* 1987; 28:1484–1488.

11. 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.
12. Basu KK, Bale R, West KP, De Caestecker JS. Persistent acid reflux and symptoms in patients with Barrett's oesophagus on proton-pump inhibitor therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14:1187–1192.
13. McDonald ML, Trastek VF, Allen MS, Deschamps C, Pairolero PC, Pairolero PC. Barrett's esophagus: does an antireflux procedure reduce the need for endoscopic surveillance? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111:1135–1138.
14. Klaus A, Hinder RA. Medical therapy versus antireflux surgery in Barrett's esophagus: what is the best therapeutic approach? *Dig Dis* 2000-2001; 18:224–231.
15. Bammer T, Hinder R, Klaus A, Trastek VF, Achem SR. Rationale for surgical therapy of Barrett esophagus. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:335–342.
16. Oberg S, Cleark GWB, DeMeester TR. Barrett's esophagus. Update of pathophysiology and management. *Hepatogastroenterology* 1998; 45:1348–1356.
17. Hofstetter WL, Peters JH, DeMeester T, et al. Long-term outcome of antireflux surgery in patients with Barrett's esophagus. *Ann Surg* 2001; 234: 532–9.
18. Corey KE, Schmitz SM, Shaheen NJ. Does a surgical anti-reflux procedure decrease the incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus? A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98 :2390–2394.
19. Spechler SJ, Lee E, Ahnen D, et al. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow-up of a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:2331–2338.
20. 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: 645–657.
21. Ye W, Chow WH, Lagergren J, Yin L, Nyren O. Risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux diseases and after antireflux surgery. *Gastroenterology* 2001; 121:1286–1293.
22. Hofstetter WL, Peters JH, DeMeester TR, et al. Long-term outcome of antireflux surgery in patients with Barrett's esophagus. *Ann Surg* 2001; 234:532–539.
23. Csendes A, Burdiles P, Braghetto I, et al. Adenocarcinoma appearing very late after antireflux surgery for Barrett's esophagus: long term follow up, review of the literature, and addition of six patients. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 434–41.
24. Chang EY, Morris CD, Seltman AK, et al. The effect of antireflux surgery on esophageal carcinogenesis in patients with Barrett esophagus a systematic review. *Ann Surg* 2007; 246: 11-21.
25. Abdalla SI, Lao-Sirieix P, Novelli MR, et al. Gastrin-induced cyclooxygenase-2 expression in Barrett's carcinogenesis. *Clin Cancer Res* 2004; 10:4784–92.
26. Morris CD, Armstrong GR, Bigley G, Green H, Attwood SE. Cyclooxygenase-2 expression in the Barrett's metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 990–996.
27. Shirvani VN, Quatu-Lascar R, Kaur BS, Omary MB, Triadafilopoulos G. Cyclooxygenase 2 expression in Barrett's esophagus and adenocarcinoma: ex vivo induction by bile salts and acid exposure. *Gastroenterology* 2000; 118: 487–496.

28. Souza RF, Shewmake K, Beer DG, Cryer B, Spechler SJ. Selective inhibition of cyclooxygenase-2 suppresses growth and induces apoptosis in human esophageal adenocarcinoma cells. *Cancer Res* 2000; 60:5767–5772.
29. Corley DA, Kerlikowske K, Verma R, et al. Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2003; 124:47–56.
30. Thun MJ. NSAIDs and esophageal cancer: ready for trials but not yet broad clinical application. *Gastroenterology* 2003; 124: 246–257.
31. Manner H, May A, Miehlike S, et al. Ablation of nonneoplastic Barrett's mucosa using argon plasma coagulation with concomitant esomeprazole therapy (APBANEX): a prospective multicenter evaluation. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1762–9.
32. Deviere J. Barrett's oesophagus: the new endoscopic modalities have a future. *Gut* 2005; 54; 33-37.
33. Barr H, Stone N, Rembacken B. Endoscopic therapy for Barrett's oesophagus. *Gut* 2005; 54:875-884.
34. Ganz RA, Overholt BF, Sharma VK, et al. Circumferential ablation of Barrett's esophagus that contains high-grade dysplasia: a U.S. Multicenter Registry. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 35-40.
35. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med* 2009; 360: 2277-88.
36. Bied- Lieberman EL. Barrett's Esophagus. *Gastroenterol Clin N Am* 2008; 37: 921–942.
37. Ell C, May A, Pech O, et al. Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinomas (Barrett's cancer). *Gastrointest Endosc* 2007; 65:3–10.
38. Pech O, Behrens A, May AD, et al. Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gut* 2008; 57:1200–6.
39. Conio M, Ponchon T, Bianchi S, et al. Endoscopic mucosal resection. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:653-63.
40. Ackroyd R, Brown NJ, Stephenson TJ, et al. Ablation treatment for Barrett oesophagus: what depth of tissue destruction is needed? *J Clin Pathol* 1999; 52: 509–12.
41. Kelty CJ, Marcus SL, Ackroyd R. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus: a review. *Dis Esophagus* 2002; 15: 137–44.
42. Ban S, Mino M, Nishioka NS, et al. Histopathologic aspects of photodynamic therapy for dysplasia and early adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 1466–73.
43. Foroulis CN, Thorpe JA. Photodynamic therapy (PDT) in Barrett's esophagus with dysplasia or early cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29:30–4.
44. Overholt BF, Lightdale CJ, Wang KK, et al. Photodynamic therapy with porfimer sodium for ablation of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: international, partially blinded, randomized phase III trial. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 488–98.
45. Overholt BF, Wang KK, Burdick JS, et al. Five-year efficacy and safety of photodynamic therapy with photofrin in Barrett's high-grade dysplasia. *Gastrointest Endosc* 2007; 66:460–8.
- Nigro JJ, Hagen JA, DeMeester TR, et al. Occult esophageal adenocarcinoma. Extent of disease and implications for effective therapy. *Ann Surg* 1999; 230:433–40.
46. Tseng EE, Wu TT, Yeo CF, et al. Barrett's esophagus with high grade dysplasia: surgical results and long-term outcome - an update. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 164–71.

47. Konda VJ, Ross AS, Ferguson MK, et al. Is the risk of concomitant invasive esophageal cancer in high-grade dysplasia in Barrett's esophagus overestimated? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 159–64.
48. Curvers WL, Fockens P, Bergman JJ, et al. Endoscopic trimodal imaging improves the detection of high-grade dysplasia (HGD) and early cancer (EC) in Barrett's esophagus: an international multicenter study. *Gastroenterology* 2008; 132: 2586.
49. Chang AC, Ji H, Birkmeyer NJ, et al. Outcomes after transhiatal and transthoracic esophagectomy for cancer. *Ann Thorac Surg* 2008; 85:424–9.
50. Wang VS, Hornick JL, Sepulveda JA, et al. Low rate of invasive adenocarcinoma at esophagectomy for high-grade dysplasia or intramucosal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 777-83.
51. Nguyen NT, Schauer P, Luketich JD. Minimally invasive esophagectomy for Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Surgery* 2000; 127: 284–90.
52. Luketich JD, Landreneau RJ. Minimally invasive resection and mechanical cervical esophagogastric anastomotic techniques in the management of esophageal cancer. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 927-9.
53. Maish MS, DeMeester SR. Endoscopic mucosal resection as a staging technique to determine the depth of invasion of esophageal adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1777–82.