



Universidad de Oviedo

PROGRAMA DE DOCTORADO: INVESTIGACIÓN EN MEDICINA

**Incidencia de adenocarcinoma de esófago y displasia de alto grado
en pacientes con esófago de Barrett largo sin displasia**

Fernando Fernández Cadenas



Universidad de Oviedo

PROGRAMA DE DOCTORADO: INVESTIGACIÓN EN MEDICINA

**Incidencia de adenocarcinoma de esófago y displasia de alto grado
en pacientes con esófago de Barrett largo sin displasia**

Fernando Fernández Cadenas



tanto el riesgo degenerativo como la repercusión del EB en la historia natural del individuo se plantea el presente estudio

Objetivos: Principal: Estudiar la incidencia ACE, de displasia de alto grado (DAG) y de bajo grado (DBG) durante el seguimiento clínico o endoscópico de una cohorte de pacientes no seleccionados con metaplasia intestinal del esófago (MIE) de más de 3 cm y sin antecedentes de displasia.

Secundarios: conocer la incidencia de tumores no esofágicos, así como analizar las causas de mortalidad de esta cohorte.

Pacientes y métodos: Entre 1992 y 1997 fueron incluidos de forma consecutiva una cohorte de paciente con MIE larga y ausencia de displasia. Se excluyeron los casos que no completaron el año de seguimiento o que desarrollaron ACE en el primer año. La fecha final de seguimiento fue el 28-2-2014. Los puntos finales del estudio fueron el desarrollo de ACE, DAG o exitus. Además se registró la aparición de tumores en otros sistemas. La mortalidad se comparó con la de la población general ajustada por edad, sexo y causa.

Resultados: Se incluyeron 129 casos, 72,8% varones con una mediana de edad de 69 años y de seguimiento de 13 años, en total 1582,1 pacientes-año.

Se observaron 4 ACE (0,25% pac-año IC95% 0,1-0,67) y 3 DAG 0,18% (IC95% 0,06-0,59), la incidencia conjunta fue 0,51% (IC95% 0,25-1,01). Los casos con DAG, DBG o antecedente de cirugía antirreflujo fueron más jóvenes, con seguimiento endoscópico más prolongado y menor mortalidad. Once pacientes desarrollaron DBG (0,7% pac-año, IC95% 1,2-1,3) y su aparición se asoció a un mayor riesgo de ACE (HR 9,4, IC95% 1,2-70, p 0,03). Diez pacientes tenían antecedentes de cirugía antirreflujo, uno desarrolló ACE (censurados los exitus HR 67,8, IC95% 1,22-3755, P=0.04).



Hubo 38 cánceres no esofágicos (14 urológicos, 8 respiratorios, 8 digestivos, 4 hematológicos y 3 en otros órganos).

Fallecieron 86 casos (66,7%) con una supervivencia relativa a los 5 años 0,92 (0,85-1,01), a los 10 años 0,7 (0,6-0,82) y a los 15 años 0,59 (0,47-0,73). La mortalidad relativa a los 5, 10 y 15 años fue mayor de la esperada para patología cardiovascular (0,93, 0,89 y 0,85), neurovascular (0,93, 0,89 y 0,85) y digestiva (0,97, 0,95 y 0,93); pero menor que en patología oncológica (1,04, 0,99 y 0,99).

Conclusiones: El riesgo de ACE para el EB largo, con MIE y sin antecedente de displasia es bajo con un caso de ACE por 400 pacientes-año o 0,25% anual.

El desarrollo de displasia de bajo grado durante el seguimiento y en antecedentes de cirugía antirreflujo permite seleccionar a aquellos pacientes con un mayor riesgo de cáncer.

Los pacientes con EB sin displasia tienen reducida su supervivencia a largo plazo por otras patologías más prevalentes, principalmente enfermedades cardio y neurovasculares.



RESUMEN (en Inglés)

Background:

Barrett's esophagus (BE) is an acquired condition considered the prime risk factor for the development of esophageal adenocarcinoma (EAC). Patients with BE are included in surveillance endoscopic programs in order to detect early stage cancer suitable for curative treatments or even to propose them for endoscopic ablation of the metaplastic tissue. To assess the effectiveness of these proposed actions, it is essential to establish the risk for degeneration of the BE. Reported rates may overestimate the actual risk, as initial studies have been based on selected, younger patients, with no concomitant disease and greater adherence to the surveillance programmes. In addition, the natural history of the BE is not well established. Neither are its implications, given that complications of the BE appear at advanced ages, when mortality is mainly due to other more prevalent diseases.

Rationale of the study:

As several factors modify the degenerative risk of BE, in order to know the real rate of degeneration it is necessary to include a uniform risk group and to avoid the inclusion of patients with better prognosis. The aim of this study is to find a reliable way of assessing the risk of degeneration of the BE as well as the impact of Barrett's oesophagus on the natural history of patients.

Aims:

Primary: To study the incidence of EAC, low grade dysplasia (LGD) and high grade dysplasia (HGD) during the follow-up of a consecutive cohort of patients with long (> 3 cm) intestinal metaplasia of the esophagus (IME) and no history of dysplasia.

Secondary: to study the development of non-esophageal tumors and analyze the causes



of mortality of the cohort.

Patients and Methods:

All consecutive patients with long IME and absence of dysplasia between 1992 and 1997 were included. The final date of follow-up was February 28st, 2014. Patients who had not completed 1 year of follow-up or those who developed EAC in the first year were excluded of the analysis. Endpoints of the study were the development of EAC, HGD or death. Development of cancer in other systems during follow-up was also recorded. Mortality was compared with that of the general population after adjusting for age, sex and cause.

Results:

Of 129 cases included, 72.8 % were males; median age was 69 years and median follow-up 13 years (total 1582.1 patients-year).

There were 4 EAC (0.25 pats-year CI 0.1-0, 67) and 3 HGD 0,18% (IC95% 0,06-0,59) during follow-up; the joint incidence was 0,51% (IC95% 0,25-1,01). Eleven patients developed LGD (0.7 pat-year, 95 CI 0,38-1,3) and it was associated with an increased risk of EAC (HR 34, 1,2-70, p 0,03). Ten patients had a history of anti-reflux surgery, one developed EAC (HR 67,8, IC95% 1,22-3755, P=0.04 censored deaths). Cases with HGD, LGD and history of anti-reflux surgery were younger, had more prolonged endoscopic surveillance and lower mortality.

There were 38 cancers in other systems (urologic 14, respiratory 8, 8 digestive, hematological 4, 3 in other organs).

Mortality: 86 patients died during surveillance (66.7%), with a relative survival of 0.62 at 5 years (0, 85-1,01), 0.7 at 10 years (0, 6-0, 82) and 0.59 at 15 years (0,47-0,73). The 5, 10 and 15 years relative mortality was higher than expected for cardiovascular (0,93,



0,89 and 0,85), neurovascular (0,93, 0,89 and 0,85) and digestive pathology (0,97, 0,95 and 0,93); but less than expected for oncological pathology (1,04, 0,99, and 0,99).

Conclusions:

The risk of developing EAC following a long Barrett's esophagus with IME and no history of dysplasia is low, with only one case for 400 pat-year or an annual risk of 0.25%.

The development of LGD during the follow-up and a history of anti-reflux surgery allow selecting patients with an improved risk assessment

Long-term survival of patients with non dysplastic BE is reduced due to more prevalent diseases, mainly cardiac and neurovascular in origin.

SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO
INVESTIGACIÓN EN MEDICINA

Agradecimientos

En primer lugar mostrar mi reconocimiento al Sistema Nacional de Salud y a la capacidad de la sociedad española para organizarse y priorizar la distribución de los recursos en la atención a la salud de los ciudadanos. Acto seguido mi primer agradecimiento a los pacientes que dan sentido a todo lo demás.

De entre los especialistas en Patología Digestiva debo agradecer sus enseñanzas al doctor José Luis Alonso mi maestro en la Endoscopia Digestiva al igual que el doctor Gonzalo Díaz que me ayudó a perfeccionar técnicas y buscar la evidencia que sustenta la razón de las mismas.

El Profesor Enrique Domínguez Muñoz ha sido una influencia inmensa al lograr ampliar mi visión de la Gastroenterología de un ámbito local o regional a una visión internacional, iniciarme en la importancia de la autogestión de recursos y regalarme una segunda residencia al modo alemán en enfermedades pancreáticas y del tubo digestivo.

También el Profesor César Morís ha creado una impronta imborrable sobre la gestión de personas, la necesidad de planificar siempre a largo plazo, distinguiendo las formas de las sombras que crea cada interrogante del ámbito médico y en la tenacidad para alcanzar todo objetivo propuesto.

Para la realización del estudio fue imprescindible la ayuda del doctor Pablo Martínez Cambor de la FICYT supervisando de forma desinteresada y amena el análisis estadístico. Agradecer al Registro de Mortalidad de la Consejería de Sanidad y en concreto a la doctora María Luisa Redondo Cornejo la elaboración de las tablas de mortalidad. Citar también al doctor Manuel López Artímez por crear las primeras bases de datos de la Unidad de Endoscopias del HUCA, germen de los registros posteriores vitales para nuestro estudio y alabar la disposición del Profesor Luis Rodrigo en la elaboración de esta tesis.

Es obligado agradecer al señor José María Navia Osorio y al señor Juan Azcona su estímulo a motivarme a finalizar esta tesis y brindarme el tiempo necesario para concluir la misma.

Dedicatoria

....dedicada a Manolo y Ofelia por su entrega y ayuda infinita... sin estar obligados a nada, nunca esperan nada... una sola vida no es tiempo suficiente para agradecerles todo lo que uno les debe.

Capítulo I

Índice

I ÍNDICE:

I. ÍNDICE:.....	11
II. INTRODUCCIÓN:.....	17
III. REVISIÓN CRITICA DEL PROBLEMA:	23
III.1 Desarrollo histórico:.....	23
III.2 Presentación clinica del esófago de barrett:	25
A) Epidemiología.....	25
B) Manejo Clínico.....	28
C) Seguimiento endoscópico	30
III.3 Adenocarcinoma Esofágico y Esófago de Barrett:	33
A) Epidemiología.....	33
B) La paradoja del esófago de Barrett.....	35
C) Tipos Metaplásicos del esófago de Barrett	38
D) Longitud de la metaplasia Columnar	40
E) Displasia epitelial en el esófago de barrett.....	42
F) Manejo de clínico de la displasia de alto grado y del adenocarcinoma.....	46

III.4 Justificación del estudio	48
IV. OBJETIVOS.....	53
V. PACIENTES Y MÉTODOS:.....	57
V.1 Diseño del estudio	57
V.2 Pacientes.....	58
A) Criterios de inclusión	58
B) Criterios de exclusión	59
V.3 Métodos	60
A) Recogida de datos	60
B) Variables analizadas	61
V.4 Análisis estadístico:	62
VI. RESULTADOS:	67
VI.1 Descripción de la serie	67
A) Selección de casos.....	67
B) Edad.....	69
C) Longitud de la metaplasia.....	70
D) Seguimiento clínico y endoscópico:.....	70
VI.2 Incidencia de adenocarcinoma y displasia de alto grado.....	73
A) Adenocarcinoma.....	73

B) Displasia de alto grado.....	76
C) Adenocarcinoma y displasia de alto grado	82
D) Displasia de bajo grado.....	84
VI.3 Mortalidad	87
A) Neurovascular	93
B) Cardiovascular	94
C) Cáncer.....	95
D) Otras causas de mortalidad.....	95
VI.4 Aparición de otros tumores:	96
VII. DISCUSIÓN:	99
VII.1 Principales hallazgos.....	99
A) Riesgo de adenocarcinoma de esófago	100
B) Displasia de alto grado.....	102
C) Displasia de bajo grado.....	104
D) Antecedente de cirugía antirreflujo	106
E) ¿La presencia de esófago de Barrett en un paciente acorta su esperanza de vida?	107
F) Otros tumores.....	112
VII.2 Limitaciones.....	113
VII.3 Implicaciones prácticas.....	115

VIII. CONCLUSIONES:.....	119
TABLAS	123
FIGURAS	125
BIBLIOGRAFÍA	127

Capítulo II

Introducción

II INTRODUCCIÓN:

El esófago de Barrett es una entidad adquirida como complicación de un reflujo gastroesofágico mantenido en el tiempo, siendo la definición más aceptada la sustitución del epitelio escamoso poliestratificado del tramo distal de esófago por un epitelio columnar, que a su vez es el principal factor de riesgo para el adenocarcinoma esofágico.

Éste es el cáncer con mayor crecimiento en EE.UU con un incremento de seis veces entre 1975 y 2001 para alcanzar una incidencia de 25,6 casos por millón de habitantes, si bien, ésta se ha estabilizado en los últimos años (1, 2). A pesar de estos datos no es un tumor frecuente, representa el séptimo tumor en dicho país aunque ya supone más de la mitad de los cánceres esofágicos. Su mortalidad sigue siendo muy alta por lo que la mayoría de los pacientes no superarán el año de vida tras establecer el diagnóstico (3).

Existen múltiples factores que modifican el riesgo degenerativo del epitelio metaplásico como la edad, sexo, extensión de la metaplasia, tipo metaplásico, presencia de displasia, hernia de hiato, hábito tabáquico, obesidad visceral, antecedentes familiares, etc. Cada factor o marcador tiene una ponderación de riesgo diferente, no siempre establecida, por lo que es necesario

la selección de grupos homogéneos para analizar el riesgo degenerativo o los resultados de las actuaciones propuestas.

La transformación a cáncer sería un proceso escalonado con una secuencia de metaplasia a displasia de bajo grado, displasia de alto grado para terminar en adenocarcinoma (4, 5, 6 y 7), aunque esta secuencia clásica nunca ha sido demostrada (8).

Esta secuencia degenerativa justifica los programas de seguimiento endoscópico para detectar las lesiones en estadios precoces con mejor pronóstico y mayores opciones terapéuticas.

Además del seguimiento existe la posibilidad de la resección de tejido metaplásico por vía endoscópica, pero con el desarrollo de las técnicas ablativas surge una nueva inquietud sobre la selección de pacientes en los que los beneficios de resecar el tejido metaplásico y/o displásico superen a las complicaciones inherentes a estos procedimientos invasivos.

Para juzgar la pertinencia de los programas de seguimiento endoscópico o la eficacia de las técnicas ablativas es de capital importancia conocer, además del riesgo degenerativo real del esófago de Barrett, la relevancia de tal diagnóstico en la historia natural del paciente.

Respecto del riesgo degenerativo, las estimaciones de finales del siglo anterior asumían que la frecuencia de aparición de un adenocarcinoma esofágico en el seguimiento de un esófago de Barrett era del 0,8% por año o un caso por 125 pacientes-año (9) lo que suponía un riesgo de desarrollar adenocarcinoma esofágico de entre 30 a 125 veces mayor que el de la población general. Estas estimaciones son puestas en duda al ser establecidas en base a estudios con un reducido número de pacientes y sesgados por la selección de pacientes con mayor riesgo degenerativo a lo que se sumaría la no publicación de estudios con resultados negativos y por ello disonantes con el estado de opinión del momento.

Respecto de la historia natural del esófago de Barrett sabemos que la mediana de edad para su diagnóstico tiene lugar entre los 60 y los 70 años por lo que es controvertida la trascendencia real del diagnóstico para el paciente concreto cuya expectativa vital estaría más comprometida por otras comorbilidades más prevalentes como enfermedades cardio-neuro-vasculares o neoplasias más frecuentes en otros órganos y sistemas, aportando la potencial degeneración del esófago de Barrett una amenaza marginal para la supervivencia del individuo (10). Esta comorbilidad inherente en un colectivo con edad elevada limita tanto la aceptabilidad por el paciente del seguimiento endoscópico como las posibilidades terapéuticas aún en el caso de diagnosticar una lesión susceptible de tratamiento. El hecho de que sea una enfermedad silente con escasa sintomatología también supone una amenaza para la

adherencia del paciente a la realización de los estudios endoscópicos periódicos máxime cuando su estado de salud es precario como acontece en una gran proporción de los pacientes con esófago de Barrett.

El análisis de la historia natural de los pacientes con esófago de Barrett no debe basarse exclusivamente en los pacientes con óptimo seguimiento incluidos en las bases de datos endoscópicas pues ofrecen una visión parcial de la magnitud del problema al seleccionar a los casos con mejor pronóstico o con mayor riesgo degenerativo soslayando del análisis a gran parte de los casos con reducida adherencia al seguimiento clínico o endoscópico o a los que ni fue considerada esta opción por la descompensación de otras enfermedades con mayor compromiso del estado de salud del paciente.

Para ayudar a establecer de forma fidedigna tanto el riesgo degenerativo como la repercusión del esófago de Barrett en la historia natural del individuo se plantea el presente estudio de seguimiento de una cohorte de pacientes no seleccionados con esófago de Barrett sin displasia para averiguar la frecuencia de aparición de displasia de alto grado o adenocarcinoma esofágico y conocer su supervivencia a largo plazo y recoger determinar las causas de mortalidad o la aparición de cáncer en otros órganos.

Capítulo III

Revisión crítica del problema

III REVISIÓN CRÍTICA DEL PROBLEMA:

III.1 DESARROLLO HISTÓRICO:

En 1950 el cirujano británico Norman Barrett definió al esófago como aquella zona anatómica distal al esfínter cricofaríngeo recubierta por epitelio escamoso, y describe la anormal aparición de zonas proximales al cardias recubiertas por un epitelio columnar (11,12). No fue Barrett el primero en describir esta alteración, ya que en 1906, Tileston relata varios casos de «úlcera péptica de esófago» rodeada por una membrana mucosa similar a la gástrica (13).



Figura 1 Norman Rupert Barrett (1903-1979)

En un principio muchos autores, incluido Barrett, mantenían que esta zona tapizada por mucosa columnar no correspondía al esófago, sino que era un segmento del estómago que había quedado retenido en el tórax como consecuencia de un esófago corto congénito. De igual modo, todos coincidían en que el epitelio columnar era de tipo gástrico.

«Brosher y Taylor» en 1951 (14) fueron los primeros autores que describen la aparición de un epitelio similar al intestinal. Sin embargo, no fue hasta 1953 cuando «Allison y Johnstone» demostraron que la estructura intratorácica recubierta por epitelio columnar era realmente parte del esófago con sus glándulas y capas musculares y sin recubrimiento peritoneal (15).

La teoría del origen congénito fue puesta en duda en 1959 por «Morsch et al» (16), afirmando que el origen era adquirido como consecuencia del reflujo gastro-esofágico crónico; extremo que sería confirmado a lo largo de los años setenta.

En las décadas de los 60 y 70 la discusión se centró en la descripción de múltiples tipos histológicos generando una situación de confusión que fue clarificada en 1976 cuando «Paul et al» (17) analizan los resultados histológicos de once pacientes con esófago de Barrett sometidos a biopsia guiada con manometría esofágica. Estos autores distinguen tres tipos de epitelio: el de la unión, el fúndico y el intestinal o especializado; estos tipos histológicos podían aparecer aislados o en combinación entre ellos. También en la década de los setenta se conoció la asociación entre el esófago de Barrett y el adenocarcinoma esofágico, a raíz de observar que el epitelio cilíndrico vecino al adenocarcinoma mostraba invariablemente metaplasia enteroide e importantes cambios displásicos (18 y 19), quedaban así descartadas todas las afirmaciones del doctor Barrett. Paradójicamente, el epónimo con su apellido se impuso a pesar de ni ser el primer autor, ni acertar en ninguna de sus impresiones.

En los ochenta, gracias al desarrollo de la biología molecular, los esfuerzos se centraron en la búsqueda de marcadores que ayudasen al estudio histológico a predecir el riesgo de una posible malignización.

En los noventa se generalizaron los programas de seguimiento y la caracterización de los pacientes con mayor riesgo degenerativo.

En la primera década de este siglo se desarrollan técnicas ablativas por vía endoscópica (mucosectomía endoscópica, disección submucosa, ablación por radiofrecuencia, crioterapia, etc.) para eliminar el tejido metaplásico pero no exentas de complicaciones por lo que se reservan para eliminar el tejido

con displasia de alto grado, cánceres intramucosos o infiltrando la submucosa superficial. Se desarrollan técnicas de imagen avanzada para dirigir con mayor precisión las biopsias o la toma de biopsias con dispositivos ingeribles evitando la endoscopia (cytoesponge). Se investigan nuevos biomarcadores de riesgo y se propone la quimiopprofilaxis con aspirina o antiinflamatorios no esteroideos así como extremar las recomendaciones higiénico-dietéticas de pérdida de peso, consumo de frutas y hortalizas, combatir el tabaquismo y el sedentarismo. También surgen corrientes más críticas sobre la pertinencia del seguimiento endoscópico reglado al crecer las evidencias de un riesgo degenerativo mucho menor del reportado en el pasado y aumenta el interés por conocer la historia natural de la enfermedad.

III.2 PRESENTACIÓN CLINICA DEL ESÓFAGO DE BARRETT:

A) EPIDEMIOLOGÍA

El esófago de Barrett es una condición adquirida pero sólo la mitad de los pacientes tienen síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico lo que dificulta el estudio de su prevalencia en la población general (20), así la principal publicación a este respecto incluyó a 3000 adultos sanos en Suecia detectando esófago de Barrett en el 1,6% sin encontrar diferencias significativas entre los ciudadanos con síntomas de reflujo y los que no (21). Otro estudio italiano con 1000 adultos sanos comunicó una prevalencia del 1,3%, nuevamente casi la mitad de los participantes no tenían síntomas de reflujo gastroesofágico (22).

Es pues, una entidad asintomática que se confirma tras el estudio de las biopsias realizadas en el transcurso de una endoscopia digestiva alta indicada por cualquier causa. Al ser el reflujo la causa del esófago de Barrett su incidencia es mayor cuando la endoscopia está motivada por síntomas de reflujo gastro-esofágico o sus posibles complicaciones (estenosis esofágica, hemorragia, etc). Así la prevalencia de esófago de Barrett sube del 1,6% en la población general al 10-15% de los pacientes que realizan una endoscopia por síntomas de reflujo gastro-esofágico (23, 24). Estas cifras se cuadriplican en pacientes con síntomas más severos o de más larga duración (25, 26). En este sentido, los pacientes con pluripatología tienen más probabilidades de precisar un estudio endoscópico y por ello de un diagnóstico casual de esófago de Barrett. Como paradigma de este concepto se propone al colectivo de pacientes con enfermedad cardiovascular con alta frecuencia de complicaciones digestivas por el uso de antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes, pero también otros colectivos como broncópatas y enfermos reumatológicos.

EL reflujo gastroesofágico es la principal causa del esófago de Barrett pero no sólo a través del reflujo ácido; el reflujo biliar como componente de aquél se le atribuye un importante papel tanto en la génesis del esófago de Barrett como en la malignización (27, 28, 29 y 30). Recientemente se implica a los nitratos de la dieta como a un tercer agente lesivo de la mucosa (31,32).

La metaplasia columnar del esófago distal es la adaptación necesaria del epitelio a las condiciones que le somete la enfermedad por reflujo y gracias a la cual el epitelio adquiere unas capacidades de defensa que no tenía secretando moco, bicarbonato, sobreexpresando genes reparadores y de defensa, etc. (33, 34). El modelo propuesto se basaría en que los factores agresores del epitelio causarían en una primera fase de inflamación la diferenciación de las células madre cardiales a metaplasia cardial que migrarían ampliando la extensión del cardias y en caso de perdurar dicho reflujo en el tiempo y en intensidad el epitelio cardial se transformaría a metaplasia intestinal que se extendería para reparar el epitelio dañado en el esófago distal (35).

El esófago de Barrett además de la enfermedad por reflujo gastroesofágico tiene como factores predisponentes el sexo masculino y la raza blanca. También la obesidad se asocia estrechamente con el esófago de Barrett, así los pacientes con índice de masa corporal mayor de 30 kg/m² tienen 4 veces más riesgo de presentar esófago de Barrett que los individuos con un índice menor de 25 kg/m² (36), aunque recientes estudios aprecian que la elevación del índice de masa corporal es en realidad un indicador indirecto y que el factor determinante es el aumento de la grasa a nivel abdominal como expresión de la infiltración grasa visceral (37, 38, 39). El consumo frecuente de frutas frescas tendría un papel protector como veremos más adelante.

La relación del esófago del Barrett con el tabaco no es tan clara como con el adenocarcinoma esofágico (40, 41, 42) aunque un reciente meta-análisis duplica el riesgo de esófago de Barrett para los fumadores con un efecto dosis dependiente (43).

Existe por último una susceptibilidad genética sustentada en estudios en gemelos donde el 30-40% de los hermanos tenían enfermedad por reflujo gastroesofágico (44, 45), existe además una agregación familiar por la que ante la existencia de síntomas de reflujo es cinco veces más frecuente presentar esófago de Barrett o adenocarcinoma si consta la existencia de antecedentes familiares de esófago de Barrett o adenocarcinoma esofágico (46).

B) MANEJO CLÍNICO

En el manejo de los pacientes con esófago de Barrett se recomienda el tratamiento farmacológico con inhibidores de la secreción ácida gástrica y el seguimiento endoscópico periódico para diagnosticar el adenocarcinoma en fases potencialmente curables. En diciembre de 2002 tuvo lugar la conferencia de consenso española (47) en base al Consenso Europeo (48), siendo las guías clínicas más seguidas en la actualidad las de la «American Gastroenterology Association» del 2011 (49), muy similares a las recomendaciones de la «American College of Gastroenterology» (50) o las más recientes de la Ame-

rican Society for Gastrointestinal Endoscopy» (51) del 2012. Las guías europeas más recientes son la inglesa del 2014 (52) y la francesa de 2007 (53).

El tratamiento antisecretor tenía un papel secundario pues no logra un retroceso en la longitud de la metaplasia (54) por lo que su utilidad estaba relegada a intentar regresar los cambios inflamatorios de la mucosa que podían impedir la correcta valoración del grado de displasia. Estudios más recientes otorgan a los inhibidores de la bomba de protones un mayor protagonismo al asignarle un efecto preventivo del cáncer, así, un estudio prospectivo que siguió a 540 pacientes con esófago de Barrett largo durante una media de 5,2 años demostró que el tratamiento continuado con inhibidores de la bomba de protones reducía un 75% el riesgo de desarrollar adenocarcinoma o displasia de alto grado respecto de los pacientes no tratados con estos fármacos, con independencia de edad y sexo (55). El 83% de los pacientes del estudio tomaba esta medicación y la incidencia de adenocarcinoma fue más alta de lo esperable con un 0,5%, si bien, un 14% de los casos tenían displasia de bajo grado a la entrada del estudio. Otro estudio de cohortes (56) examinó de forma retrospectiva los registros de farmacia para estimar el uso de los inhibidores de la bomba de protones en 344 individuos con Barrett sin displasia en la endoscopia inicial apreciando una reducción significativa en el riesgo de displasia de alto grado y de adenocarcinoma esofágico durante el seguimiento. Una limitación potencial del estudio, más allá del uso de los puntos finales no cancerosos, es el hecho de que más del 40% de la cohorte fue-

ron vistos inicialmente antes de la generalización del uso de los inhibidores de la bomba de protones (1982-1992).

El otro candidato para la quimioprevención del adenocarcinoma de esófago es la aspirina con estudios favorables en series poblacionales así como en los meta-análisis (57, 58, 59, 60). En Irlanda, un estudio basado en casos con esofagitis por reflujo, esófago de Barrett, adenocarcinoma esofágico y controles de la población observó que el uso de la aspirina y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos se asoció con una reducción significativa del riesgo de esófago de Barrett y del adenocarcinoma de esófago (61 y 62).

La cirugía antirreflujo raramente se acompaña de mejoría del esófago de Barrett y no previene de la aparición del adenocarcinoma (63, 64, 65, 66 y 67) a pesar de que a priori tendría ventajas relevantes como combatir el reflujo biliar además del reflujo ácido.

C) SEGUIMIENTO ENDOSCÓPICO

Los pacientes con esófago de Barrett son incluidos en programas de seguimiento endoscópico con el objetivo de reducir la mortalidad por cáncer esofágico a través de su diagnóstico en etapas iniciales con mayores posibilidades terapéuticas y mejor pronóstico.

Varios estudios retrospectivos han comparado las características clínicas de adenocarcinomas esofágicos que surgen en personas que han estado en un programa de vigilancia de esófago de Barrett a las personas con adenocarcinomas esofágicos recién diagnosticados que no habían estado bajo vigilancia endoscópica (68, 69, 70, 71, 72, 73, 74). De los resultados puede concluirse que diagnostican tumores en fases más precoces y con mejoría en la supervivencia aunque la mayoría de estos estudios tenían importantes limitaciones para extrapolar los resultados al estar basados en muestras pequeñas, con breves intervalos de seguimiento y ausencia de controles. Por otra parte la efectividad del seguimiento endoscópico es controvertida aunque algunos autores comunican unos resultados comparables a los de otros programas de diagnóstico precoz ampliamente aceptados como la realización de mamografías en el cáncer de mama (75).

Los resultados de los análisis de coste efectividad con modelos matemáticos dependen en gran medida de las estimaciones previas de riesgo (76, 77) , así con un riesgo de cáncer del 0,5% pacientes-año, ajustando por calidad de vida, por año de vida ganado y proponiendo un seguimiento cada 5 años el seguimiento endoscópico tendría un coste comparable a otros programas de «screening» de cánceres o el programa de trasplante cardiaco; pero si la incidencia es menor del 0,2% el seguimiento se desaconseja pues los beneficios aportados por el número de cánceres precozmente diagnosticados no compensan la posible iatrogenia.

Para mejorar la rentabilidad de las actuaciones son necesarias herramientas que nos permitan seleccionar a pacientes con mayor riesgo degenerativo. Como veremos la principal herramienta es la aparición de displasia, así «Inadomi» (78) concluye que en ausencia de displasia el seguimiento es demasiado caro incluso distanciando los controles cada 5 años.

Los pacientes con edad avanzada o mal pronóstico a corto-medio plazo por comorbilidad importante o inoperabilidad franca deben ser excluidos pues el descubrimiento de un cáncer inicial no tendría consecuencias terapéuticas y la adherencia al programa de seguimiento es mínima. En un estudio escocés, «Macdonald et al» (79) de 409 pacientes con esófago de Barrett sólo el 35% fueron susceptibles de seguimiento endoscópico. A 5 pacientes se les diagnosticó un adenocarcinoma esofágico pero sólo a uno de ellos gracias al programa y como colofón a los malos resultados, este paciente murió de una complicación posquirúrgica.

Continuando con el seguimiento endoscópico, no existe evidencia que abale la elección de la periodicidad de las revisiones siendo arbitrarios los intervalos señalados en las distintas guías clínicas. Se propone la endoscopia cada 3-5 años a los pacientes sin displasia conforme a las recomendaciones vigentes. En caso de displasia leve la periodicidad será semestral o anual con toma de biopsias cada centímetro del tejido metaplásico bajo intenso tratamiento antisecretor y debe ser considerada la ablación endoscópica. Si se

descubre displasia de alto grado la ablación del tejido metaplásico (endoscópica o quirúrgica) es la primera opción tras confirmar el diagnóstico y como alternativa se propone el seguimiento endoscópico trimestral. El diagnóstico de displasia debe ser corroborado por un segundo patólogo experto en esta patología.

III.3 ADENOCARCINOMA ESOFÁGICO Y ESÓFAGO DE BARRETT:

La única trascendencia del esófago de Barrett es el potencial riesgo degenerativo a un adenocarcinoma esofágico por lo que los aspectos diagnósticos están dirigidos a seleccionar pacientes con mayor riesgo degenerativo para prevenir o diagnosticar cánceres en estadios precoces.

A) EPIDEMIOLOGÍA

Como mencionamos en la introducción la prevalencia de adenocarcinoma esofágico se ha disparado en los últimos años en los países occidentales (EEUU, Australia y Europa Occidental) (80, 81, 82) y está apareciendo en países asiáticos donde era infrecuente (83, 84, 85).

Un estudio multicéntrico estadounidense (86) reveló que los cuatro factores de riesgo principales para el adenocarcinoma esofágico estaban presen-

tes en el 79% de los casos y de forma individual en estos porcentajes: síntomas de reflujo (41%), obesidad (40%), hábito tabáquico (30%) y dieta baja en vegetales (15%).

El principal factor de riesgo es la enfermedad por reflujo gastroesofágico siendo hasta cuatro veces más frecuente entre los pacientes con síntomas más severos, sin embargo, casi la mitad de los pacientes con adenocarcinoma no refieren síntomas previos de enfermedad por reflujo y asumimos que la inmensa mayoría de los cánceres provienen o conviven con el esófago de Barrett. El diagnóstico previo de esófago de Barrett multiplica el riesgo de cáncer en 11 veces (87), pero la inmensa mayoría de los pacientes con metaplasia columnar esofágica no están diagnosticados, así en un estudio con revisión sistemática de la literatura constaba el antecedente de esófago de Barrett en menos del 5% de los cánceres sobre un total de 1500 pacientes con adenocarcinoma de esófago (88).

El segundo factor de riesgo es la obesidad, así dos meta-análisis asignan un riesgo de 2,8 veces para los pacientes con obesidad y de 1,5-1,8 para los pacientes con sobrepeso (89, 90, 91). El tercer factor de riesgo principal es el tabaco que duplica el riesgo al fumador (92, 93, 94, 95, 96). La alimentación pobre en frutas y hortalizas es el cuarto factor de riesgo (97, 98).

El sexo masculino y la raza blanca también se asocian a mayor riesgo degenerativo (99) y también existe componente hereditario por lo que la exis-

tencia de un familiar afecto también incrementa el riesgo de cáncer como expusimos con anterioridad (46).

B) LA PARADOJA DEL ESÓFAGO DE BARRETT

Un aspecto crucial es que la inmensa mayoría de los pacientes con esófago de Barrett nunca sabrán que portan esta lesión (100) como consecuencia de que la mitad de los portadores de esófago de Barrett no tienen síntomas y por ello no son estudiados. El 40% de sujetos con adenocarcinoma esofágico no tienen síntomas de reflujo ácido, que es un comportamiento clínico muy similar al del esófago de Barrett y estrecharía el vínculo entre ambas entidades. Otra causa de este infradiagnóstico está en que solo un 10% de los pacientes con síntomas por reflujo consulta con su médico y de los que sí lo hacen se restringe el acceso a la endoscopia digestiva a los mayores de 50 años o ante la presencia de síntomas de alarma a cualquier edad (sangrado, disfagia, pérdida de peso, etc.) (101, 102). Así el 95% de los adenocarcinomas esofágicos aparecen en pacientes sin el diagnóstico previo de esófago de Barrett (103, 104, 105) y el 80% ni si quiera tiene el diagnóstico previo de enfermedad por reflujo (106). Como la gran mayoría de los pacientes con adenocarcinoma desarrollan éste sobre un esófago de Barrett la extrapolación indicaría que sólo seguimos al 5% de la población con esófago de Barrett de la que sólo el 5% desarrollan cáncer a largo plazo.

Estos datos conforman la paradoja del manejo clínico de esófago de Barrett descrita por Reid (8) por la que los pacientes diagnosticados de esófago de Barrett son una inmensa minoría que consume la mayoría de los recursos aunque tiene muy bajo riesgo de adenocarcinoma y baja mortalidad por este cáncer, muriendo el 95% de los pacientes por otras enfermedades no relacionadas mientras la mayoría de los pacientes con esófago de Barrett no están diagnosticados, en ellos aparecerán el 95% de los adenocarcinomas y serán diagnosticados en estadios tardíos con alta mortalidad por cáncer.

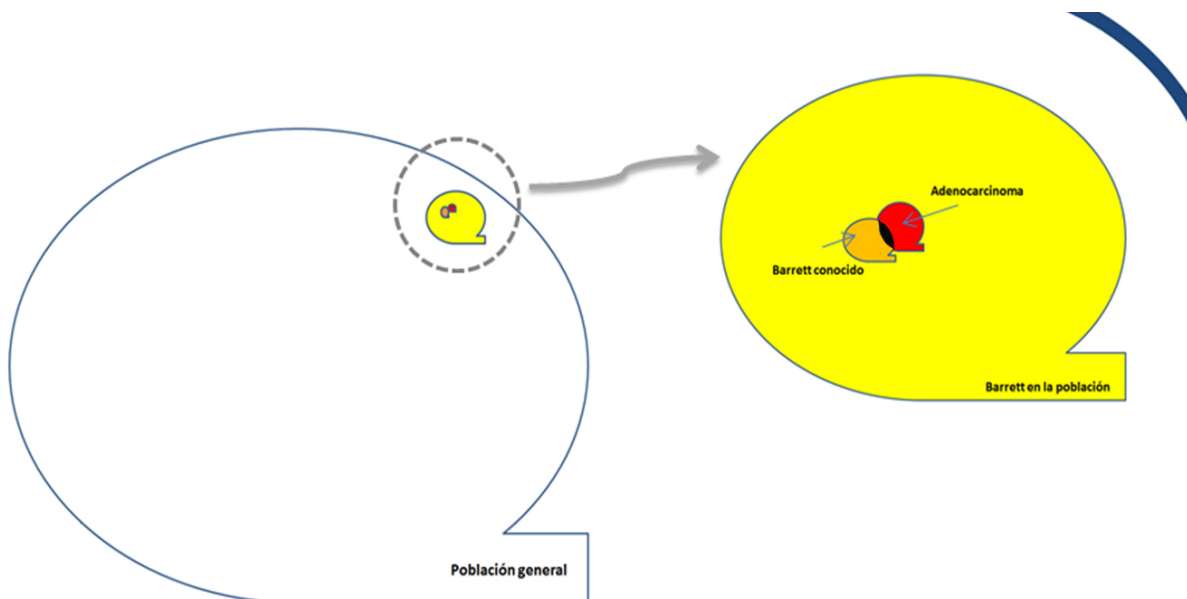


Figura 2: La paradoja del esófago de Barrett: los recursos se centran sobre sólo la parte de pacientes con enfermedad conocida, la mayoría de los cuales no desarrollará adenocarcinoma que aparece principalmente sobre el resto de pacientes con esófago de Barrett no diagnosticado.

Con estos datos la magnitud del problema sería que por cada 20000 ciudadanos hay 400 casos de esófago de Barrett de los que sólo están diagnosticados 20 casos y uno de ellos desarrollará un cáncer mientras 19 cánceres aparecerán entre el resto pacientes con esófago de Barrett no diagnosticado. Así los escenarios a abordar son dos: uno de salud pública para diagnosticar los casos de esófago de Barrett oculto y así reducir la mortalidad por adenocarcinoma y por otro prestar asistencia a los casos con esófago de Barrett ya establecido. En la actualidad y asumiendo esta paradoja el manejo clínico se relega al afortunado grupo de pacientes con esófago de Barrett conocido lo que hace improbable reducir la mortalidad por adenocarcinoma.

Para diagnosticar todos los casos con esófago de Barrett la población diana es toda la población adulta siendo inabarcable y no asumible la realización de estudios endoscópicos repetidos a la población general, ni siquiera existe evidencia de que la limitación de la población diana a los pacientes con enfermedad por reflujo mejore la diagnóstico de adenocarcinoma, recordemos que la mitad de los cánceres no tenían síntomas de reflujo. Un cribado poblacional sólo sería viable con técnicas no endoscópicas o la detección de metaplasia intestinal a través de citología sin endoscopia realizada a ciertos pacientes seleccionados a través de ciertos biomarcadores (107)

En los pacientes con esófago de Barrett el riesgo de desarrollar cáncer es mayor entre aquellos con segmentos metaplásicos más largos, para los pa-

cientes con metaplasia de tipo intestinal y los pacientes con algún grado de displasia en la biopsia por lo que estas son las etiquetas necesarias para concretar el diagnóstico: el tipo de metaplasia, la extensión de la metaplasia y el grado de displasia (108).

C) TIPOS METAPLÁSICOS DEL ESÓFAGO DE BARRETT

El epitelio metaplásico debe ser columnar pero clásicamente se reconocen las variedades cardial, fúndica e intestinal. En un estudio prospectivo reciente sobre 1.058 pacientes con enfermedad de reflujo gastroesofágico diseñado para evaluar la prevalencia de la metaplasia columnar en pacientes con reflujo se apreció ésta en el 23,3% de los casos y era del tipo intestinal en el 14,1% de los pacientes con reflujo (109). La metaplasia intestinal es pues la que con mayor frecuencia aparece, la de más fácil diagnóstico, y la asociada a mayor riesgo de degeneración por lo que muchos autores y estudios consideran su presencia condición necesaria y suficiente para el diagnóstico de esófago de Barrett.

La metaplasia intestinal se caracteriza por un epitelio cilíndrico superficial con gran cantidad de células caliciformes y disposición en criptas que indican «intestinalización» del epitelio. Estas células caliciformes suelen diseminarse entre células cilíndricas altas simulando epitelio gástrico, pero además,

esta mucosa se altera desde el punto de vista arquitectónico para formar estructuras vellosas y criptas. Ambas características definen a la metaplasia intestinal, especializada o distintiva

En un mismo individuo pueden convivir varios tipos de metaplasia ocupando diferentes zonas geográficas (Figura 2), así la posibilidad de hallar células caliciformes es proporcional al número de biopsias y la longitud de la metaplasia que son unas de las razones por las cuales la ausencia de metaplasia intestinal no excluye completamente el riesgo degenerativo (110.) pues pueden quedar relegadas zonas metaplásicas no biopsiadas con metaplasia intestinal. Por otra parte células no caliciformes del epitelio han sido implicadas en la malignización del esófago de Barrett a través de la expresión de las proteínas sacarosa-isomaltasa y dipeptidil peptidasa IV (111)

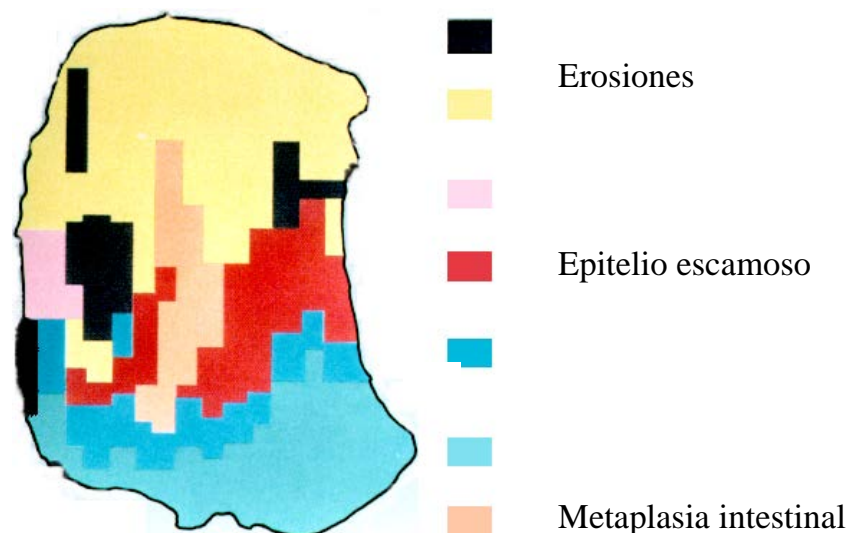


Figura 2: pieza de esofagectomía con el mapa de los distintos tipos epiteliales encontrados

D) LONGITUD DE LA METAPLASIA COLUMNAR

Según la longitud del tejido metaplásico en el esófago distal podemos distinguir entre esófago de Barrett largo (más de 3 cm. de extensión desde la unión esófago-gástrica) y esófago de Barrett corto. Esta simple distinción geográfica es muy compleja en la práctica por la imprecisión, variabilidad y subjetividad al interpretar referencias endoscópicas como el cardias, el esófago distal, la unión gastro-esofágica, el esfínter esofágico inferior, etc. Salvo la unión escamo-columnar, conocida como línea Z, que es fácilmente reconocible, la identificación endoscópica del resto de referencias es imprecisa, especialmente cuando la exploración no se realiza con insuflación ligera. La estandarización de los Criterios de Praga en 2004 reduce la variabilidad intra e interobservador (112). La cirugía antirreflujo modifica todas las referencias anatómicas lo que se recoge en los protocolos de toma de biopsias que pasan a incluir la zona cardial en el muestreo.

La extensión del tejido metaplásico influye en un mayor riesgo de degeneración, así enfermos con segmentos largos tienen unas 10 veces más riesgo de desarrollar un adenocarcinoma que los pacientes con fragmentos cortos (12) lo que añade un factor de confusión en los estudios que no distinguen esta condición al incluir pacientes con distinto riesgo degenerativo. Un reciente estudio calcula que el riesgo de adenocarcinoma o displasia de alto grado se incrementa en un 28% por cada centímetro de extensión de la metaplasia (113).

De forma no infrecuente la metaplasia intestinal se limita a la mucosa del cardias distal a la línea Z a diferencia de lo que acontece en el esófago de Barrett corto (114). El significado de la aparición de metaplasia intestinal en el cardias gástrico es incierto al presentar ciertas diferencias con el esófago de Barrett. Así, aparece sobre pacientes más viejos y no existe un claro predominio en los varones a diferencia de los Barrett corto y largo (115); tampoco se le ha podido relacionar con el reflujo gastroesofágico, pero sí, con la infección por *Helicobacter pylori* y con la gastritis crónica (116) en especial cuando la metaplasia predominante es la cardial o de la unión. Por otro lado el estudio ProGERD (117) confirmó la frecuente extensión de la metaplasia intestinal cardial al esófago; el 20% de los pacientes con reflujo que sólo tenían metaplasia a nivel cardial desarrollaron esófago de Barrett en los años posteriores lo que apoyaría la opinión de muchos autores que los consideran una misma entidad (118, 119, 120 y 121). El adenocarcinoma de la unión gastroesofágica está aumentado en igual medida que el adenocarcinoma esofágico lo que apoyaría este concepto aunque no se propone seguimiento endoscópico ni ninguna medida especial para esta emergente entidad pues su riesgo degenerativo es menor del observado en el esófago de Barrett (122). La infección por *Helicobacter pylori* tendría un efecto protector evitando la metaplasia del epitelio cardial, lo que estaría apoyado por la relación inversa entre el adenocarcinoma esofágico y la infección por este bacilo (123 y 124).

E) DISPLASIA EPITELIAL EN EL ESÓFAGO DE BARRETT

La principal herramienta para seleccionar los casos de esófago de Barrett con mayor riesgo degenerativo es la determinación de la existencia y grado de displasia en las muestras tisulares obtenidas durante la endoscopia.

En el epitelio cilíndrico aparecen una serie de cambios morfológicos graduales que orientan hacia una cierta inestabilidad celular y que puede degenerar en un adenocarcinoma. Las displasias en los epitelios cilíndricos se caracterizan por núcleos redondos o alargados, aumentados de tamaño y que tienden a estratificarse a lo largo del grosor del epitelio. El número de mitosis va aumentando al igual que la hiper cromasia y el pleomorfismo; el contenido en moco y las células caliciformes van disminuyendo; las alteraciones en la arquitectura se exageran con vellosidades largas, delgadas y con mayor complejidad.

Los grados de displasia son variables según la clasificación utilizada; unos autores la dividen en leve, moderada y severa pero se ha consolidado el uso de displasia de bajo, indefinido y alto grado (125).

La displasia es un marcador imperfecto de riesgo degenerativo como consecuencia de las altas probabilidades de error de muestra, la dificultad de interpretación por el patólogo y el desconocimiento de su historia natural.

El error de muestra se produce al no tomar la biopsia aleatoria en la zona displásica, generalmente no perceptible para el endoscopista por lo que es de capital importancia la toma de biopsias siguiendo un riguroso protocolo (126, 127 y 128) que pone a prueba la disciplina y las capacidades organizativas de la unidad de endoscopias.

En la actualidad existen técnicas endoscópicas avanzadas para identificar el tejido displásico permitiendo biopsias más selectivas a costa de una mayor complejidad (en tiempo consumido y gasto económico). Las más generalizadas son la cromoendoscopia virtual o digital con la magnificación de imagen, el «narrow-band imaging» (129, 130), la imagen trimodal (131), la tomografía de coherencia óptica, la endomicroscopía confocal laser (132) y la cromoendoscopia utilizando colorantes vitales (ácido acético, azul de metileno, lugol, azul de toluidina, etc), pero también la tomografía de coherencia óptica y la ultrasonografía endoscópica (133). Un reciente meta-análisis sobre 843 pacientes con esófago de Barrett encontró que tanto la cromoendoscopia virtual como la cromoendoscópica con colorantes vitales aportaban un beneficio diagnóstico del 34% para detectar displasia o cáncer (134).

Las probabilidades de evaluación correcta de la muestra por el patólogo no experto tampoco parecen muchas a tenor de lo expuesto en múltiples estudios lo que añade más incertidumbre y dificulta el manejo diario de los casos más conflictivos. Series amplias comunicaban una prevalencia de displa-

sia de bajo grado en el 70% de los casos con esófago de Barrett pero recientes revisiones con criterios estrictos bajan este porcentaje al 47% (135). También son decepcionantes los hallazgos de otro estudio (136) donde sólo el 30% de los patólogos no especializados identificaron acertadamente muestras con displasia de alto grado. El porcentaje de acierto subió a un 35% en las preparaciones con displasia de bajo grado y los casos sin displasia. Por ello se recomienda encarecidamente que las muestras conflictivas sean valoradas por un patólogo experto y preferiblemente por dos antes de tomar decisiones no conservadoras, lo cual es una dificultad más en el manejo clínico de estos pacientes. Otra alternativa o complemento a la evaluación de la displasia son los biomarcadores de malignidad celular en las muestras obtenidas, los más estudiados son p53 (137), Ki67, citometría de flujo (138), metilación de genes supresores (139). Los resultados son variables pues siguen seleccionando sujetos con un bajo riesgo de malignización por lo que la implantación de estos marcadores en la práctica clínica es improbable.

Desconocemos gran parte de la historia natural de la displasia lo que implica que no podemos relajarnos ante el hallazgo de una displasia de bajo grado y que debemos replantearnos medidas mutilantes ante todo paciente con displasia de alto grado pues puede remitir o ser un error de muestra. Un estudio de cohortes sugirió que el período de transformación del esófago de Barrett a cáncer invasivo sería de más de 30 años (140). La secuencia metaplasia-displasia-adenocarcinoma está ampliamente aceptada pero infrecuen-

temente demostrada, de tal modo que aunque la displasia de alto grado y el adenocarcinoma parecen ser distintas fases del mismo proceso guardan un comportamiento diferenciado, lo cual, no es un aspecto baladí pues con la generalización de las técnicas ablativas se desplaza el protagonismo hacia la displasia de alto grado como objetivo de los programas de seguimiento y es la vara de medir la eficacia de las técnicas ablativas, a pesar de que ningún grado de displasia ni siquiera la de alto grado ha sido validado como marcador indirecto de adenocarcinoma esofágico.

Con cierto sarcasmo, esta nueva orientación hacia la displasia de alto grado va a conseguir rentabilizar toda la esfera del esófago de Barrett tanto de recomendaciones de manejo clínico como de investigación, objetivo que había fracasado poniendo el foco en el propio adenocarcinoma esofágico como consecuencia del bajo riesgo degenerativo y de la historia natural de la enfermedad. Es improbable que la nueva orientación se traduzca en una reducción de la mortalidad por adenocarcinoma esofágico en la población general y en los pacientes con el diagnóstico de esófago de Barrett.

La evolución de la displasia de alto grado a cáncer es de sólo el 10-59% en los siguientes 5 años (141, 142 y 143), y en hasta un 27% de los casos puede regresar. Sobre una serie de 100 sujetos con displasia de alto grado (144) se observó un riesgo del 14% de desarrollar adenocarcinoma en los 3 primeros años de seguimiento si la displasia era focal y del 56% cuando era

multifocal (displasia de alto grado afectando a más de 5 criptas o en múltiples biopsias). La posible remisión espontánea de la displasia de alto grado en un 27% de los casos y que sólo el 10-30% degenerará a cáncer en los siguientes 5 años (145 y 146) justificó el seguimiento endoscópico intensivo como una opción terapéutica, relegada en la actualidad a pacientes muy concretos tras la generalización de las técnicas ablativas por vía endoscópica.

La aparición de displasia de alto grado es el punto a partir del cual por consenso se consideran indicados tratamientos intervencionistas para reseca la mucosa metaplásica y por ello es un objetivo final en la mayoría de los recientes estudios de seguimiento.

F) MANEJO DE CLÍNICO DE LA DISPLASIA DE ALTO GRADO Y DEL ADENOCARCINOMA

Hasta hace pocos años en caso de aparecer el cáncer la única posibilidad terapéutica era la esofagectomía quirúrgica con una mortalidad del 3-5% en centros de referencia y una elevada morbilidad a largo plazo. La posibilidad de extensión linfática en carcinomas intramucosos (T1a) es menor del 1% (147) y el riesgo de carcinoma subyacente cuando se identifica una displasia de alto grado es menor del 12% (148) por lo que la esofagectomía se reserva para casos más avanzados. La comorbilidad inherente al colectivo también limita la cirugía en un alto porcentaje de tumores lo que aumenta los candida-

tos a las técnicas ablativas endoscópicas o a la radioterapia. En los pacientes con displasia de alto grado es preferible la ablación endoscópica o la resección quirúrgica a la opción del seguimiento endoscópico intensivo (149).

La elección terapéutica entre cirugía o tratamiento endoscópico para el carcinoma intramucoso o la displasia de alto grado se basa en la edad del paciente, sus comorbilidades, extensión de la lesión, experiencia del centro y preferencias del paciente. Todas las opciones terapéuticas incluyen seguimiento endoscópico intensivo posterior para vigilar posibles recurrencias o complicaciones (150).

Dentro de las técnicas ablativas los mejores resultados se consiguen con la combinación de resección endoscópica de la zona displásica (151, 152) y ablación por radiofrecuencia con el objetivo de resecar todo el tejido metaplásico además de la zona displásica o tumoral ante la alta frecuencia de lesiones metacrónicas (153, 154, 155). Las complicaciones graves aparecen hasta en un 10% de pacientes para cada técnica por lo que si se aplican dos terapias distintas se suman los porcentajes de complicaciones graves como la hemorragia digestiva severa, estenosis y perforaciones y los síntomas menores aparecen en el 90% de los pacientes (156). La ablación con argón plasma ha caído en desuso al reaparecer el esófago de Barrett en 2/3 de los pacientes tratados (157), por el contrario está suscitando interés la utilización de la crioterapia como técnica ablativa aunque los resultados preliminares no

muestran su superioridad sobre la radiofrecuencia o la resección mucosa (158, 159).

El desarrollo y buenos resultados de tratamientos ablativos endoscópicos del tejido tumoral o displásico ponen en cuestión la exclusión del cribaje endoscópico a pacientes con esófago de Barrett sin displasia o displasia de bajo grado por razones de inoperabilidad quirúrgica, e incluso se propone el tratamiento ablativo electivo y definitivo como una opción de manejo de esófago de Barrett sin displasia (160) alternativa al seguimiento endoscópico periódico. Así la guía clínica de la «American Society for Gastrointestinal Endoscopy» ya propone la ablación del esófago de Barrett en caso de apreciar displasia de bajo grado durante el seguimiento.

III.4 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Los pacientes con esófago de Barrett, son incluidos en programas de seguimiento endoscópico periódico con el objetivo de reducir la mortalidad por cáncer esofágico a través de su diagnóstico en fase precoces, por otra parte el desarrollo de las técnicas de ablación endoscópica ofrece la posibilidad de resecar el esófago de Barrett en etapas cada vez más precoces a riesgo de complicaciones y sus resultados aún son inciertos a largo plazo.

El riesgo degenerativo viene condicionado por múltiples factores y cada factor tiene distinta potencia para generar el cáncer lo que explica la disparidad de resultados en la Literatura al incluir series con riesgo dispar. Por ello es **necesario seleccionar a una población con un riesgo estándar** en base a las características de los principales factores de riesgo: la existencia de metaplasia intestinal, longitud del tejido metaplásico y presencia de displasia. **La magnitud real del riesgo degenerativo** de estos pacientes se desconoce y es de capital importancia para poder evaluar la pertinencia de los programas de seguimiento o de la ablación endoscópica del tejido metaplásico.

Para mejorar la rentabilidad de las actuaciones son necesarias herramientas que nos permitan seleccionar a pacientes con mayor riesgo degenerativo dentro de esta población estándar. **La incidencia de displasia de bajo grado** en pacientes sin displasia y sus consecuencias a largo plazo son desconocidas, al igual que el posible efecto protector de la cirugía antirreflujo.

El cáncer esofágico sólo justifica el 5% de las muertes de los pacientes con esófago de Barrett por lo que es relevante estudiar cuáles son **las causas de muerte** de los pacientes con esófago de Barrett sin displasia. Los pacientes con esófago de Barrett tienen más posibilidades de padecer otros cánceres más frecuentes que el adenocarcinoma esofágico como el cáncer de

pulmón o de mama (20 veces más frecuentes), o el cáncer de colon que es 14 veces más frecuente y con un programa de cribado de probada eficacia, a pesar de lo cual, no está generalizada su inclusión en la cartera de servicios de la Sanidad Pública. Por ello nos interesa conocer **la aparición y relevancia de otros tumores no esofágicos** en nuestros pacientes con esófago de Barrett sin displasia.

El conocimiento de la historia natural de los pacientes con esófago de Barrett sin displasia aportará la información necesaria para evaluar la adecuación de las distintas opciones de manejo de esta entidad.

Capítulo IV

Objetivos

IV OBJETIVOS

- Conocer la incidencia de adenocarcinoma esofágico y displasia de alto grado en los pacientes con esófago de Barrett largo con metaplasia intestinal en ausencia de displasia.
- Estudiar la incidencia y efecto de la aparición de displasia de bajo grado durante el seguimiento en los paciente con esófago de Barrett largo con metaplasia intestinal.
- Estudiar las causas de mortalidad de los sujetos con esófago de Barrett sin displasia y su comparación con la población general.
- Analizar la incidencia y mortalidad por cáncer no esofágico en los pacientes con esófago de Barrett sin displasia.

Capítulo V

Pacientes y métodos

V PACIENTES Y MÉTODOS:

V.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Para alcanzar los objetivos propuestos se diseñó un estudio de cohortes constituida por los pacientes diagnosticados con esófago de Barrett en la Unidad de Endoscopias del Servicio de Digestivo del Hospital Universitario Central de Asturias durante los años 1992 a 1997. Al ser un estudio limitado a un solo centro y con una cohorte cerrada se estimó necesario un seguimiento prolongado, determinándose el fin del estudio el 28 de febrero de 2014.

Ante la baja frecuencia de casos incidentes y la reducción del riesgo degenerativo observado durante el seguimiento, sobre las estimaciones iniciales, se decidió ajustar el tamaño de la muestra al número de casos incluidos durante los 5 años en que se extendió el periodo de inclusión y para minimizar el posible impacto, se presentan los resultados con un intervalo de confianza al 95%.

El seguimiento de cada paciente se extendió desde la fecha de la endoscopia índice de entrada en el estudio hasta que ocurriese lo primero de los siguientes puntos finales: diagnóstico de adenocarcinoma esofágico, displasia de alto grado, muerte, o final del estudio el 28 de febrero de 2014.

Los pacientes no fueron seleccionados en virtud de su expectativa vital o adherencia al seguimiento endoscópico para evitar un sesgo de selección o la autoselección de pacientes con mayor expectativa vital. Pero sí excluimos del análisis los pacientes que no alcanzaron un seguimiento de al menos un año (exitus, pérdida, etc.) o que desarrollaron un «objetivo primario» en dicho primer año de seguimiento al asumir que la lesión estaba presente en la endoscopia de entrada al estudio pero había pasado desapercibida en las biopsias aleatorias realizadas.

Conforme al protocolo de la unidad los pacientes con displasia de alto grado eran tratados con cirugía o ablación endoscópica por lo que ante este diagnóstico el paciente finalizaba el estudio al asumir que dicha terapia modificaría el riesgo de adenocarcinoma.

La realización del estudio fue aprobada el Comité Ético de Ensayos Clínicos del Principado de Asturias.

V.2 PACIENTES

A) CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron de forma consecutiva todos los pacientes que acudieron a la Unidad de Endoscopias del centro entre los años 1992 y 1997 con diagnóstico de esófago de Barrett confirmado por la existencia de una metaplasia intestinal que se extendía 3 o más centímetros en el esófago y en ausencia de

displasia. La extensión se definió como la distancia entre el inicio de los pliegues gástricos y el borde proximal del epitelio metaplásico en el esófago.

B) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Para evitar un sesgo de clasificación quedaron descartados los subgrupos de esófago de Barrett que pueden tener un riesgo distinto de esta población estándar,

- Los pacientes con extensión de la metaplasia menor de 3 cm (Barrett corto)
- Los que presentaban algún grado de displasia en la endoscopia de entrada al estudio o las endoscopias previas
- Los que carecían de una biopsia esofágica con metaplasia intestinal.
- Aquellos que desarrollaron un objetivo primario en el primer año de seguimiento
- Los pacientes que no alcanzaron el año de seguimiento.
- Antecedente de ablación endoscópica o cirugía esofágica (salvo cirugía antirreflujo)

V.3 MÉTODOS

A) RECOGIDA DE DATOS

Los pacientes fueron seguidos de forma prospectiva registrando en una base datos el número de endoscopias a las que se sometían, la aparición de displasia o cáncer, el desarrollo de otros tumores no esofágicos, la causa y fecha de exitus. Cada caso fue reevaluado con periodicidad anual para actualizar los datos a través de la actividad clínica y administrativas en las aplicaciones informáticas corporativas y revisión de historias clínicas. De forma puntual se estableció contacto telefónico con algún paciente para recabar información o reorientación clínica.

El seguimiento endoscópico se realizó conforme al protocolo de la unidad con la periodicidad indicada por las guías clínicas vigentes en cada momento y que fueron cambiando ligeramente a lo largo de los años de duración del estudio. Ningún paciente había sido sometido a ablación endoscópica del epitelio metaplásico, pero algunos tenían el antecedente de cirugía antirreflujo. La recogida del antecedente de cirugía antirreflujo fue incluido con posterioridad al inicio del estudio al presentar este antecedente algún caso que desarrolló un objetivo primario.

Las muestras histológicas con displasia de alto grado fueron revisadas por patólogos expertos y se exigió la repetición del hallazgo en dos endoscopias para establecer el diagnóstico.

Se recogió la aparición de tumores en otros órganos y sistemas conforme a los datos de la historia clínica para analizar la prevalencia de los mismos en la serie pero no se recogieron ni factores de riesgo, estadio tumoral, tratamientos, pronósticos o fecha de aparición.

La mortalidad de la cohorte se comparó con la de la población general en Asturias, tanto global como por las siguientes grandes patologías: muerte por cáncer no esofágico, cardiovascular, neurovascular, infeccioso y digestivo. Realizando las agrupaciones conforme a los diagnósticos codificados por el Código Internacional de Enfermedades «CIE 9» del siguiente modo:

- Causa cardiovascular: Código Cie-9 07, Cie-10 09(100-199), excluidos Cie-9 07 (430-438), Cie-10 09(160-169).
- Causa neurovascular: Código Cie-9 07(430-438), Cie-10 09(160-169). No incluidas otras enfermedades neurológicas
- Causa digestivo: Código Cie-9 09, Cie-10 11 (K00-K93).
- Causa Infecciosa: Código Cie-9 01, Cie-10 01(A00-B99).
- Cáncer: Código Cie-9 02, Cie-10 02(C00-D48).

Para analizar la mortalidad por causas específicas, consideramos censuras todas las muertes por otras causas para su comparación con la tasas de mortalidad poblacional por causa de muerte. Las comparaciones de mortalidad se realizaron a los 5, 10 y 15 años de seguimiento.

B) VARIABLES ANALIZADAS

VARIABLES DEPENDIENTES, DESENLACES, U OBJETIVOS PRIMARIOS:

- Adenocarcinoma de esófago
- Displasia de alto grado
- Adenocarcinoma o displasia de alto grado
- Exitus

VARIABLES INDEPENDIENTES:

- Desarrollo de displasia de bajo grado: presencia de este diagnóstico histológico en alguna endoscopia durante el seguimiento.
- Antecedente de cirugía antirreflujo
- Causa de muerte: muerte por cáncer, cardiovascular, neurovascular, infecciosa, digestiva u otros.
- Edad: a la entrada al estudio
- Sexo
- Longitud de la metaplasia: distancia en centímetros entre el inicio de los pliegues gástricos y borde proximal de la metaplasia columnar en el esófago
- Fecha entrada en estudio: fecha de primera endoscopia, entre 1992 y 1997
- Fecha ultima endoscopia: durante el periodo de seguimiento.
- Fecha final de seguimiento: por desarrollo de adenocarcinoma de esófago, displasia de alto grado, pérdida de seguimiento, fecha final del estudio (28 de febrero de 2014) o fecha censura
- Seguimiento endoscópico: años entre endoscopia de entrada en estudio y última endoscopia.
- Seguimiento clínico: años entre endoscopia de entrada en estudio y fecha final de seguimiento por exitus, diagnóstico de displasia de alto grado o adenocarcinoma esofágico o fecha final del estudio
- Número de endoscopias: desde fecha de entrada.

V.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Los datos descriptivos son presentados como valores medios y medianas, desviación típica y comparados con la T de «student» para muestras independientes. Las variables categóricas se representan mediante frecuencias absolutas y relativas y comparadas con el χ^2 . Se consideraron significativos

valores de «P» menor de 0,05. Este análisis estadístico fue realizado con el paquete estadístico SPSS 15 (SPSS Inc, Chicago, OL).

Aportamos las tasas de incidencia de los tres «objetivos primarios» - adenocarcinoma de esófago, displasia de alto grado y la presencia de uno de los dos anteriores- en tanto por ciento por persona-año de seguimiento con el intervalo de confianza al 95%.

Analizamos la supervivencia de la serie con el estimador de Kaplan-Meier y la regresión de Cox para calcular el impacto en el tiempo de la aparición de displasia de bajo grado o el antecedente de cirugía antirreflujo sobre la aparición de adenocarcinoma y displasia de alto grado. Aportamos los «Hazard ratio» (HR) con intervalos de confianza al 95%.

La mortalidad de la cohorte se comparó con la de la población general en Asturias obteniendo la mortalidad relativa siguiendo el método de Hakulinen (161), empleando la aplicación informática «R», con el estadístico «re Surv» (162). Las tablas con las tasas de mortalidad de la población general entre 1992-2012 fueron aportadas por la Unidad de Estadística de la Consejería de Sanidad del Principado de Asturias, ajustadas por edad y sexo y actualizadas con la distribución de población del Padrón Municipal.

Para la redacción de manuscrito se siguieron las recomendaciones «STROBE» para la comunicación de estudios observacionales (163)

Capítulo VI

Resultados

VI RESULTADOS:

VI.1 DESCRIPCIÓN DE LA SERIE

A) SELECCIÓN DE CASOS

Entre enero de 1991 y diciembre de 1997, en la Unidad de Endoscopias del Servicio de Digestivo del Hospital Universitario Central de Asturias se diagnosticó a 141 pacientes de esófago de Barrett con metaplasia intestinal que se extendía al menos en 3 centímetros por el esófago y ausencia de displasia.

Se descartaron 12 pacientes (8,5%) por seguimiento menor de un año (Tabla I). De estos 12 casos, 9 eran hombres y 3 mujeres, conforme a la distribución esperada. Las causas del seguimiento insuficiente fueron: 6 exitus antes del primer año de seguimiento por causa ajena a patología esofágica, 2 adenocarcinomas esofágicos antes del primer año de seguimiento y 4 pacientes fueron perdidos durante el primer año de seguimiento (2,8%) (Figura 3: Flujograma de pacientes).

Por consiguiente, la población final del estudio la constituyen 129 casos, 94 varones y 35 mujeres. Se censuró un caso de una mujer a los seis años de seguimiento pues precisó una esofagectomía parcial indicada para tratar una estenosis esofágica de origen péptico que no respondió al trata-

miento endoscópico. A fecha final del estudio no había presentado ningún objetivo primario pero sólo se tuvo en cuenta el seguimiento hasta la cirugía.

Tabla I Pacientes excluidos

Año	Edad	Sexo	Causa exclusión primer año
1992	70	M	Adenocarcinoma precoz
1995	72	M	Exitus
1995	76	M	Exitus
1995	47	M	Perdido
1995	85	F	Adenocarcinoma precoz
1995	74	M	Perdido
1996	82	M	Exitus
1996	37	M	Exitus
1996	26	M	Perdido
1997	79	F	Exitus
1997	21	M	Exitus
1997	75	M	Perdido

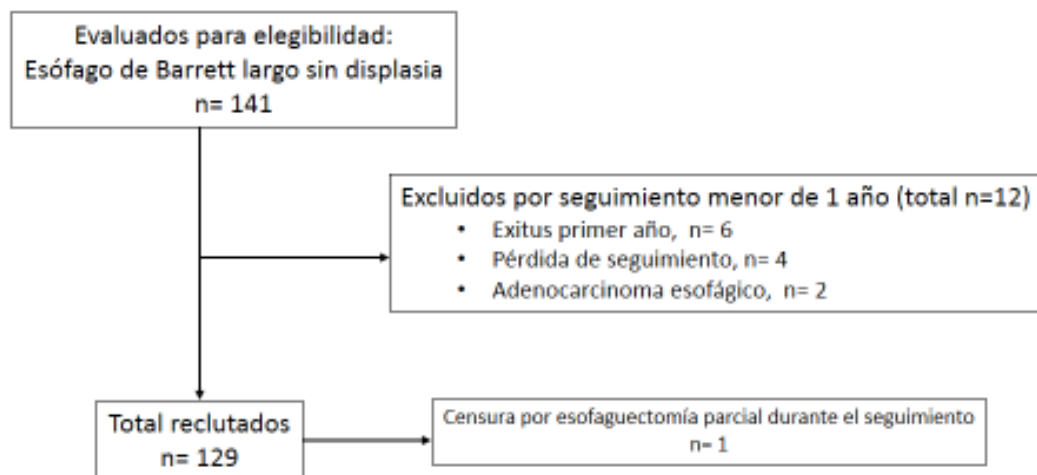


Figura 3: Flujograma de pacientes

En la siguiente tabla se presentan los valores de distribución de las principales variables cuantitativas.

Tabla 2 Descriptivos variables cuantitativas

	Media	Mediana	Desv. típ.	Mínimo	Máximo
Edad (años)	64,2	69,0	15,0	18,0	92,0
Gastroscopias (número)	4	3,0	3,1	1,0	13,0
Longitud metaplasia (cm)	7,0	6,0	3,9	3,0	20,0
Seguimiento clínico (años)	12,4	13,0	6,3	1,0	23,2
Seguimiento endoscópico (años)	6,8	4,4	6,5	0	21,8

B) EDAD

En los 129 casos que cumplían los criterios del estudio, la edad media en el diagnóstico fue de 64,2 años con una mediana de 69 años sin diferencias entre sexos.

Tabla 3: Distribución por Edad

Sexo	N	Media	Desv. típ.	Mediana	Mínimo	Máximo
Masculino	94	64,6	13,3	69,0	20	92
Femenino	35	63,0	19,2	67,0	18	86
Total	129	64,2	15,0	69,0	18	92

C) LONGITUD DE LA METAPLASIA

La longitud media de la extensión del tejido metaplásico fue de 7 cm con una mediana de 6 cm. en la endoscopia inicial. La cirugía antirreflujo puede interferir la medición de la extensión del tejido metaplásico pero sólo 10 pacientes habían sido intervenidos.

Tabla 4: Longitud de la metaplasia

Longitud metaplasia			
cm	Frecuencia	Porcentaje	% acumulado
3	18	14,0	14,0
4	23	17,8	31,8
5	15	11,6	43,4
6	22	17,1	60,5
7	8	6,2	66,7
8	12	9,3	76,0
9	4	3,1	79,1
10	7	5,4	84,5
11	2	1,6	86,0
12	7	5,4	91,5
13	1	,8	92,2
14	2	1,6	93,8
15	2	1,6	95,3
16	2	1,6	96,9
18	1	,8	97,7
20	3	2,3	100,0

D) SEGUIMIENTO CLÍNICO Y ENDOSCÓPICO:

La mediana de seguimiento fue 13 años (media de 12,4) que osciló entre los 1,03 y los 23,2 años. Con un seguimiento total de la serie de 1582,1 pacientes-año (tabla 5).

Tabla 5: Años de seguimiento clínico y endoscópico

Seguimiento					
	Media	Mediana	Desv. típ	Mínimo	Máximo
Clínico	12,3	13,0	6,3	1	23,2
Endoscópico	6,8	4,4	6,5	0	21,8

En la siguiente ilustración se muestra el número de casos (abscisas) agrupados en quinquenios de seguimiento clínico (ordenadas).

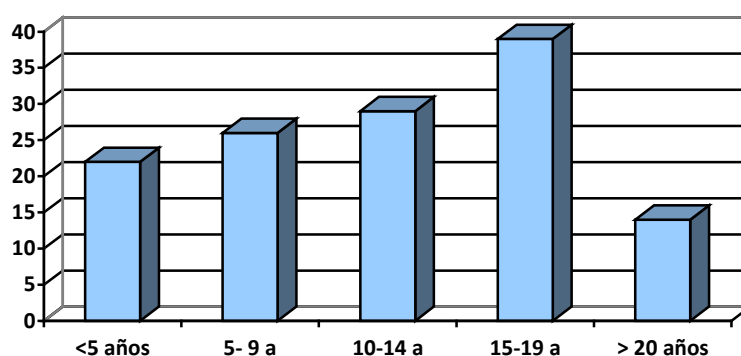


Figura 4: Años de seguimiento por paciente. Abscisas: número pacientes; Ordenadas: años de seguimiento clínico.

Los pacientes fueron sometidos a una media de 4 endoscopias altas (mediana de 3, desviación típica 3). Sólo 28 casos realizaron un único estudio endoscópico mientras a 10 pacientes se les sometió a 10 ó más estudios, con una mediana de seguimiento endoscópico de 4,4 años, (media de 6,8 años).

En la tabla 6 y figura 5 se representa la distribución de casos por el número de endoscopias realizadas durante el seguimiento.

Tabla 6: Número de endoscopias

Endoscopias altas			
n°	Frecuencia	%	% acumulado
1	28	21,7	21,7
2	27	20,9	42,6
3	20	15,5	58,1
4	13	10,1	68,2
5	8	6,2	74,4
6	8	6,2	80,6
7	7	5,4	91,5
8	7	5,4	92,2
10	3	2,3	94,6
11	2	1,6	96,1
12	2	1,6	97,7,
13	3	2,3	100

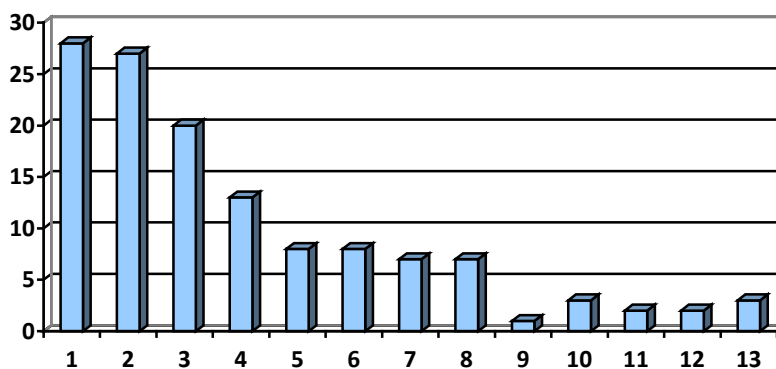


Figura 5: Pacientes por número de endoscopias altas. Abscisas: número de pacientes. Ordenadas: número de endoscopias altas.

VI.2 INCIDENCIA DE ADENOCARCINOMA Y DISPLASIA DE ALTO GRADO.

A) ADENOCARCINOMA

Cuatro pacientes desarrollaron adenocarcinoma esofágico durante el seguimiento; cuatro varones y una mujer (P=1.0). Lo que supone una incidencia de 0.25% casos de adenocarcinoma por paciente-año (IC95%: 0,10 -0,67), es decir, 1 caso por 400 pacientes-año de seguimiento.

Tabla 7: Resumen casos con Adenocarcinoma

Sexo	Edad (años)	Edad diagnóstico	Seguimiento (años)	Longitud metaplasia(cm)	Gastroscopias (número)	Cirugía anti-rreflujo	Displasia bajo grado
M	63	75	11,5	4	5	Sí	Sí
M	63	85	16,4	16	6	-	Sí
F	66	85	19	12	5	-	No
M	72	92	19,8	3	9	-	No

El primer caso fue un varón de 63 años al inicio del estudio y que presentó adenocarcinoma a los 11,5 años de seguimiento en los que se realizaron 5 endoscopias y en dos ocasiones se apreció displasia de bajo grado. Había sido sometido a funduplicatura esofágica 8 años antes de presentar el cáncer. El tumor fue diagnosticado a los 75 años y tratado con radioterapia descartándose toda opción quirúrgica por cardiopatía severa.

El segundo caso fue un varón de 63 años con 16 cm de tejido metaplásico. Tras 16,4 años de seguimiento se le diagnosticó un tumor a los 85 años recibiendo tratamiento radioterápico por estadio T3, N1, M0. En uno de los controles 10 años antes del cáncer había presentado displasia de bajo grado.

El tercer caso fue una mujer de 66 años con 12 cm de tejido metaplásico que presentó el adenocarcinoma a los 85 años de edad tras consultar por anemia. En el periodo de seguimiento realizó 5 endoscopias, pero fue interrumpido por rechazo de la paciente a las exploraciones endoscópicas. El estadio pretratamiento fue T4, N1, M0 y fue tratada con radioterapia.

El cuarto caso fue un varón de 72 años con una extensión de la metaplasia de sólo 3 cm al que se le diagnosticó el cáncer a los 92 años, tras estudiar una disfagia atribuida a enfermedad de Parkinson. Esta enfermedad había motivado la interrupción del seguimiento. Fue tratado con prótesis esofágica y radioterapia paliativa.

No se observa mayor riesgo degenerativo con la edad inicial, ni la final, ni con la longitud de la metaplasia, ni con el número de endoscopias durante el seguimiento o el tiempo de seguimiento clínico o endoscópico. La tabla 8 muestra la relación de variables independientes. Así, la aparición de displasia de bajo grado durante el seguimiento es más frecuente en los pacientes que desarrollaron adenocarcinoma esofágico (OR 12,9, IC95%: 1,6-102,6, P=0,04).

Tabla 8 Relación de variables con desarrollo de Adenocarcinoma

	OR	IC95%	p
VARIABLES INDEPENDIENTES			
Displasia de bajo grado	12,9	1,6-102,5	p 0,04
Funduplicatura	4,2	0,4-45,6	ns
Sexo	1,1	0,1-11,1	ns
Edad	66 vs 64		ns
Longitud metaplasia	8,8 vs 6,8		ns
Nº endoscopias	4 vs 3,8		ns
Seguimiento clínico	17 vs 12		ns
Seguimiento endoscópico	12 vs 7		Ns
ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA			
	HR	IC95%	p
Displasia de bajo grado	9,4	1,2-70	p 0,03
Funduplicatura	2	0,2-14,4	ns
Sexo	1,4	0,1-11,1	ns
Edad	1,1	0,9-1,2	ns
Longitud metaplasia	1,1	0,9-1,2	ns
Nº endoscopias	1,1	0,8-1,4	ns
Seguimiento endoscópico	1	0,8-1,2	ns

El antecedente de funduplicatura no se asoció a menor riesgo degenerativo, más al contrario fue más frecuente (OR 4,2, IC95%: 0,4-45,6) sin llegar a ser significativo (P=0,28). En relación con el tiempo (análisis de supervivencia) sí se aprecia un aumento de riesgo degenerativo en los pacientes operados pero sólo cuando se ajustan los casos por edad y se excluyen del análisis los casos con censura informada como los exitus (HR 67,8, IC95% 1,22-3755, P=0.04) pues los pacientes con el antecedente de cirugía antirreflujo presentaron un mortalidad mucho menor que el resto de la serie (20% frente a 71%, P=0,002) y eran más jóvenes (P<0.001).

En el análisis de supervivencia demostró un mayor riesgo de adenocarcinoma esofágico entre los pacientes que desarrollaron displasia de bajo grado (HR 9,4 IC95% 1,3-69,6, P=0,03), en la figura 6 se muestran la comparación de las curvas de supervivencia y de función de riesgo para el adenocarcinoma esofágico respecto de la aparición o no de la displasia de bajo grado. No se apreció asociación temporal del resto de variables con la aparición de adenocarcinoma esofágico en el análisis de supervivencia.

B) DISPLASIA DE ALTO GRADO

Tres pacientes desarrollaron displasia de alto grado durante el seguimiento; dos varones y una mujer. Lo que supone una incidencia de 0.18% casos por paciente-año de seguimiento (oscilando entre 0,06 - 0,59 para un intervalo de confianza del 95%). Tras el diagnóstico los tres pacientes fueron tratados con ablación por radiofrecuencia del tejido displásico.

Tabla 9: Resumen casos con Displasia de Alto Grado

Sexo	Edad (años)	Edad Diagnóstico	Seguimiento (años)	Longitud metaplasia(cm)	Gastroskopias (número)	Cirugía antirreflujo	Displasia bajo grado
M	39	55	16,0	3	8	Sí	-
M	37	50	13,0	8	7	-	Sí
F	65	78	13,1	14	8	-	-

Uno de los pacientes había presentado displasia de bajo grado en uno de los controles endoscópicos y a otro se le había realizado cirugía antirreflujo 14 años antes de desarrollar la displasia de alto grado.

Los pacientes eran más jóvenes que la serie ($P=0,04$) y fueron seguidos 14 años ($P=0,05$), con una considerable adherencia al seguimiento endoscópico (7,8 exploraciones, $P=0,03$). La longitud inicial de la metaplasia fue un poco más extensa que la de la serie completa pero, estas diferencias no fueron significativas.

Tabla 10 Relación de variables con Displasia de Alto Grado

	OR	IC95%	p
Variables independientes			
Displasia de bajo grado	5,8	0,5-69,7	ns
Funduplicatura	6,5	0,5-78,7	ns
Sexo	0,7	0,1-8,4	ns
Edad	47 vs 65		p 0,04
Longitud metaplasia	8,3 vs 6,9		ns
Nº endoscopias	7,7 vs 3,9		p 0.03
Seguimiento clínico	14 vs 12,3		ns
Seguimiento endoscópico	14 vs 6,7		p 0.05
Análisis de supervivencia			
Displasia de bajo grado	4,2	0,4-46	ns
Funduplicatura	3,1	0,3-35	ns
Sexo	0,95	0,1-10,5	ns
Edad	1	1-1	ns
Longitud metaplasia	1	0,8-1,2	ns
Nº endoscopias	1,2	0,9-1,6	ns
Seguimiento endoscópico	1,1	0,9-1,3	ns

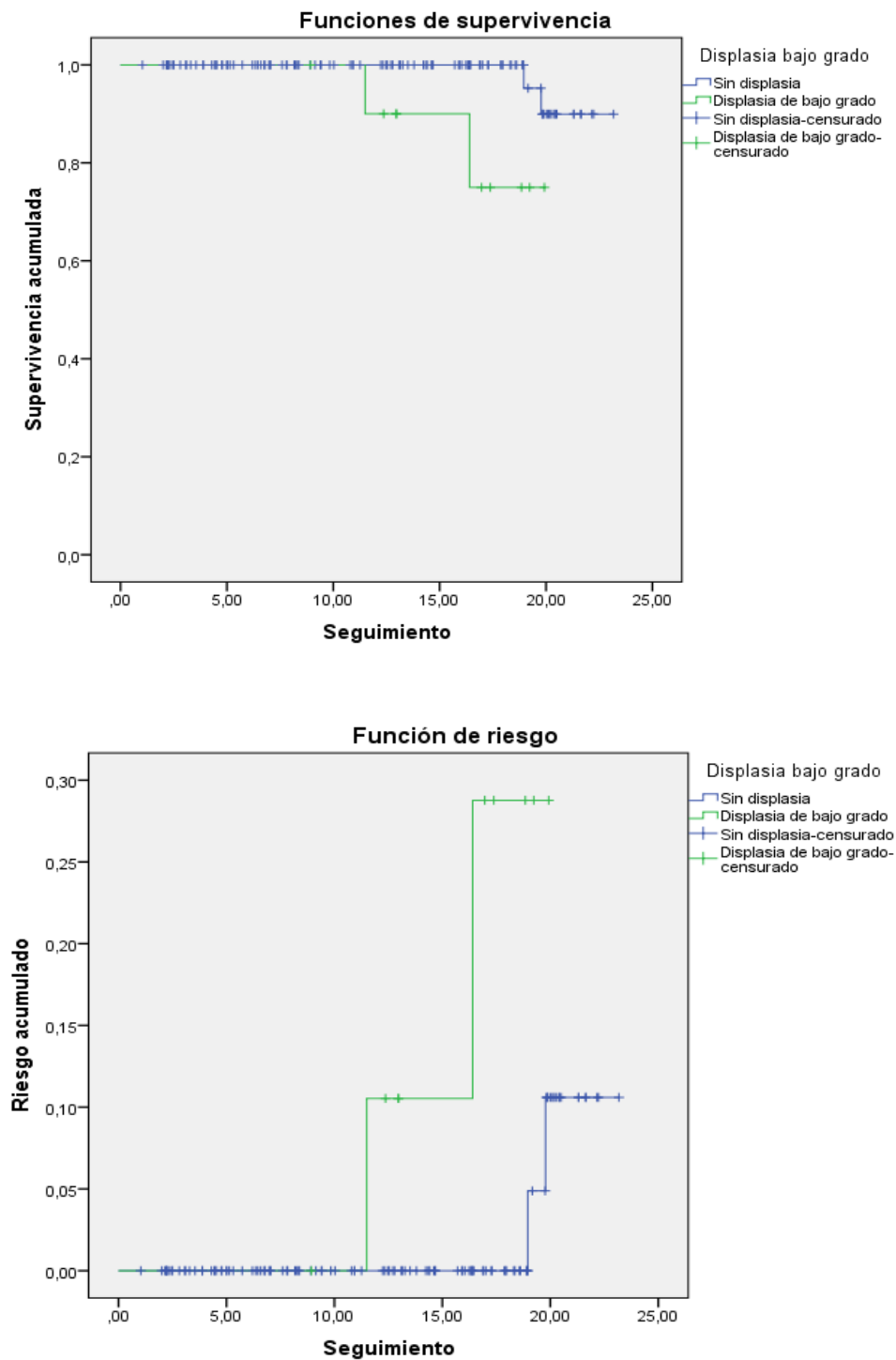


Figura 6: Curvas de riesgo de adenocarcinoma para pacientes con y sin presencia de displasia de bajo grado. Curva verde con aparición de displasia, curva azul sin displasia de bajo grado

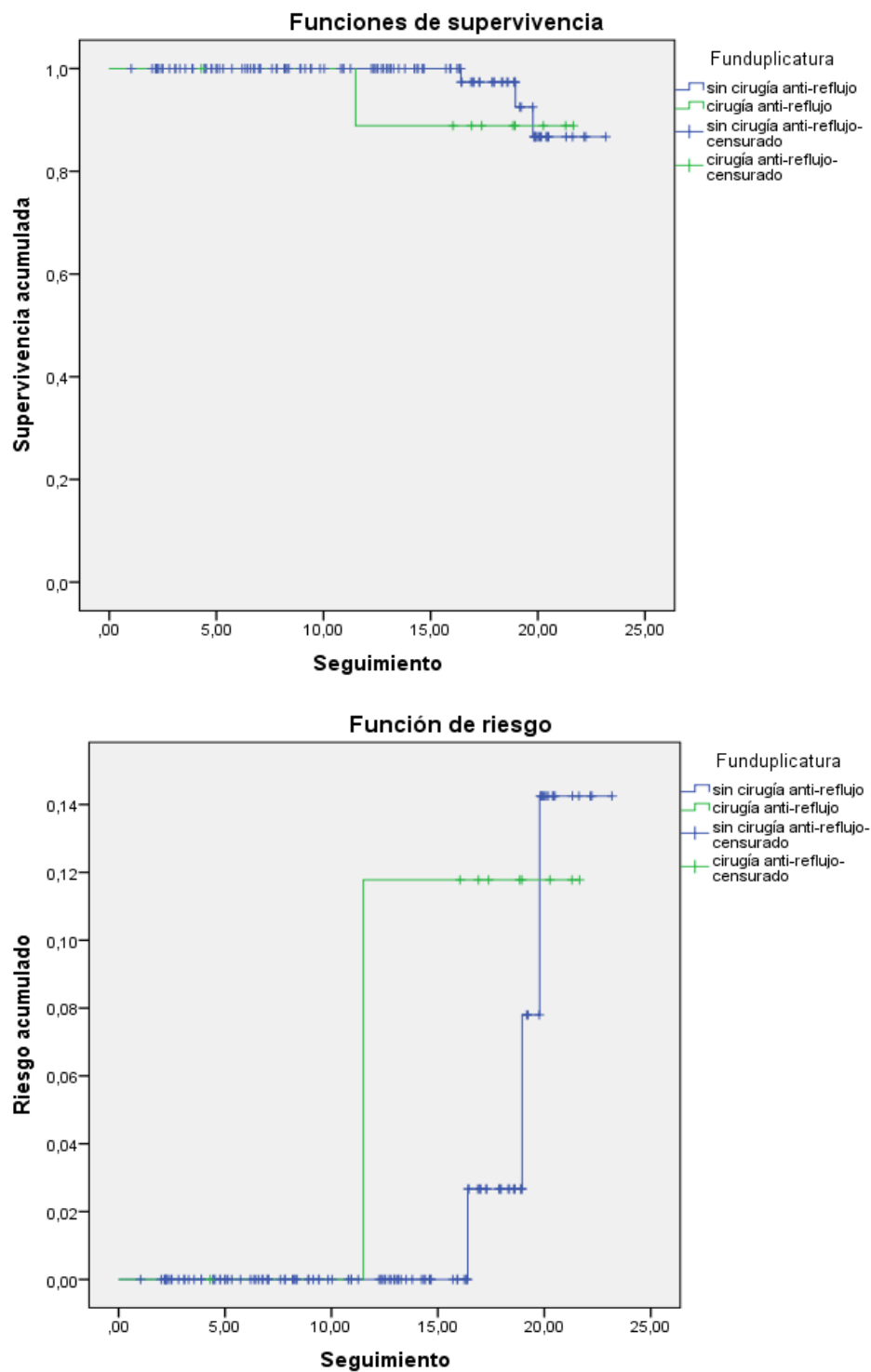


Figura 7: Curvas de riesgo de adenocarcinoma para pacientes con y sin antecedentes de cirugía antirreflujo. Curva verde con antecedentes de funduplicatura, curva azul sin este antecedente

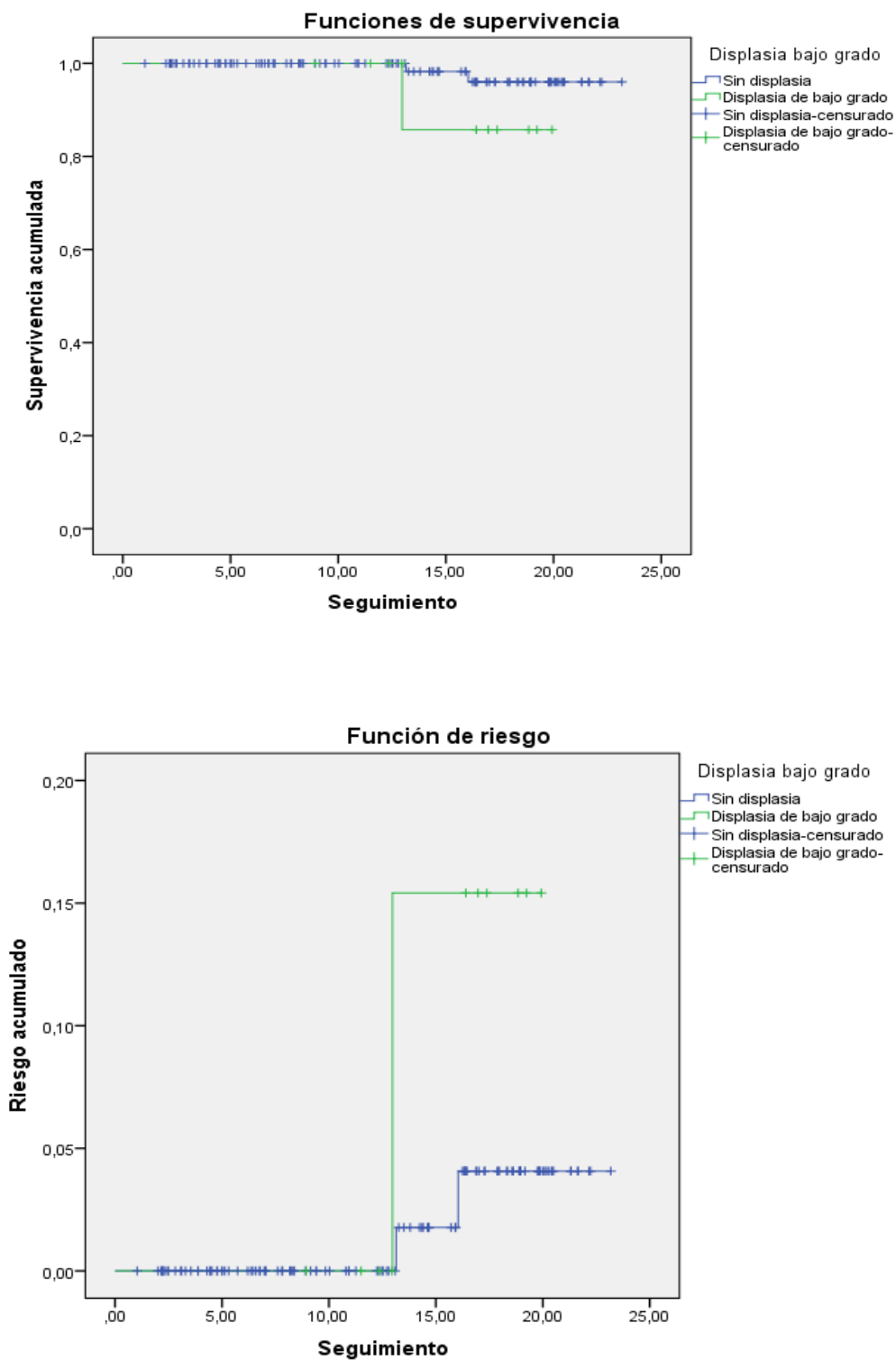


Figura 8: Curvas de riesgo de adenocarcinoma para pacientes con y sin presencia de displasia de bajo grado. Curva verde con aparición de displasia, curva azul sin antecedente de displasia

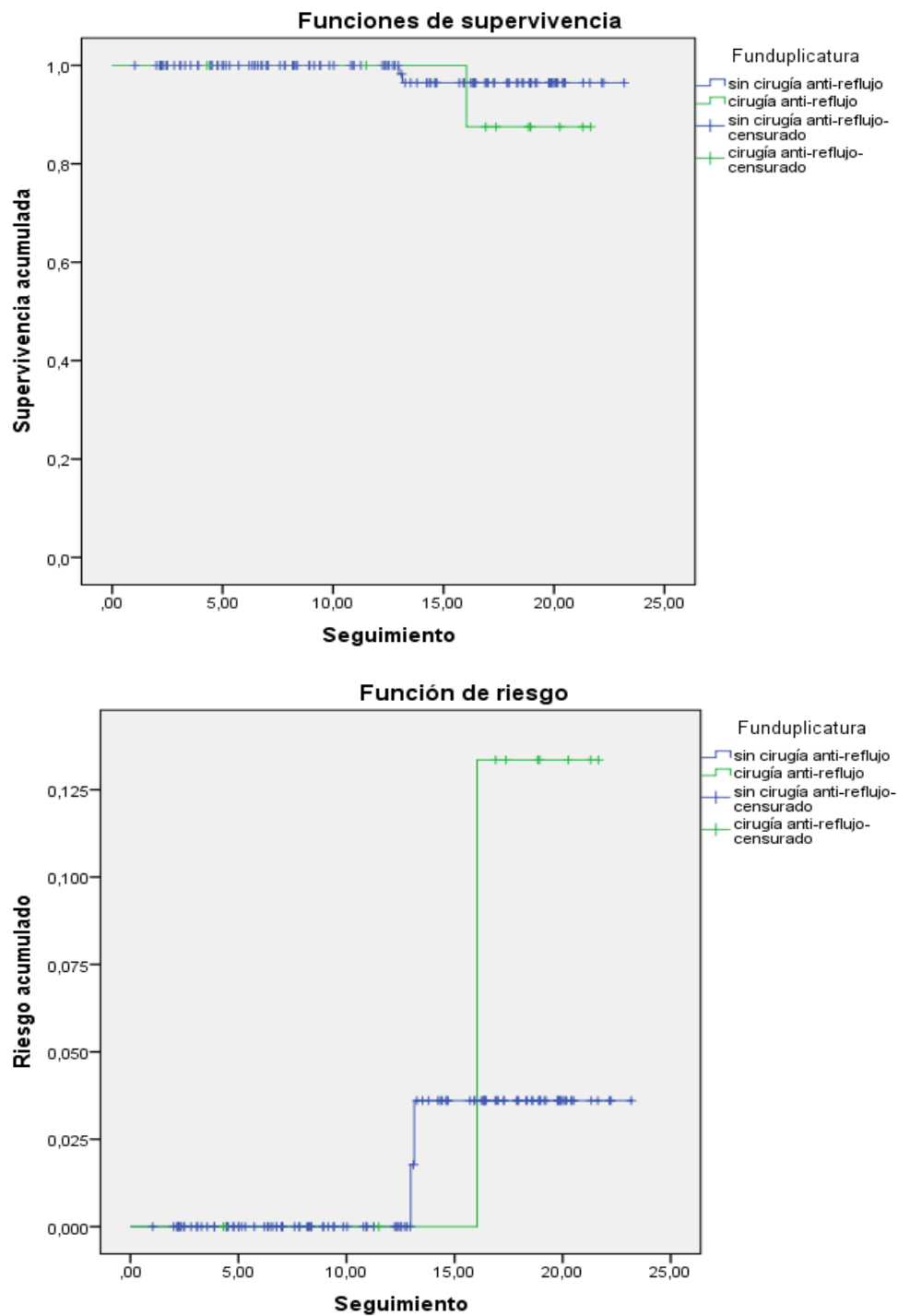


Figura 9: Curvas de riesgo de displasia de alto grado para pacientes con y sin antecedentes de cirugía antirreflujo. Curva verde con antecedentes de funduplicatura, curva azul sin este antecedente.

La aparición de displasia de bajo grado durante el seguimiento no implicó un mayor riesgo de desarrollo de displasia de alto grado (OR 5,8, IC95% 0,5-69,7, P=0,2), tampoco el paso del tiempo influyó en un mayor riesgo de que la displasia de bajo grado progresase a alto grado.

La funduplicatura previa no modificó el riesgo de desarrollo de displasia de alto grado (OR 6,5, IC95%: 0,5-78,7, P=0,2); tampoco el paso del tiempo contribuyó a un mayor riesgo degenerativo en los pacientes previamente intervenidos.

C) ADENOCARCINOMA Y DISPLASIA DE ALTO GRADO

En seis individuos se presentó una de las dos condiciones, lo que supone una incidencia de 0.51% displasias de alto grado o cáncer por paciente-año de seguimiento (oscilando entre 0,25 -1,01 intervalo de confianza 95%).

En comparación con el resto de la serie, no se observaron diferencias con la edad (P=0,3) con la longitud del tejido metaplásico (P=0,1) ni con el sexo (P=1,0) en el grupo que presentó cáncer o displasia de alto grado. El número de endoscopias realizadas durante el seguimiento fue mayor en el grupo de pacientes con displasia o adenocarcinoma (6,9 frente a 3,8, P<0,01) y el seguimiento endoscópico fue más prolongado en el tiempo (P=0,02).

El desarrollo de displasia de bajo grado durante el seguimiento fue más frecuente en este grupo (OR 8,5 IC95% 1,7-42, P=0,02) y el riesgo se incrementaba con el paso tiempo (HR 5,3, IC95: 1,3-22,7, P=0,02).

El antecedente de cirugía antirreflujo figura en mayor proporción entre los pacientes con un evento mayor (OR 4,7, IC95% 0,8-27, P=0,1) sin diferencias significativas que tampoco se aprecian en el análisis de supervivencia ni ajustando por edad y sexo ni excluyendo del análisis los casos con censura informada (figuras 10 y 11).

Tabla 11 Relación de variables con aparición de Adenocarcinoma o Displasia de Alto Grado

	OR	IC95%	p
Variables independientes			
Displasia de bajo grado	8,5	1,7-42	p 0,02
Funduplicatura	4,7	0,8-27,2	ns
Sexo	1,1	0,2-5,8	ns
Edad	59 vs 65		ns
Longitud metaplasia	9 vs 6,9		ns
Nº endoscopias	6,9 vs 3,8		p 0,005
Seguimiento clínico	14 vs 12		ns
Seguimiento endoscópico	12 vs 7		p 0,02
	HR	IC95%	
Análisis de supervivencia			
Displasia de bajo grado	5,3	1,3-22,7	p 0,02
Funduplicatura	2,1	0,4-11	ns
Sexo	1,4	0,3-7	ns
Edad	1,1	0,2-5,8	ns
Longitud metaplasia	1,1	1-1,2	ns
Nº endoscopias	1,1	0,9-1,4	ns
Seguimiento endoscópico	1	0,9-1,1	ns

D) DISPLASIA DE BAJO GRADO

Durante el seguimiento 11 pacientes presentaron biopsias con displasia de bajo grado (0,7% por paciente-año, IC95% 0,38-1,3) sin diferencias significativas en edad ni sexo (8 varones, 3 mujeres). Los pacientes con mayor seguimiento endoscópico tuvieron más posibilidades de presentar displasia de bajo grado (11,9 años frente a 5,9, $P=0.01$).

Una cuarta parte de los estos pacientes acabó presentando un evento mayor (1,7% casos por paciente-año, IC95% 0,58-5,6) pues dos desarrollaron un adenocarcinoma esofágico (1,2% casos por paciente-año, IC95% 0,3-4,8), otro paciente presentó una displasia de alto grado (0,6%, IC95% 0,08-4,2).

En 10 pacientes el hallazgo de displasia de bajo grado en la biopsia apareció de forma puntual y aislada sin repetirse en las biopsias de los controles endoscópicos posteriores realizados sobre el mismo paciente. Solo un paciente presentó displasia de bajo grado en más de un control endoscópico y fue uno de los que terminó desarrollando cáncer.

La aparición de displasia de bajo grado se relacionó con el mayor número de endoscopias ($P=0,04$), el seguimiento endoscópico más prolongado ($P=0,001$) y el antecedentes de cirugía antirreflujo ($P=0,04$). Los pacientes eran 9 años más jóvenes de media a la entrada del estudio ($P=0,057$) y su mortalidad mucho menor (27% frente al 71%, $P=0.005$)

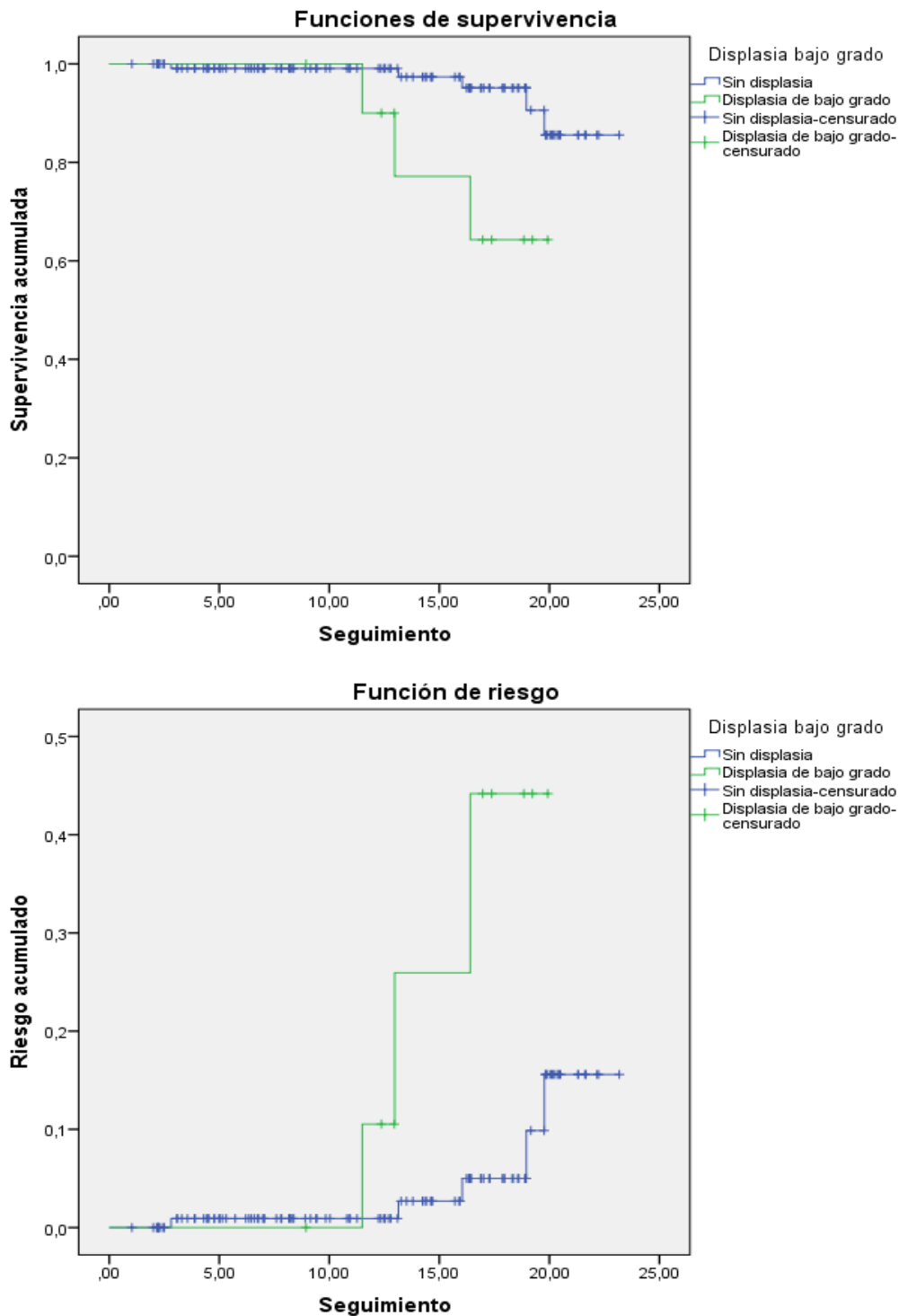


Figura 10: Curvas de riesgo de adenocarcinoma o displasia de alto grado para pacientes con y sin presencia de displasia de bajo grado. Curva verde con aparición de displasia, curva azul sin aparición de displasia

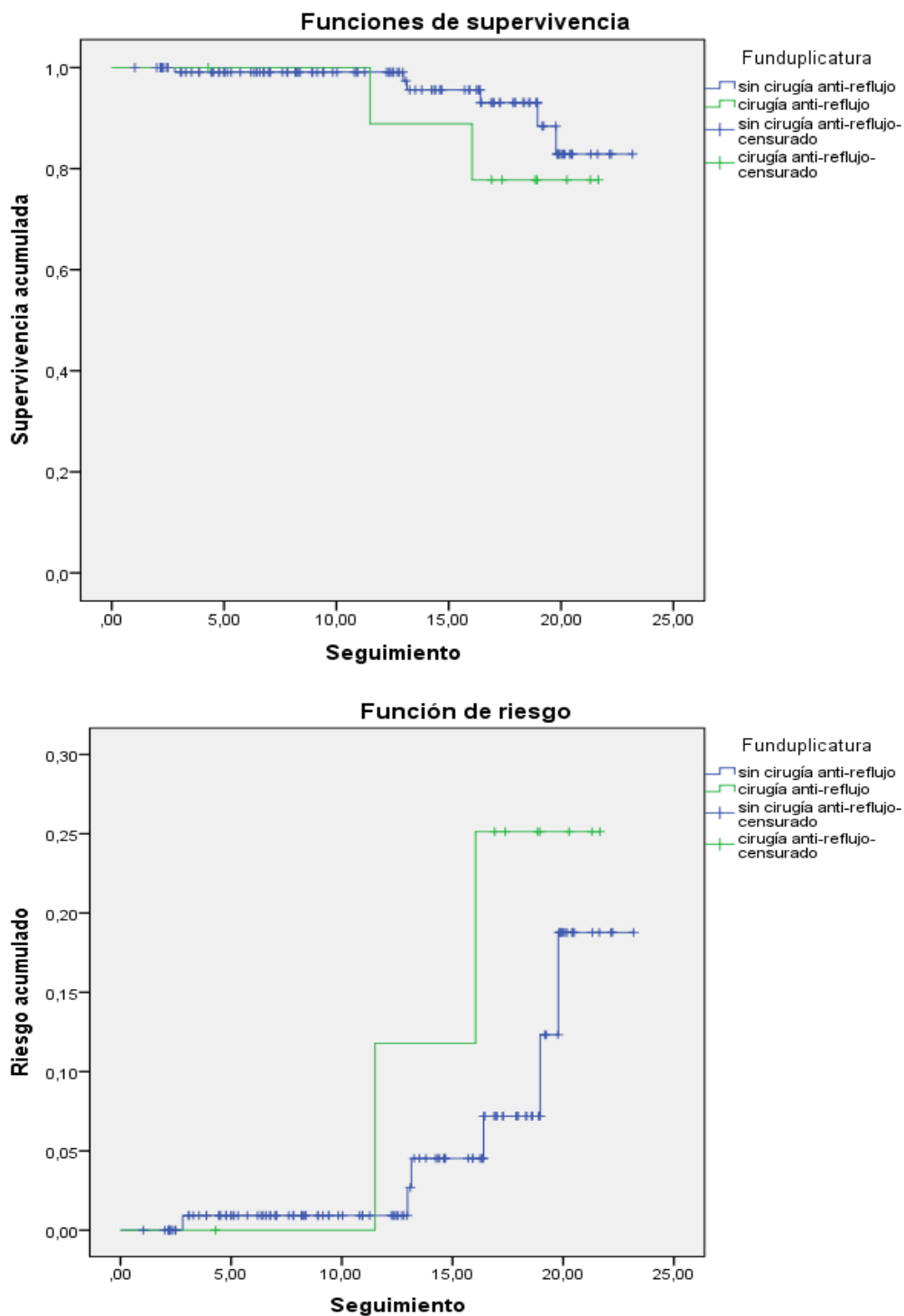


Figura 11: Curvas de riesgo de adenocarcinoma o displasia de alto grado para pacientes con y sin antecedentes de cirugía antirreflujo. Curva verde con antecedentes de funduplicatura, curva azul sin este antecedente.

VI.3 MORTALIDAD

Fallecieron durante el seguimiento un total de 86 personas (66.7% de la población incluida inicialmente en el estudio), de los cuales, 64 fueron hombres y 22 mujeres (la mortalidad masculina fue del 68,1% y la femenina de 62,8%, sin diferencias significativas). En la siguiente tabla se detallan las causas de muerte por sexos.

Tabla 12: Causas de muerte por Sexos

Causas de muerte varones			Causas de muerte mujeres		
Causa	Frec	%	Causa	Frec	%
Cáncer	15	23%	Acv	7	31,8%
Acv	10	16%	Insuficiencia cardiaca	6	27,3%
Insuficiencia cardiaca	7	11%	Fractura cadera	2	9,1%
Neumonía	6	9%	Demencia vascular	1	4,5%
Enfermedad coronaria	5	8%	IAM	1	4,5%
Epoc	3	5%	Colecistitis	1	4,5%
Fractura cadera	2	3%	Cirrosis	1	4,5
Úlcera duodenal	2	3%	Úlcera duodenal	1	4,5%
No filiada	2	3%	Isquemia intestinal	1	4,5
Cirrosis hepática	1	2%	Neumonía	1	4,5
Pancreatitis aguda	1	2%			
Eventración encarcerada	1	2%			
Pancreatitis crónica	1	2%			
Sida	1	2%			
Insufic. renal crónica	1	2%			
Creutzfeldt-Jakob	1	2%			
Epilepsia	1	2%			
Accidente tráfico	1	2%			
Trauma craneal	1	2%			
Enf. Parkinson	1	2%			
Arteriopatía periférica	1	2%			

La mortalidad de nuestra serie con esófago de Barrett fue más alta que de la población general y el incremento es progresivo a lo largo del seguimiento (figura 12). Así la mortalidad relativa global es menor al principio (se han eliminado los individuos que mueren durante el primer año) y es mayor a la esperada al avanzar del seguimiento.

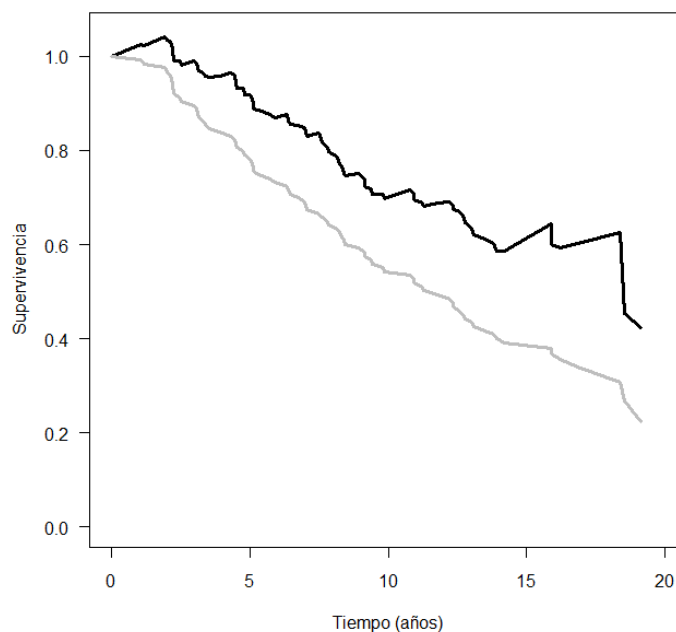


Figura 12: Curvas de supervivencia relativa (negro) y observada (gris).

A los 5 años de seguimiento, sobreviven el 70% de los pacientes (tasa de supervivencia 0,70 (0,60-0,82)) con una supervivencia relativa de 0,92 (0,85-1,01) estando incluida la unidad por lo que la esperanza de vida de la serie es comparable a la de la población asturiana ajustada por edad y sexo.

A los 10 años, el 45% de la población ha fallecido (tasa de supervivencia observada 0,55 (0,46-0,67), pero este aumento de la mortalidad es un 30% mayor de lo esperable (supervivencia relativa 0,70 (0,60-0,82)).

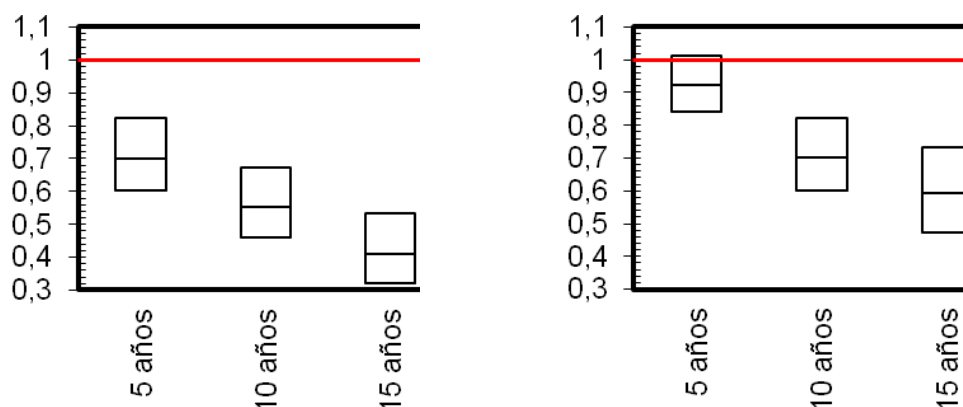


Figura 13: Tasas de supervivencia a los 5, 10 y 15 años de seguimiento. Izquierda: supervivencia observada. Derecha: supervivencia relativa. Cajas con amplitud por el intervalo de confianza a 95% y división central por la media.

Finalmente, a los 15 años, el 59% de los casos han muerto (tasa de supervivencia 0,41 (0,32-0,53)), la supervivencia relativa baja hasta 0,59 (0,47-0,73) con un aumento de la mortalidad frente a la población general del 41%.

Tabla 13: Tasas de supervivencia relativa global y por sexos a los 5, 10 y 15 años:

	Global	Hombres	Mujeres
5 años	0,92 (0,85-1,01)	0,96 (0,87-1,06)	0,81 (0,65-1,00)
10 años	0,70 (0,60-0,82)	0,73 (0,60-0,88)	0,63 (0,45-0,88)
15 años	0,59 (0,47-0,73)	0,64 (0,50-0,81)	0,42 (0,26-0,70)

La mortalidad relativa se incrementó a partir de los 10 años de seguimiento tanto en hombres como en mujeres, pero éstas tuvieron el doble de exceso de mortalidad (HR 2,07 IC95% 1,5-3,42, P=0,005) en especial entre las más jóvenes. La tabla 14 muestra los «HR» para el modelo que incluye la edad y el sexo.

Para analizar la mortalidad por causas específicas, consideramos censuras todas las muertes por otras causas para su comparación con la tasas de mortalidad poblacional por causa de muerte y analizamos la mortalidad a los 5, 10 y 15 años de seguimiento.

Tanto las muertes causadas por cáncer como por infecciones o enfermedades digestivas tienen una frecuencia esperable en comparación con la población general (tabla 16).

Tabla 14: Riesgo de mortalidad por edad y sexo

	HR	IC 95%	p
Edad (años)	0,98	(0,95- 0,99)	0,04
Sexo femenino	2,07	(1,24- 3,45)	0,005

Tabla 15: Causas de muerte agrupadas por sistemas

Causa de muerte	Total	%	Hombres	mujeres	p
Cardiovascular	20	23,3	12	8	ns
Neurovascular	18	20,9	10	8	ns
Tumores	15	17,4	15	0	0,02
Digestivo	9	10,5	6	3	ns
Infecciones	9	10,5	8	1	ns
Traumático	6	7,0	4	2	ns
Miscelánea	9	10,5	9	0	0,05
	86		64	22	ns

Tabla 16: Supervivencia relativa por causa de muerte y sexo a los 5, 10 y 15 años de seguimiento

	Total	Hombres	Mujeres
GLOBAL			
5 años	0,92 (0,84-1,01)	0,96 (0,87-1,06)	0,81 (0,65-1,00)
10 años	0,70 (0,59-0,82)	0,73 (0,60-0,88)	0,63 (0,45-0,88)
15 años	0,59 (0,47-0,73)	0,64 (0,50-0,81)	0,42 (0,26-0,70)
CARDIOVASCULAR			
5 años	0,93 (0,89-0,99)	0,96 (0,9-1,02)	0,86 (0,74-1,01)
10 años	0,89 (0,83-0,97)	0,90 (0,83-1,00)	0,85 (0,71-1,02)
15 años	0,85 (0,76-0,96)	0,88 (0,78-1,00)	0,77 (0,60-0,98)
NEUROVASCULAR			
5 años	0,93 (0,89-0,99)	0,99 (0,95-1,02)	0,98 (0,90-1,06)
10 años	0,89 (0,83-0,97)	0,97 (0,91-1,03)	0,84 (0,69-1,02)
15 años	0,85 (0,76-0,96)	0,91 (0,83-1,01)	0,72 (0,54-0,97)
DIGESTIVO			
5 años	0,97 (0,94-1,01)	0,97 (0,93-1,01)	0,97 (0,90-1,04)
10 años	0,95 (0,91-0,99)	0,95 (0,90-1,00)	0,97 (0,90-1,04)
15 años	0,93 (0,87-0,99)	0,94 (0,87-1,01)	0,91 (0,79-1,06)
INFECCIONES			
5 años	0,992 (0,97-1,01)	0,99 (0,96-1,02)	1
10 años	0,958 (0,92-1,00)	0,95 (0,89-1,00)	1
15 años	0,940 (0,88-1,00)	0,92 (0,84-1,00)	0,94 (0,88-1,00)
TUMORES			
5 años	1,04 (1,02-1,07)*	-	-
10 años	0,99 (0,93-1,07)*		
15 años	0,99 (0,88-1,10)*		

- Cardiovascular: Código Cie-9 07, Cie-10 09(100-199), excluidos Cie-9 07 (430-438), Cie-10 09(160-169).
- Neurovascular: Código Cie-9 07(430-438), Cie-10 09(160-169). No incluye otras enfermedades neurológicas
- Digestivo: Código Cie-9 09, Cie-10 11 (K00-K93).
- Infecciones: Código Cie-9 01, Cie-10 01(A00-B99).
- Cáncer: Código Cie-9 02, Cie-10 02(C00-D48).
- *Todos los casos varones.

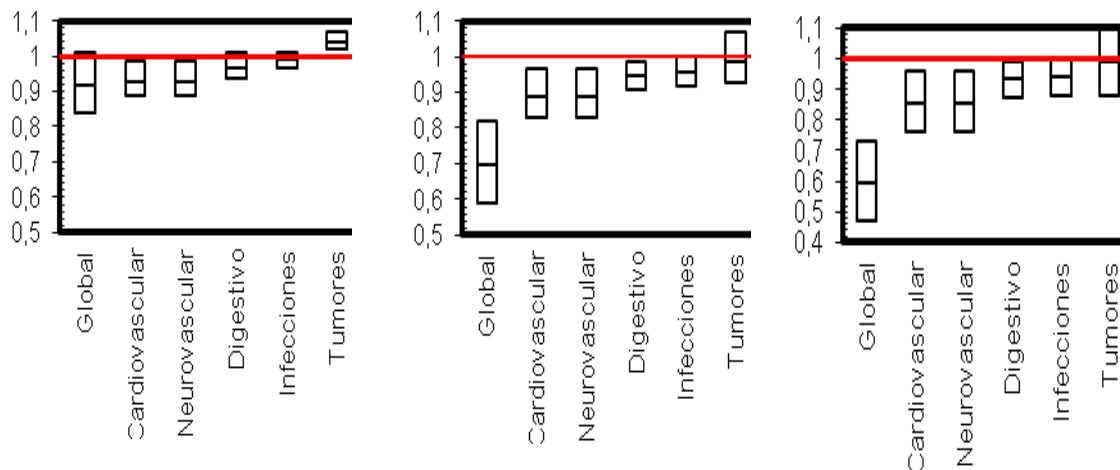


Figura 14: Tasas de supervivencia relativa por causa de muerte. Izquierda: 5 años. Centro: 10 años. Derecha: 15 años. Cajas con amplitud por el intervalo de confianza a 95% y división central por la media.

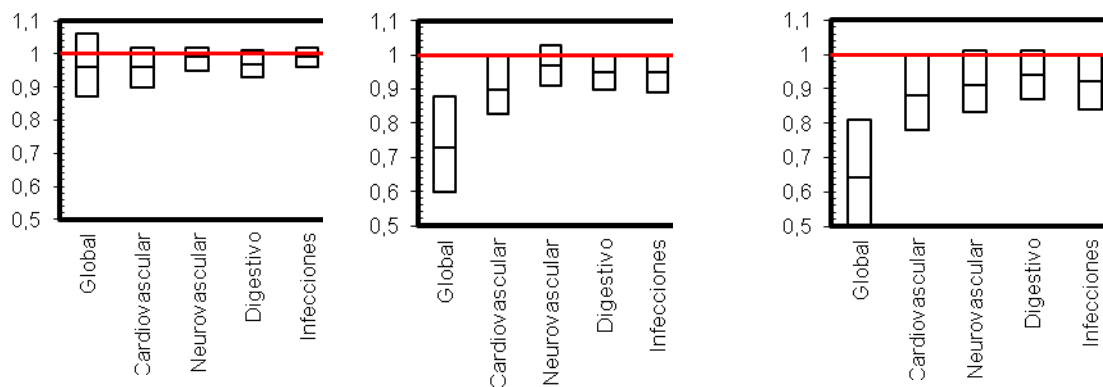


Figura 15 Tasas de supervivencia relativa MASCULINA por causa de muerte. Izquierda: 5 años. Centro: 10 años. Derecha: 15 años. Cajas con amplitud por el intervalo de confianza a 95% y división central por la media

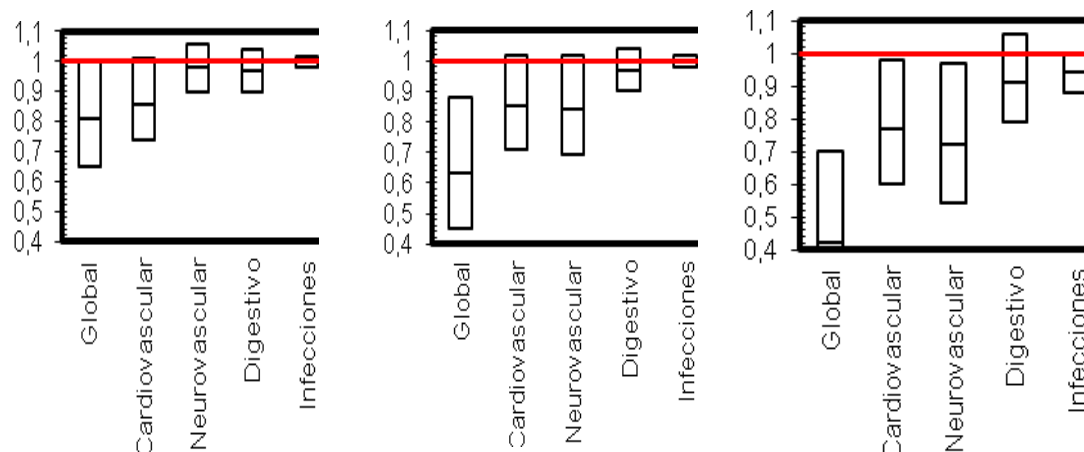


Figura 16: Tasas de supervivencia relativa FEMENINA por causa de muerte. Izquierda: 5 años. Centro: 10 años. Derecha: 15 años. Cajas con amplitud por el intervalo de confianza a 95% y división central por la media.

A) NEUROVASCULAR

La mortalidad por causa enfermedad cerebral de origen vascular (Neurovascular) fue mayor de la esperada cuanto más largo fue el seguimiento del paciente (10 y 15 años). Así la supervivencia relativa a los 5 años fue de 0,93 (0,89-0,99) a los 10 años de 0,89 (0,83-0,97) y a los 15 años 0,85 (0,76-0,96). Otras causas de enfermedad cerebral no vascular no fueron incluidas en este subgrupo.

En la serie con sexo masculino la mortalidad es comparable a la esperada por lo que el aumento de mortalidad relativa de la serie corresponde al sexo femenino que a los 10 años es de un 7% y a los 15 años del 14% de incremento en la mortalidad

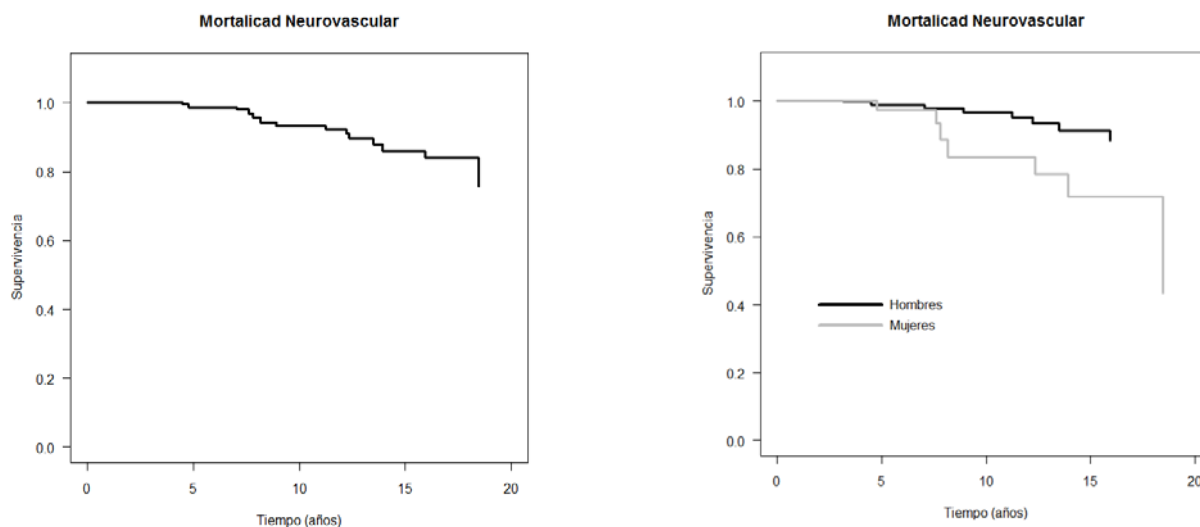


Figura 17: Mortalidad relativa de causa Neurovascular: global (izquierda) y por sexos (derecha)

B) CARDIOVASCULAR

En general, la mortalidad cardiovascular también fue un poco mayor de la esperada. La supervivencia relativa a los 5 años es de 0,93 (0,89-0,99), a los 10 años 0,89 (0,83-0,97) y a los 15 años 0,85 (0,76-0,96). Por sexos, las mujeres siguen teniendo mayor mortalidad aunque las diferencias no son significativas ($P \Rightarrow 0,15$). En hombres sería comparable a la población general. En mujeres, sólo está fuera de rango a los 15 años con una mortalidad relativa un 23% mayor de la esperada.

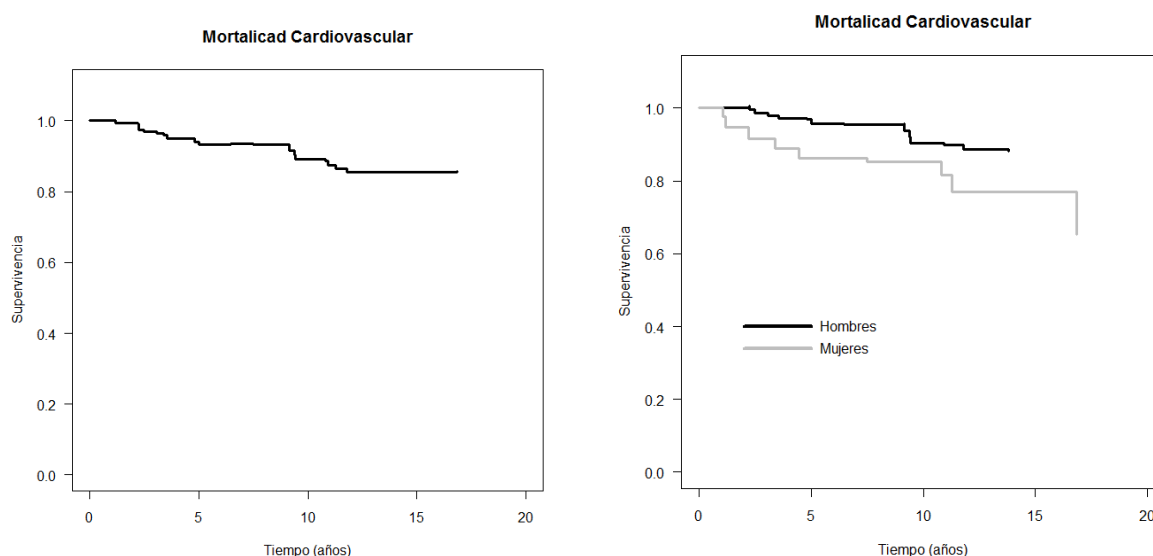


Figura 18: Mortalidad relativa de causa cardiovascular: global (izquierda) y por sexos (derecha)

C) CÁNCER

La mortalidad por cáncer fue menor de lo esperable a lo largo de todo el estudio pero sólo de forma significativa a los 5 años. Se diagnosticaron 38 cánceres (distintos del adenocarcinoma esofágico) en 31 pacientes (varones 29), de los que en 15 fue la causa de muerte; Estos 15 eran todos varones, conformando la principal causa de muerte en hombres.

D) OTRAS CAUSAS DE MORTALIDAD

La mortalidad por enfermedades infecciosas fue superponible a la población general y por enfermedades digestivas fue un 5% superior a la esperada a los 10 años y un 7% a los 15 años de seguimiento.

VI.4 APARICIÓN DE OTROS TUMORES:

En la tabla 17 se expone la incidencia de cánceres en otros órganos, así frente a los 5 casos con adenocarcinoma esofágico destacan 7 casos con cáncer de próstata, los 6 de carcinoma colorrectal, los 6 de vejiga urinaria y los 5 de laringe.

Por sistemas (tabla 18) destacan los 14 casos con tumores del sistema nefro-urológico, 8 del sistema respiratorio y vías aéreas y 8 en otros órganos digestivos.

Tabla 17: Incidencia y mortalidad por tipo de tumor

Incidencia de tumores	casos	Mortalidad por tumor	casos
cáncer próstata	7	Cáncer próstata	4
cáncer colon	6	Cáncer laringe	3
cáncer vejiga	6	Leucemia	2
cáncer laringe	5	Cáncer pulmón	2
cáncer pulmón	2	Cáncer colon	1
Leucemia	2	Carcinoma cervical	1
adenocarcinoma cervical	1	Cáncer cerebral	1
cáncer cerebral	1	Cáncer páncreas	1
cáncer cutáneo	1		
cáncer esófago escamoso	1		total 15
cáncer mama	1		
cáncer páncreas	1		
cáncer renal	1		
síndrome mielodisplásico	1		
enfermedad de Paget	1		
leucemia mieloide crónica	1		
	37		

Tabla 18: Incidencia y mortalidad por cáncer agrupados por sistemas

Incidencia de cáncer	casos	Mortalidad por cáncer	casos
Urológico	14	Respiratorio	6
Respiratorio	8	Urológico	4
Digestivo	8	Digestivo	2
Hematológico	4	Hematológico	2
Otros	3	Cerebral	1

Capítulo VII

Discusión

VII DISCUSIÓN:

VII.1 PRINCIPALES HALLAZGOS

Los principales hallazgos de nuestro estudio fueron la confirmación de que el riesgo degenerativo del esófago de Barrett sin displasia es muy bajo y que la presencia de esófago de Barrett sin displasia tiene escasa relevancia en la expectativa de vida del paciente concreto siendo las enfermedades concurrentes las que condicionaran su supervivencia en especial las enfermedades circulatorias.

Es de los pocos estudios que incluyen una población homogénea de pacientes con esófago de Barrett respecto del riesgo degenerativo al incluir sólo a sujetos con metaplasia intestinal, ausencia de displasia y esófago de Barrett largo lo que excluye a otros subgrupos con riesgo degenerativo dispar.

El estudio nos permite entrever una imagen muy completa de la historia natural de nuestros pacientes gracias a tres factores: la ausencia de selección de los pacientes en virtud de su expectativa vital o adherencia al seguimiento endoscópico; en segundo lugar al prolongado seguimiento clínico con 13 años de mediana y por último al alto porcentaje de fallecimientos que implica que $\frac{3}{4}$ partes de la cohorte no podrían ser seguidas más tiempo aunque se prolongase la recogida de datos.

A) RIESGO DE ADENOCARCINOMA DE ESÓFAGO

El riesgo degenerativo de nuestra serie con un 0,25% para adenocarcinoma esofágico por paciente-año de seguimiento se sitúa en lugar intermedio entre los resultados de tres recientes estudios poblacionales con gran rigor metodológico con los que compartimos los criterios de inclusión con la excepción de que estos estudios no descartan a los pacientes con esófago de Barrett corto.

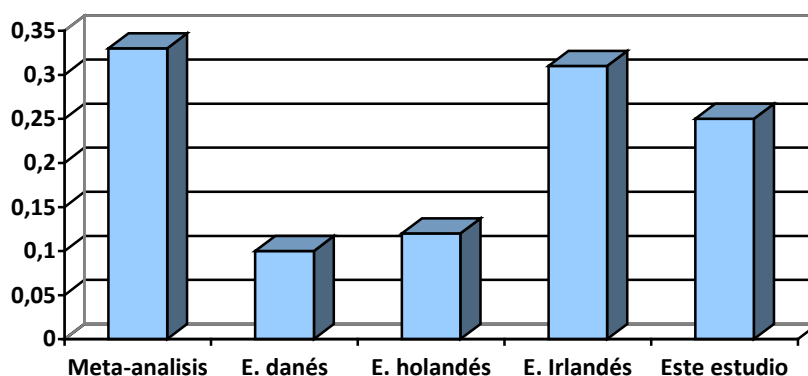


Figura 19 Riesgo de desarrollo de adenocarcinoma (ACE): % por paciente-año de seguimiento

Así el estudio que incluyó a toda la población danesa (164) obtuvo un riesgo de adenocarcinoma del 0,1% y de displasia de alto grado del 0,16% pac-año. Un estudio norirlandés comunica un riesgo de adenocarcinoma del 0,31% (110), y por último, un estudio poblacional holandés halló un riesgo de 0,12% para los pacientes con metaplasia intestinal sin displasia, que subía a 0,36% para los pacientes con displasia de bajo grado al inicio del estudio (165).

Nuestros resultados son igualmente congruentes con los obtenidos por un extenso meta-análisis publicado en 2012 (166) con similares criterios de inclusión y que determinó un riesgo degenerativo del 0,33% anual (1 cáncer cada 300 pacientes seguidos un año) que los autores atribuyen a los pacientes con esófago de Barrett largo sin displasia, estimando para los escasos pacientes con Barrett corto un riesgo del 0,19% (1 caso de cada 500). Del mismo modo el riesgo de desarrollar displasia de alto grado o adenocarcinoma y displasia de alto grado en nuestro estudio es comparable a los resultados de los estudios apuntados.

La aparición de un carcinoma en un paciente con un esófago de Barrett sin displasia es un evento tan infrecuente como muchas otras entidades que consideramos raras. Fueron diagnosticados cuatro adenocarcinomas esofágicos pero casi el doble de tumores de colon, en total concurren 38 cánceres en otros órganos y sistemas. Con este bajo riesgo se pone en cuestión la eficiencia de los programas de seguimiento endoscópico para los pacientes con esófago de Barrett sin displasia. Estudios de coste-eficacia indican que con riesgos del 0,38% solo es asumible el seguimiento endoscópico cada 5 años (76) y otro estudio en el contexto de la sanidad británica concluyó que con riesgo del 0,5% es más barato y tiene mejor calidad de vida no hacer nada que realizar seguimiento endoscópico a cualquier intervalo (167).

En nuestro estudio el sexo femenino no excluyó del riesgo degenerativo pues una mujer desarrolló una displasia de alto grado y otra un adenocarcinoma esofágico; todo ello, a pesar de ser una cohorte con un porcentaje bajo de mujeres y más jóvenes que la cohorte femenina de otras series. Este dato no respaldaría la recomendación de varias guías sobre un seguimiento distinto en función del sexo o incluso limitar el mismo a los varones a los que un meta-análisis de 2008 atribuye el doble de riesgo degenerativo (168).

B) DISPLASIA DE ALTO GRADO

La displasia de alto grado se comportó como una entidad diferenciada de los casos con cáncer, así los pacientes eran significativamente más jóvenes y con un seguimiento endoscópico más frecuente que denota un mejor estado de salud a juzgar por la adherencia de este subgrupo al programa de seguimiento endoscópico. Esta relación entre el desarrollo de displasia con el tiempo de evolución del Barrett ha sido evidenciado en el estudio poblacional holandés (165).

La juventud y mayor adherencia al seguimiento endoscópico de los pacientes que presentaron displasia de alto grado se reproducen en los pacientes que desarrollaron displasia de bajo grado y en los 10 pacientes con antecedente de cirugía antirreflujo, además en estos dos últimos subgrupos la mortalidad fue mucho menor que la del resto de la serie. Sin embargo, los

adenocarcinomas esofágicos aparecieron sobre pacientes más viejos con menor adherencia al seguimiento endoscópico posiblemente por su edad y comorbilidad pero sin diferencias en el tiempo de seguimiento clínico entre los casos con adenocarcinoma y los casos con displasia de alto grado.

Estos datos sugieren que existen dos colectivos: el primero conformado por sujetos más jóvenes con buen estado de salud y baja mortalidad, que mantienen una buena adherencia al seguimiento endoscópico cuyo esófago de Barrett en caso de degenerar lo hará en forma de displasia de alto grado apreciada en programas de seguimiento y con buen pronóstico y baja mortalidad.

El otro colectivo más numeroso formado por pacientes más viejos con peor estado de salud y menor adherencia al seguimiento endoscópico en los que la muerte por otras enfermedades es mucho más frecuente y que de degenerar lo harán en adenocarcinoma confirmados en endoscopias motivadas por síntomas de alarma al haber interrumpido los programas de seguimiento.

En nuestro estudio la aparición de displasia de bajo grado durante el seguimiento y en menor medida el antecedente de cirugía antirreflujo se asocian al desarrollo de adenocarcinoma esofágico y no a la aparición de displasia de alto grado ofreciéndonos una oportunidad de selección de pacientes con mayor riesgo.

C) DISPLASIA DE BAJO GRADO

La aparición de displasia de bajo grado en un control endoscópico se asocia al desarrollo futuro de adenocarcinoma esofágico confirmado su potencialidad como herramienta para seleccionar a los casos con mayor riesgo.

En nuestra serie, uno de cada cuatro pacientes que presentó displasia de bajo grado durante el seguimiento acabó desarrollando cáncer o displasia de alto grado con un riesgo de 1,7% frente al 0,35% de los que no desarrollaron displasia de bajo grado (HR 5,3 IC95% 1,3-22,7 P=<0,02). Resultados muy similares a los comunicados por «Lim et al» para pacientes con esófago de Barrett largo sin displasia que desarrollan displasia de bajo grado durante el seguimiento (HR 5,9, IC95% 2,6-13,4, P=<0,001) (169).

Una de las limitaciones de la displasia de bajo grado como marcador de riesgo es que aparece descrita solamente en los antecedentes de la cuarta parte de los pacientes con cáncer (171). En nuestra serie dos pacientes con cáncer no tenían el antecedente de displasia de bajo grado por lo que el hallazgo de displasia de bajo grado indica que el paciente debe ser seguido de forma preferente pero su ausencia no descarta completamente el riesgo pues puede estar motivada por una menor adherencia al seguimiento endoscópico.

Otra limitación se deriva de la asociación establecida entre el número de endoscopias y la probabilidad de descubrir displasia, así cuantas más endoscopias realiza el paciente más posibilidades de seleccionar una muestra con displasia de bajo grado. Luego para detectar la displasia de bajo grado son precisas endoscopias periódicas a los pacientes sin displasia lo que se contradice con limitar el seguimiento endoscópico sólo a pacientes con displasia.

Algunas cifras aclaran este dilema, así controlar sólo a los pacientes con displasia de bajo grado reduciría el número de pacientes a seguir en un 90-95% (110); Sólo el 10% de los 42.207 pacientes del estudio poblacional holandés presentaban displasia de bajo grado (165) lo que reduce considerablemente la población diana. Un estudio multicéntrico de 2013 que incluyó a 1400 pacientes sin displasia seguidos durante 5 años concluye que a los sujetos en los que no se detecta displasia en endoscopias repetidas tienen un riesgo degenerativo tan bajo que pueden ser excluidos de los programas de seguimiento (170).

Por último, es preciso destacar que el hallazgo de displasia de bajo grado en un control endoscópico no se repetía en las sucesivas endoscopias de seguimiento del mismo paciente. Esta evanescencia de la displasia también aparece descrita en la bibliografía donde sólo el 25-30% de los pacientes mantienen el diagnóstico en las endoscopias de control (171,172). Se justifica este fenómeno en la aleatoriedad de lugar de toma de las biopsias, variabilidad en

la interpretación histológica de la muestra y dispar adherencia de las unidades de endoscopia al protocolo de seguimiento. En un escenario tendente a reducir el número de controles endoscópicos a los pacientes sin displasia es de capital importancia que los escasos controles sean realizados conforme a los estándares de calidad y rigor metodológico y así evitar que la ausencia de displasia esté motivada por la insuficiente o inadecuada toma de biopsias.

D) ANTECEDENTE DE CIRUGÍA ANTIRREFLUJO

Los diez casos de nuestra serie son muy escasos lo que limita la extrapolación de los resultados pero el antecedente de cirugía antirreflujo no fue un factor protector de la aparición de displasia de alto grado ni de adenocarcinoma, incluso el análisis de supervivencia indica mayor riesgo de cáncer en los pacientes operados posiblemente al seleccionar casos con mayor supervivencia.

Los pacientes sometidos a cirugía están seleccionados pues sólo se opera los pacientes con mayor severidad clínica, con baja comorbilidad y mayor expectativa de vida que también condicionan un seguimiento más extenso lo que puede explicar la mayor incidencia de cáncer. En nuestra serie los pacientes con funduplicatura previa era más jóvenes, con mayor adherencia al seguimiento endoscópico y presentaron una supervivencia muy superior a la de la cohorte.

Una revisión sistemática de 25 series quirúrgicas en la que se analizó esta controversia no pudo confirmar el efecto protector de la cirugía anti-reflujo cuando en el análisis se incluían sólo los estudios controlados (173). Un meta-análisis no encontró diferencias entre la cirugía y el tratamiento médico en la reducción del riesgo de adenocarcinoma esofágico, descartando un rol antitumoral de la cirugía antirreflujo. (174). La indicación quirúrgica tiene otros objetivos terapéuticos pero la reducción del riesgo degenerativo no parece ser uno de ellos.

E) ¿LA PRESENCIA DE ESÓFAGO DE BARRETT EN UN PACIENTE ACORTA SU ESPERANZA DE VIDA?

Con el paso de los años aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de esófago que aparece como norma a edades avanzadas, sin embargo, la mayoría de los pacientes fallecen antes de desarrollar cáncer por otras enfermedades intercurrentes y más prevalentes. Así, el cáncer de esófago sólo explica un 5-10% de las muertes de los pacientes con esófago de Barrett (175) y no justifica el aumento de mortalidad apreciado en el colectivo respecto de la población general.

La expectativa de vida de nuestra serie fue menor que la esperada a los 10 y 15 años de seguimiento, en comparación con la población general de nuestra región ajustando los cálculos por edad y sexo. La mortalidad de las

mujeres fue más del doble de la esperada, en especial de las más jóvenes lo que indica comorbilidad grave asociada en este subgrupo. Así de 22 exitus entre las mujeres, tres cuartas partes se debieron a enfermedad cardio o neurovascular.

«Moayyedi et al» aprecian un aumento de mortalidad en los pacientes con Barrett respecto a la población general ajustados por edad y sexo pero fueron las muertes por enfermedad coronaria y bronconeumonías las que explicaban dicho aumento (176). «Solaymani-Dobaran et al» a través de extenso estudio poblacional sobre 1677 pacientes (177) describe un 37% de aumento de la mortalidad en los pacientes con Barrett y más de la mitad de este aumento se explicaba por causas extraesofágicas y circulatorias. Un estudio observacional de 502 pacientes describe un aumento de mortalidad para los pacientes con Barrett del 21% pero sólo el 5% se explica por el adenocarcinoma esofágico, el resto es causado por otras enfermedades digestivas o cardiovasculares (178) siendo los resultados generales de este estudio muy similares al nuestro. Otro estudio poblacional inglés sobre 8448 pacientes y 727 mil pacientes-año de seguimiento (179) aprecia un aumento de la mortalidad del 21% en los pacientes con esófago de Barrett siendo significativas las diferencias para enfermedades respiratorias y digestivas, no para el cáncer excluidos los casos con adenocarcinoma esofágico que supusieron el 4,5% de las muertes. En este extenso estudio la mortalidad por causas circulatorias fue del 32%, por cáncer 28%, por enfermedades respiratorias 15% y

por digestivas 8%. En la tabla 19 se resumen los resultados de los principales estudios en cuanto número de muertes, riesgo y causas de muerte.

Tabla 19: Resumen de los principales estudios con causas de mortalidad en el esófago de Barrett:

	Pacientes	Exitus (%)	Otros cánceres	Cardiovas.	Respirat	Digest.	Otros	Desconocido
Anderson (2003) ¹⁸²	2373	253 (10,7%)	22,5	38,3	18,2	6,7	9,5	-
Jung (2011) ¹²²	355	107 (30,1%)	23,4	31,8	11,2		17,8	11,2
Cook (2007) ¹⁷⁸	502	246 (49%)	16,7	41,1	16,3	5,7	15	
Moayyedi (2008) ¹⁷⁶	1252	245 (19,3)	18,2	28,5	29,8	3	14	-
Caygill (2012) ¹⁸⁰	1150	279 (24,3%)	16,1	33,7			28,3	6,1
Solaymani (2013) ¹⁷⁹	8448	961 (11,4%)	23,5	31,6	15,1	7,6	14,5	3,2
Este estudio	129	86 (66,7%)	17,4	45,2	11,9	10,7	34,5	2

Un reciente estudio de un hospital de segundo nivel en Rotherham Inglaterra (180) describe un ligero aumento de mortalidad en una cohorte de 1150 pacientes con esófago de Barrett. Este incremento se explica sólo por la mortalidad que condicionan los casos con adenocarcinoma esofágico y no por

el resto de patologías, lo que son unos resultados aparentemente muy dispares a los de nuestro estudio y al resto de las series. Este estudio siguió a los pacientes una media de 7 años y la mediana de edad de entrada en el estudio fue de 61 años, pacientes mucho más jóvenes que los de nuestro estudio, sin embargo, los pacientes que fallecieron tuvieron una mediana de edad de 70 años a la entrada y 78 al final muy similar a los casos de nuestra cohorte. Esta baja mortalidad puede ser explicada por incluir a pacientes más jóvenes y un menor seguimiento, así en nuestro estudio a los 5 años de seguimiento tampoco se aprecia un aumento de mortalidad respecto de la población general al incluir la unidad el intervalo de confianza, es a los 10 y 15 años cuando se incrementa la misma. En la tabla 20 se expone el resumen del seguimiento medio y edad de los pacientes en las principales series. Por otro lado este estudio de Rotherham tiene una altísima mortalidad por adenocarcinoma con un 16% que podría explicar la reducción en la mortalidad por otras causas. Otros estudios no han encontrado diferencias en la mortalidad de los pacientes con esófago de Barrett respecto de la población general (181, 182).

Del total de fallecimientos casi la mitad fueron causados por enfermedades circulatorias que representan la principal causa de muerte en términos absolutos para todas las series. En nuestra serie estas enfermedades causaron una mortalidad superior a la esperada para la población. Las posibles explicaciones incluyen una correlación real debido a compartir factores de riesgo comunes tales como la obesidad y el tabaquismo, así como, la posibilidad de

que los sujetos con tratamientos anticoagulantes y antiagregantes son más propensos a someterse a una endoscopia y, por tanto, ser más fácilmente diagnosticados de metaplasia de Barrett. Las enfermedades cardio y neurovasculares tienen factores de riesgo abordables con resultados de reducción en la morbimotalidad basados en la evidencia que serían más coste-efectivos para los pacientes con esófago de Barrett que las actuaciones directas sobre el propio esófago de Barrett en estos pacientes (179).

Tabla 20: Resumen de los principales estudios del riesgo de mortalidad en el esófago de Barrett

	Pacientes	Exitus (%)	HR	Seguimiento (años)	Edad (años)	Varones (%)	Pac-año
Anderson (2003) ¹⁸²	2373	253 (10,7%)	0.96	7	58,2	58%	7.413
Solaymani-Dodaran (2005) ¹⁷⁷	1677	111 (6%)	1.37	1,8	65	60%	2.615
Cook (2007) ¹⁷⁸	502	246 (49%)	1.21	10.5	58,8/68,7	54,8%	5.247
Moayyedi (2008) ¹⁷⁶	1252	245 (19,3)	>	6	60	63,4	5.700
Caygill (2012) ¹⁸⁰	1150	279 (24,3%)	=	7	61	63%	nc
Solaymani-Dodaran (2013) ¹⁷⁹	8448	961 (11,4%)	1,21	-	64	62%	726.873
Este estudio	129	86 (66,7%)	1,41	13	69	72,9	1582,1

También las enfermedades digestivas causaron una mortalidad ligeramente superior a la esperada al igual que en los estudios de Anderson (182), Cook (178) y Solaymani-Dodaran (179) lo cual se pone en relación con la mayor accesibilidad a las técnicas diagnósticas endoscópicas para los pacientes con patologías digestivas lo que permitiría diagnosticar casualmente a más casos con esófago de Barrett latente.

La mortalidad por cáncer de cualquier órgano o sistema fue similar a la población general y ausente entre las mujeres.

F) OTROS TUMORES

Los cánceres con mayor incidencia fueron urológicos, colorrectales y del área ORL (tabla 17). Varios artículos comunican un aumento del riesgo de cáncer en otros sistemas (183). Un reciente estudio controlado israelí con 3669 pacientes con esófago de Barrett procedentes una base de datos poblacional recogida a lo largo de 10 años (184) describe un aumento de la incidencia de cáncer de colon (RR 1,98), próstata (RR 1,99), tiroides (RR 4,4), riñón (RR 3.25), vejiga (RR 2,28) , melanoma (RR 3,39) y mieloma (RR 5,34). En el estudio con mayor número de muertes analizadas tampoco demostró un aumento de la mortalidad por cáncer una vez excluidos los casos con adenocarcinoma de esófago (179). Este aumento de diagnósticos no se reflejaría

en nuestro estudio en un aumento de la mortalidad lo que podría explicarse por la mayor accesibilidad a los recursos sanitarios de los pacientes con esófago de Barrett lo que conllevaría un adelanto en el diagnóstico sin trascendencia en la mortalidad.

VII.2 LIMITACIONES

Existen limitaciones en la generabilidad de los resultados al ser una cohorte limitada de pacientes procedentes de un solo centro y cierta selección de casos con un estado de salud más deteriorado por ser un centro de tercer nivel asistencial.

Si la obtención de un grupo homogéneo desde el punto de vista de riesgo degenerativo es un punto fuerte de la serie, una debilidad reside en que el 30% de la serie sólo había realizado una endoscopia digestiva durante el periodo de seguimiento. Este dato es consecuencia de haber incluido a todos los pacientes a los que se les estableció el diagnóstico durante el periodo de inclusión, al igual que en los estudios poblacionales antes reseñados, para así evitar seleccionar sólo a los pacientes bajo seguimiento endoscópico. En un hospital terciario los pacientes con pluripatología tienen más posibilidades de ser sometidos a estudios endoscópicos por causas diversas ajenas a la enfermedad por reflujo gastro-esofágico por lo que es común el hallazgo casual

de un esófago de Barrett. Su morbilidad les excluye de seguimiento endoscópico pero su seguimiento clínico nos aporta información sobre el riesgo degenerativo, especialmente cuando el seguimiento es tan extenso como en el presente estudio con una mediana de 13 años. Nuestra proporción de seguimiento endoscópico es muy similar a la publicada por «Macdonald et al» (79) que de 409 pacientes con esófago de Barrett sólo el 35% fueron susceptibles de seguimiento endoscópico.

Los estudios en base a series endoscópicas tiene el sesgo inherente a incluir a pacientes con un mejor estado de salud pero también tienden a incluir todos los nuevos casos de cáncer durante el periodo de estudio aunque su seguimiento hubiese sido nulo o muy escaso por lo que la estimación del riesgo degenerativo obtenido es mayor del real. Los estudios poblacionales o de seguimiento clínico evitan este sesgo soslayando dicha selección de pacientes.

Los casos de sexo femenino de nuestra serie eran más jóvenes que los varones al contrario de lo que acontece en la mayoría de las series lo que refleja de forma indirecta un inhabitual peor estado de salud en la cohorte de mujeres lo que limita la extrapolación de los resultados a otras poblaciones.

Otra posible limitación en la interpretación de los resultados es la comparación de la mortalidad de la serie con las causas de mortalidad de la población registrada en las tablas oficiales de la Comunidad Autónoma donde

la causa de muerte está recogida de los certificados oficiales de defunción, siendo esta información más imprecisa que la causa de muerte obtenida por el seguimiento clínico de la serie. Son posibles sesgos tanto a la hora de recoger la información en los certificados como a la hora de su codificación. En este sentido algunos autores sugieren la conveniencia de utilizar controles internos en vez de la comparación con datos externos (185), si bien, el peligro es minusvalorar el riesgo de mortalidad de la serie comparada y en nuestro estudio la mortalidad fue mucho mayor que la del grupo control.

VII.3 IMPLICACIONES PRACTICAS

Del estudio de la mortalidad y el escaso riesgo degenerativo se puede inferir que las causas que acortan la vida en los pacientes con esófago de Barrett son distintas a las complicaciones de esta enfermedad por lo que en un paciente con esófago de Barrett sin displasia los recursos deben ser centrados sobre otras entidades cuyos factores de riesgo son abordables como las enfermedad circulatorias y sobre otros tumores más prevalentes y con eficaces programas de diagnóstico precoz como el cáncer de colon. Todo paciente con una enfermedad asociada que potencialmente acorte la expectativa vital debería ser excluido del seguimiento endoscópico al ser improbable que viva lo suficiente para desarrollar un cáncer esofágico o que si lo desarrolla vaya a poder ser tratado con intención curativa.

Los pacientes que desarrollan displasia de bajo grado durante el seguimiento tienen mayores probabilidades de degeneración por lo se deben priorizar las actuaciones sobre este colectivo y para asegurar la fiabilidad del establecimiento de la ausencia de displasia es preciso que los controles endoscópicos sean realizados con calidad y rigor metodológico.

Por último no se debe excluir del seguimiento a pacientes con antecedentes de cirugía antirreflujo pues su mayor expectativa de vida les expone a un mayor riesgo degenerativo.

Capítulo VIII

Conclusiones

VIII CONCLUSIONES:

- La incidencia de adenocarcinoma de esófago o displasia de alto grado sobre esófago de Barrett sin displasia es muy baja.
- A la baja incidencia de adenocarcinoma esofágico contribuye la mayor mortalidad de los pacientes con esófago de Barrett largo sin displasia por la concurrencia de otras enfermedades más prevalentes como son las enfermedades circulatorias.
- El desarrollo de displasia de bajo grado durante el seguimiento de los pacientes con esófago de Barrett sin displasia y en menor medida el antecedente de cirugía antirreflujo permiten seleccionar a pacientes con mayor riesgo de adenocarcinoma esofágico
- El antecedente de cirugía antirreflujo no es un factor protector de la aparición de adenocarcinoma o displasia de alto grado en el esófago de Barrett largo sin displasia.

Apéndices

TABLAS

Tabla 1 Pacientes excluidos	68
Tabla 2 Descriptivos variables cuantitativas.....	69
Tabla 3: Distribución por Edad	69
Tabla 4: Longitud de la metaplasia.....	70
Tabla 5: Años de seguimiento clínico y endoscópico.....	71
Tabla 6: Número de endoscopias durante el seguimiento	72
Tabla 7: Resumen casos con Adenocarcinoma	73
Tabla 8 Relación de variables con desarrollo de Adenocarcinoma	75
Tabla 9: Resumen casos con Displasia de Alto Grado	76
Tabla 10 Relación de variables con Displasia de Alto Grado.....	77
Tabla 11 Relación de variables con aparición de Adenocarcinoma o Displasia de Alto Grado	83
Tabla 12: Causas de muerte por Sexos	87
Tabla 13: Tasas de supervivencia relativa global y por sexos a los 5, 10 y 15 años:.....	89
Tabla 14: Riesgo de mortalidad por edad y sexo.....	90
Tabla 15: Causas de muerte agrupadas por sistemas.....	91
Tabla 16: Supervivencia relativa por causa de muerte y sexo a los 5, 10 y 15 años de seguimiento.....	91

Tabla 17: Incidencia y mortalidad por tipo de tumor	96
Tabla 18: Incidencia y mortalidad por cáncer agrupados por sistemas.....	96
Tabla 19: Resumen de los principales estudios con causas de mortalidad en el esófago de Barrett:.....	109
Tabla 20: Resumen de los principales estudios del riesgo de mortalidad en el esófago de Barrett.....	111

FIGURAS

Figura 1 Norman Rupert Barrett (1903-1979).....	23
Figura 2: La paradoja del esófago de Barrett: los recursos se centran sobre sólo la parte de pacientes con enfermedad conocida, la mayoría de los cuales no desarrollará adenocarcinoma que aparece principalmente sobre el resto de pacientes con esófago de Barrett no diagnosticado.....	36
Figura 3: Flujograma de pacientes	68
Figura 4: Años de seguimiento por paciente. Abscisas: número pacientes; Ordenadas: años de seguimiento clínico.....	71
Figura 5: Pacientes por número de endoscopias altas. Abscisas: número de pacientes. Ordenadas: número de endoscopias altas.	72
Figura 6: Curvas de riesgo de adenocarcinoma para pacientes con y sin presencia de displasia de bajo grado. Curva verde con aparición de displasia, curva azul sin displasia de bajo grado	78
Figura 7: Curvas de riesgo de adenocarcinoma para pacientes con y sin antecedentes de cirugía antirreflujo. Curva verde con antecedentes de funduplicatura, curva azul sin este antecedente	79
Figura 8: Curvas de riesgo de adenocarcinoma para pacientes con y sin presencia de displasia de bajo grado. Curva verde con aparición de displasia, curva azul sin antecedente de displasia	80
Figura 9: Curvas de riesgo de displasia de alto grado para pacientes con y sin antecedentes de cirugía antirreflujo. Curva verde con antecedentes de funduplicatura, curva azul sin este antecedente.....	81
Figura 10: Curvas de riesgo de adenocarcinoma o displasia de alto grado para pacientes con y sin presencia de displasia de bajo grado. Curva verde con aparición de displasia, curva azul sin aparición de displasia de bajo grado	85

Figura 11: Curvas de riesgo de adenocarcinoma o displasia de alto grado para pacientes con y sin antecedentes de cirugía antirreflujo. Curva verde con antecedentes de funduplicatura, curva azul sin este antecedente.....	86
Figura 12: Curvas de supervivencia relativa (negro) y observada (gris).....	88
Figura 13: Tasas de supervivencia a los 5, 10 y 15 años de seguimiento. Izquierda: supervivencia observada. Derecha: supervivencia relativa. Cajas con amplitud por el intervalo de confianza a 95% y división central por la media.	89
Figura 14: Tasas de supervivencia relativa por causa de muerte. Izquierda: 5 años. Centro: 10 años. Derecha: 15 años. Cajas con amplitud por el intervalo de confianza a 95% y división central por la media.	92
Figura 15 Tasas de supervivencia relativa MASCULINA por causa de muerte. Izquierda: 5 años. Centro: 10 años. Derecha: 15 años. Cajas con amplitud por el intervalo de confianza a 95% y división central por la media.....	92
Figura 16: Tasas de supervivencia relativa FEMENINA por causa de muerte. Izquierda: 5 años. Izquierda: 5 años. Centro: 10 años. Derecha: 15 años. Cajas con amplitud por el intervalo de confianza a 95% y división central por la media.	93
Figura 17: Mortalidad relativa de causa Neurovascular: global (izquierda) y por sexos (derecha).....	94
Figura 18: Mortalidad relativa de causa cardiovascular: global (izquierda) y por sexos (derecha).....	95
Figura 19 Riesgo de desarrollo de adenocarcinoma (ACE): % por paciente-año de seguimiento	100

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Pohl H, Sirovich B, Welch HG. «Esophageal adenocarcinoma incidence: are we reaching the peak?». *Cancer Epidemiol Biomarkers Pre*, 2010;19:1468-70
- 2 Holmes RS, Vaughan TL. «Epidemiology and pathogenesis of esophageal cancer». *Semin Oncol*, 2007;17:2-9
- 3 Polednak AP. «Trends in survival for both histologic types of esophageal cancer in US surveillance, epidemiology and end results areas». *Int J Cancer*, 2003;105:98-100.
- 4 Haggitt RC. «Barrett's esophagus, dysplasia, and adenocarcinoma». *Hum Pathol*, 1994;25:982-983.
- 5 Montgomery E, Bronner MP, Golblum JR, et al. «Reproducibility of the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus: a reaffirmation». *Hum Pathol*, 2001;32:368-378
- 6 Jenkins GJS, Doak SH, Parry JM, et al. «Genetic pathways involved in the progression of Barrett's metaplasia to adenocarcinoma». *Br J of Surg*, 2002;89:824–837
- 7 Koppert LB, Wijnhoven VP, Van Dekken H, et al. «The molecular biology of esophageal adenocarcinoma». *J Surg Oncol*, 2005;92:169–190
- 8 Reid BJ, Galipeau PC, and Vaughan TL. «Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma: time for a new synthesis». *Nature Reviews Cancer*, 2010;10:87–101
- 9 Shaheen Nj, Crosby MA, Bozyski WM, et al. «Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus?». *Gastroenterology*, 2000;119:333-338

- 10 Hage M, Slersema PD, van Dekken E, et al. «Oesophageal cancer incidence and mortality in patients with long-segment Barrett's oesophagus after a mean follow-up of 12.7 years». *Scan J Gastroenterol*, 2004;39:1175-1179
- 11 Barrett NR. «Chronic peptic ulcer of the oesophagus and oesophagitis». *Br J Surg*, 1950;38:175-182
- 12 Spechler SJ y Goyal RK. «The columnar-lined esophagus, intestinal metaplasia, and Norman Barrett». *Gastroenterology*, 1996; 110:614-621
- 13 Tileston W. «Peptic ulcer of the esophagus». *Am J Med Sci*, 190;132:1533-1536
- 14 Boshier LH y Taylor FH. «Heterotopic gastric mucosa in the esophagus with ulceration and stricture formation». *J Thorac Surg*, 1951;21:306-312
- 15 Allison PR y Jonhstone AS. «The esophagus lined with gastric mucous membrane». *Thorax*, 1953; 6:127-130
- 16 Moersch RN, Ellis FH y McDonald JR. «Pathologic changes occurring in severe reflux esophagitis». *Surg Gynecol Obstet*, 1959;108:476-484
- 17 Paul A, Trier JS, Dalton MD, et al. «The histologic spectrum of Barrett's esophagus». *N Engl J Med*, 1976;295:476-480
- 18 Adler RH. «The lower esophagus lined by columnar epithelium: its association with hernia hiatal, ulcer, stricture, and tumor». *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1963;45:13-32
- 19 Haggitt RC y Dean PJ. «Adenocarcinoma complicating columnar epithelium-lined (Barrett's) esophagus». *Am J Clin Pathol*, 1978;70:1-5
- 20 Spechler SJ. «Clinical practice. Barrett's esophagus». *N Eng J Med*, 2002;346:836-842

-
- 21 Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. «Prevalence of Barrett's Esophagus in the General Population: An Endoscopic Study». *Gastroenterol*, 2005;129:1828–1831
- 22 Zagari RM, et al. «Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study». *Gut*, 2008;57:1354–1359
- 23 Winters C, Spurling TJ, Chobanian SJ, et al. «Barrett's esophagus: a prevalent occult complication of gastroesophageal reflux disease». *Gastroenterology*, 1987;92:118-124
- 24 Lieberman DA, Oehlke M, Helfand M. «Risk factors for Barrett's esophagus in community-based practice. GORGE consortium. Gastroenterology Outcomes Research Group in Endoscopy». *Am J Gastroenterol*, 1997;92:1293–1297
- 25 Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, et al. «Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma». *N Engl J Med*, 1999;340:825–831
- 26 Farrow DC, Vauhgam TL, Sweeney C, et al. «Gastroesophageal reflux disease, use of H2 receptor antagonists, and risk of esophageal and gastric cancer». *Cancer Causes Control*, 2000;11:231–238.
- 27 Quante M, Bhagat G, Abrams JA, et al. «Bile acid and inflammation activate gastric cardia stem cells in a mouse model of Barrett-like metaplasia». *Cancer Cell*, 2012;21:36–51
- 28 Kaur BS, Triadafilopoulos G. «Acid- and bile-induced PGE(2) release and hyperproliferation in Barrett's esophagus are COX-2 and PKCepsilon dependent». *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2002;283:G327–G334
- 29 Orlando RC. «Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease». *J Clin Gastroenterol*, 2008;42(5):584–588
-

- 30 Kazumori H, Ishihara S, Rumi MA, et al. «Bile acids directly augment caudal related homeobox gene *Cdx2* expression in oesophageal keratinocytes in Barrett's epithelium». *Gut*, 2006;55:16–25.
- 31 Iijima K, Henry E, Moriya A, et al. «Dietary nitrate generates potentially mutagenic concentrations of nitric oxide at the gastroesophageal junction». *Gastroenterology*, 2002;122:1248–1257
- 32 Kusaka G, Uno K, Iijima K, et al. «The role of nitric oxide in the induction of caudal-type homeobox 2 through epidermal growth factor receptor in the development of Barrett's esophagus». *Scand J Gastroenterol*, 2012;47:1148–1158
- 33 Orlando, RC. «Mucosal Defense in Barrett's Esophagus». In: S, R.; Sharma, P., editors. *Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma*. Blackwell Publishing, Ltd; Oxford, UK: 2006. p. 60-72
- 34 Dixon J, et al. «Esophageal mucin: an adherent mucus gel barrier is absent in the normal esophagus but present in columnar-lined Barrett's esophagus». *Am J Gastroenterol*, 2001;96:2575–2583
- 35 Robertson EV, Derakhshan MH, Wirz AA, et al. «Central obesity in asymptomatic volunteers is associated with increased intrasphincteric acid reflux and lengthening of the cardiac mucosa». *Gastroenterology*, 2013;145:730–739
- 36 El-Serag HB, Kvapil P, Hacken-Bitar, et al. «Abdominal obesity and the risk of Barrett's esophagus». *Am J Gastroenterol*, 2005;100:2151-2156
- 37 Vaughan TL, et al. «NSAID use, BMI, and anthropometry in relation to genetic and cell cycle abnormalities in Barrett's Esophagus». *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2002;11:745–752
- 38 Edelstein ZR, Farrow DC, Bronner MP, Rosen SN, Vaughan TL. «Central adiposity and risk of Barrett's esophagus». *Gastroenterology*, 2007;133:403–11

-
- 39 Corley DA, et al. «Abdominal obesity and body mass index as risk factors for Barrett's esophagus». *Gastroenterology*, 2007;133:34–41
- 40 Edelstein ZR, Bronner MP, Rosen SN, Vaughan TL. Risk factors for Barrett's esophagus among patients with gastroesophageal reflux disease: a community clinic-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:834–842
- 41 Smith KJ, O'Brien SM, Green AC, et al «Current and past smoking significantly increase risk for Barrett's esophagus». *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009 ;7:840-848
- 42 Kubo A, et al. «Cigarette smoking and the risk of Barrett's esophagus». *Cancer Causes Control*, 2009;20:303–11
- 43 Cook MB, Shaheen NJ, Anderson LA, et al. «Cigarette smoking increases risk of Barrett's esophagus: an analysis of the Barrett's and esophageal adenocarcinoma consortium». *Gastroenterology*, 2012;142:744–53
- 44 Cameron AJ, et al. «Gastroesophageal reflux disease in monozygotic and dizygotic twins». *Gastroenterology* 2002;122:55–59
- 45 Mohammed I, Cherkas LF, Riley SA, et al. «Genetic influences in gastroesophageal reflux disease: a twin study». *Gut* 2003;52:1085–1089
- 46 Ochs-Balcom HM, et al. «Consortium approach to identifying genes for Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma». *Transl Res*, 2007;150:3–17
- 47 Monés-Xiol J. Lo que veo es un Barrett. ¿Cuántas biopsias tomo? ¿Cada cuánto tiempo tengo que repetir la endoscopia? Y el tratamiento, ¿es distinto al de la ERGE sin Barrett?. En Domínguez-Muñoz JE. *Enfermedad por reflujo gastroesofágico*. Barcelona, Prous Science, 2003: 181-206
- 48 Bouchoud M, Gonvers JJ, Vader JP et al, «Appropriateness of gastroscopy: Barrett's esophagus». *Endoscopy*, 1999;31:604-610
-

- 49 Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, et al. «American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus». *Gastroenterology*, 2011;140(3):1084
- 50 Wang S, Puli SR, Shahenn NJ, et al. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus». *Am J Gastroenterol* 2008;103:788-797
- 51 Evans JA, Early DS, Fukami N, et al. «The role of endoscopy in Barrett's esophagus and other premalignant conditions of the esophagus». *Gastrointest Endosc*, 2012;76(6):1087-94
- 52 Fitzgerald Rc, et al. «British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus». *Gut* 2014;63:7-42
- 53 Boyer J, Laugier R, Chemali M, et al. «French Society of Digestive Endoscopy SFED guideline: monitoring of patients with Barrett's oesophagus». *Endoscopy*, 2007;39:840-842
- 54 Sampliner RE, Garewal HS, Fennerty MB, et al. «Lack of impact of therapy on extend of Barrett's esophagus in 67 patients». *Dig Dis Sci*, 1990; 35:93-96
- 55 Kastelein F, Spaander MCW , Steyerberg EW, et al. «Proton Pump Inhibitors Reduce the Risk of Neoplastic Progression in Patients With Barrett's Esophagus». *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013;11:282-288
- 56 Nguyen DM, El-Serag HB, Henderson L, et al. «Medication usage and the risk of neoplasia in patients with Barrett's esophagus». *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009;7:1299-1304
- 57 Duan L, Wu AH, Sullivan-Halley J, Bernstein L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of esophageal and gastric adenocarcinomas in Los Angeles County. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008;17:126–134
- 58 Galipeau PC, et al. NSAIDs modulate CDKN2A, TP53, and DNA content risk for future esophageal adenocarcinoma. *PLoS Med*, 2007;4:e67

-
- 59 Corley DA, Kerlikowske K, Verma R, Buffler P. Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2003;124:47–56
- 60 Vaughan TL, et al. «Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of neoplastic progression in Barrett's oesophagus: a prospective study». *Lancet Oncol*, 2005;6:945–52
- 61 Anderson LA, et al. «Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the esophageal inflammation-metaplasia-adenocarcinoma sequence». *Cancer Res*, 2006;66:4975–4982
- 62 Sadeghi S, et al. «Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and the risks of cancers of the esophagus». *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:1169–78
- 63 Hassal E y Weinstein WM. «Partial regression of childhood Barrett's esophagus after funduplication». *Am J Gastroenterol*, 1992; 87:1506-1512
- 64 Williamson WA, Ellis FH, Gipp SP, et al. «Effect of antireflux operation on Barrett's mucosa». *Ann Thorac Surg*, 1990; 49:537-542
- 65 Katz D, Rothstein R, Schened, et al. «The development of dysplasia and adenocarcinoma during endoscopic surveillance of Barrett's esophagus». *Am J Gastroenterol*, 1998;93:536-541
- 66 McDonald ML, Trastek VF, Alien MS, et al. «Barrett's esophagus: does an antireflux procedure reduce the need for endoscopic surveillance?». *J Thorax Cardiovasc Surg*, 1996;111:1135-1140
- 67 Low DE, Levine DS, Dail DH et al. «Histological and anatomic changes in Barrett's esophagus after antireflux surgery». *Am J Gastroenterol* 1999;94:80-85

68 Streitz JM J, Andrews CW J, Ellis FH. «Endoscopic Surveillance of Barrett's Esophagus». *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 1993;105:383–388.

69 Peters JH, et al. «Outcome of adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus in endoscopically surveyed and nonsurveyed patients». *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1994;108:813–21. discussion 821-822

70 van Sandick JW, et al. «Impact of endoscopic biopsy surveillance of Barrett's esophagus on pathological stage and clinical outcome of Barrett's carcinoma». *Gut*, 1998;43:216–222

71 Incarbone R, Bonavina L, Saino G, et al. «Outcome of esophageal adenocarcinoma detected during endoscopic biopsy surveillance for Barrett's esophagus». *Surg Endosc*, 2002;16:263–266

72 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

73 Fountoulakis A, et al. «Effect of surveillance of Barrett's oesophagus on the clinical outcome of oesophageal cancer». *Br J Surg*, 2004;91:997–1003

74 Rubenstein JH, Sonnenberg A, Davis J, et al. Effect of a prior endoscopy on outcomes of esophageal adenocarcinoma among United States veterans. *Gastrointest Endosc*, 2008;68:849–855

75 Streitz JM Jr, Ellis FH Jr, Tilden RI et al. «Endoscopic surveillance of Barrett's esophagus: a cost-effectiveness comparison with mammographic surveillance for breast cancer». *Am J Gastroenterology*, 1998;93:911-915

76 Provenzale D, Schmitt C y Wong JB. «Barrett's esophagus: a new look at surveillance based on emerging estimates of cancer risk». *Am J Gastroenterol*, 1999;94:2043-2053

- 77 Sonnenberg A, Soni A y Sampliner RE. «Medical decision analysis of endoscopic surveillance of Barrett's oesophagus to prevent oesophageal adenocarcinoma». *Aliment Pharmacol Ther*, 2002;16:41-50
- 78 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
- 79 MacDonald CE, Wicks AC, Playford Rj. «Final results from a 10-year cohort of patients undergoing surveillance for Barrett's oesophagus: observational study». *Br Med J*, 2000;321:1252-1255
- 80 Brown LM, Devesa SS, Chow WH. «Incidence of adenocarcinoma of the esophagus among white Americans by sex, stage, and age». *J Natl Cancer Inst*, 2008;100:1184-7
- 81 Bollschweiler E, Wolfgarten E, Gutschow C, Holscher AH. «Demographic variations in the rising incidence of esophageal adenocarcinoma in white males». *Cancer*, 2001;92:549-55
- 82 Bytzer P, Crhistense PB, Damker P, et al. «Adenocarcinoma of the esophagus and Barrett's esophagus: a population-based study». *Am J Gastroenterol*, 1999, 94:86-91
- 83 Fernandes ML, Seow A, Chan YH, Ho KY. «Opposing trends in incidence of esophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in a multi-ethnic Asian country». *Am J Gastroenterol*, 2006;101:1430-1436
- 84 Haghdoost AA, Hosseini H, Chamani G, et al. «Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus in Kerman, Iran». *Arch Iran Med*, 2008;11:364-70
- 85 Shibata A, Matsuda T, Ajiki W y Sobue T. «Trend in incidence of adenocarcinoma of the esophagus in Japan, 1993-2001». *Jpn J Clin Oncol*, 2008;38:464-468

- 86 Engel LS, Chow WH, Vaughan TL, et al. «Population attributable risks of esophageal and gastric cancers». *J Natl Cancer*, 2003;95:1404–1413
- 87 Chandra S, Gorospoe EC, Leggett C and Wang KK: "Barrett's esophagus in 2012: Updates in pathogenesis, treatment, and surveillance". *Curr Gastroenterol Rep*, 2013;15:322
- 88 Dulai GS, Guha S, Kahn KL et al. «Preoperative prevalence of Barrett's esophagus in esophageal adenocarcinoma: a systematic review». *Gastroenterology*, 2002;122:26-33
- 89 Kubo A, Corley DA. «Body mass index and adenocarcinomas of the esophagus or gastric cardia: a systematic review and meta-analysis». *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006;15:872–878
- 90 Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. «Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications». *Ann Intern Med*, 2005;143:199–211
- 91 Singh S, Sharma AN, Murad MH, et al. "Central Adiposity Is Associated With Increased Risk of Esophageal Inflammation, Metaplasia, and Adenocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 2013;22:S1542-3565(13)
- 92 Whiteman DC, Sadeghi S, Pandeya N, et al. «Combined effects of obesity, acid reflux and smoking on the risk of adenocarcinomas of the oesophagus». *Gut*, 2008;57:173–180
- 93 Anderson LA, Watson RG, Murphy SJ, et al. «Risk factors for Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma: results from the FINBAR study». *World J Gastroenterol*, 2007;13:1585–1594
- 94 Vaughan TL, Davis S, Kristal A y Thomas DB. «Obesity, alcohol, and tobacco as risk factors for cancers of the esophagus and gastric cardia: adenocarcinoma

versus squamous cell carcinoma». *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1995;4:85–92

95 Gammon MD, Schoenberg JB, Ahsan H, et al. «Tobacco, alcohol, and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia». *J Natl Cancer Inst*, 1997 Sep 3;89:1277-1284

96 Andrici J, MR Cox, Elick GD. «Cigarette smoking and the risk of Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis». *J Gastroenterol Hepatol*, 2013; 28:1258-1273

97 Mulholland HG, et al. «Glycemic index, carbohydrate and fiber intakes and risk of reflux esophagitis, Barrett's esophagus, and esophageal adenocarcinoma». *Cancer Causes Control*, 2009;20:279–288

98 Wu AH, Tseng CC, Hankin J, Bernstein L. «Fiber intake and risk of adenocarcinomas of the esophagus and stomach». *Cancer Causes Control*, 2007;18:713–722

99 Spechler SJ. «Barrett esophagus and risk of esophageal cancer: a clinical review». *JAMA*, 2013; 310 :627-636

100 Gerson LB, Shetler K, Triadafilopoulos G. «Prevalence of Barrett's esophagus in asymptomatic individuals». *Gastroenterology*, 2002;123:461-467

101 Sharma P, McQuaid K; Dent J, et al. «A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: the AGA Chicago Workshop». *Gastroenterology*, 2004;310:330

102 Shaheen NJ, Weinberg DS, Denberg TD, et al. «Upper endoscopy for gastroesophageal reflux disease: best practice advice from the clinical guidelines committee of the American College of Physicians». *Ann Intern Med*, 2012;157:808-16

- 103 Dulai GS, Guha S, Kahn KL, et al. «Preoperative prevalence of Barrett's esophagus in esophageal adenocarcinoma: a systematic review». *Gastroenterology*, 2002;122:26–33
- 104 Corley DA, Levin TR, Habel LA, Weiss NS, Buffler PA. «Surveillance and survival in Barrett's adenocarcinomas: a population-based study». *Gastroenterology*, 2002;122:633–640
- 105 Cooper GS, Kou TD, Chak A. «Receipt of previous diagnoses and endoscopy and outcome from esophageal adenocarcinoma: a population-based study with temporal trends». *Am J Gastroenterol*, 2009;104:1356–1362
- 106 Bytzer P, Christensen PB, Damkier P, Vinding K, Seersholm N. «Adenocarcinoma of the esophagus and Barrett's esophagus: a population-based study». *Am J Gastroenterol*, 1999;94:86–91
- 107 Chandra S, Gorospe EC, Leggett CL y Wang KK. «Barrett's Esophagus in 2012: Updates in Pathogenesis, Treatment, and Surveillance». *Curr Gastroenterol Rep*, 2013;15:332
- 108 Pohl H, Wrobel K, Bojarski C, et al. «Risk Factors in the Development of Esophageal Adenocarcinoma». *Am J Gastroenterol*, 2013;108(2):200-207
- 109 Balasubramanian G, Singh M, N Gupta, et al. «Prevalence and predictors of columnar lined esophagus in gastroesophageal reflux disease (GERD) patients undergoing upper endoscopy» *Am J Gastroenterol*, 2012;107:1655-1661
- 110 Bhat S, Coleman HG, Yousef F, et al. «Risk of a malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-base study». *J Natl Cancer Inst*, 2011;103:1049-1057
- 111 Chaves P, Cardoso P, Mendes De Almeida JC, et al. «Non-goblet cell population of Barrett's esophagus: an immunohistochemical demonstration of intestinal differentiation». *Hum Pathol*, 1999; 30: 1291–1295

-
- 112 Sharma P, Dent J, Armstrong D, et al. «The Development and Validation of an Endoscopic Grading System for Barrett's Esophagus: The Prague C&M Criteria». *Gastroenterology*, 2006;131:1392-1399
- 113 Anaparthi R, Gaddam S, Kanakadandi V, et al. «Association Between Length of Barrett's Esophagus and Risk of High-grade Dysplasia or Adenocarcinoma in Patients Without Dysplasia». *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013;11;1430-1436
- 114 Falk GW. «Barrett esophagus». *Gastroenterology*, 2002;122:1569-1591
- 115 Voutilainen M, Farkkila M, Juhola M, et al. «Specialized columnar epithelium of the esophagogastric junction: Prevalence and associations». *Am J Gastroenterol*, 1999;94:913-918
- 116 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
- 117 Leodolter A, Nocon M, Vieth M, et al. «Progression of specialized intestinal metaplasia at the cardia to macroscopically evident Barrett's esophagus: an entity of concern in the ProGERD study». *Scand J Gastroenterol*, 2012;47:1429-1435
- 118 Quante M, Bhagat G, Abrams JA, et al. «Bile acid and inflammation activate gastric cardia stem cells in a mouse model of Barrett-like metaplasia». *Cancer Cell*, 2012;21:36-51
- 119 Quante M, Abrams JA, Lee Y, et al. «Barrett esophagus: what a mouse model can teach us about human disease». *Cell Cycle*, 2012;11:4328-4338
- 120 Xian W, Ho KY, Crum CP, et al. «Cellular origin of Barrett's esophagus: controversy and therapeutic implications». *Gastroenterology*, 2012;142:1424-1430
- 121 Wang X, Ouyang H, Yamamoto Y, et al. «Residual embryonic cells as precursors of a Barrett's-like metaplasia». *Cell*, 2011;145:1023-1035
-

- 122 Jung KW, Talley NJ, Romero Y, et al. «Epidemiology and natural history of intestinal metaplasia of the gastroesophageal junction and Barrett's esophagus: a population-based study». *Am J Gastroenterol*, 2011;106:1447–1455
- 123 Chow WH, Blaser MJ, Blot WJ, et al. «An inverse relation between *cagA* strains of *Helicobacter pylori* infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma». *Cancer Res*, 1998;58:588–590
- 124 Kamangar F, Dawsey SM, Blaser MJ, et al. «Opposing risks of gastric cardia and noncardia gastric adenocarcinomas associated with *Helicobacter pylori* seropositivity». *J Natl Cancer Inst*, 2006;98:1445–1452
- 125 Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, et al. «Dysplasia in inflammatory bowel disease: Standardized classification with provisional clinical implications». *Hum Pathol*, 1983; 14:931-939
- 126 Flak GW, Rice TW, Goldblum JR y Richter JE. «Jumbo biopsy forceps protocol still misses unsuspected cancer in Barrett's esophagus with high-grade dysplasia». *Gastrointestinal Endosc*, 1999;49:170-174
- 127 Montgomery E, Bronner MP, Goldblum JR, et al. «Reproducibility of the diagnosis of dysplasia in Barrett esophagus: a reaffirmation». *Hum Pathol*, 2001;32:368–78
- 128 Reid BJ, Blount PL, Feng Z y Levine DS. «Optimizing endoscopic biopsy detection of early cancer in Barrett's high-grade dysplasia». *Am J Gastroenterol*, 2000;95:3089-3096
- 129 Kara M, Peters F, Ten Kate F, et al. «Narrow band imaging (NBI) elucidates the surface pattern characteristics of High-grade intraepithelial neoplasia (HGIN) in Barrett's esophagus (abstract)». *Gastrointest Endosc*, 2005;61;AB101
- 130 Gorospe EC, Wang KK. «Endoscopy: NBI in Barrett esophagus—look more and sample less». *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2012;9:250–251

-
- 131 Sharma P, Meining AR, Coron E, et al. «Real-time increased detection of neoplastic tissue in Barrett's esophagus with probe-based confocal laser endomicroscopy: final results of an international multicenter, prospective, randomized, controlled trial». *Gastrointest Endosc*, 2011;74(3):465–472
- 132 Curvers WL, Herrero LA, Wallace MB, et al. «Endoscopic tri-modal imaging is more effective than standard endoscopy in identifying early-stage neoplasia in Barrett's esophagus». *Gastroenterology*, 2010;139(4):1106–1114
- 133 Falk GW, Catalano MF, Sivak MV Jr, et al. «Endosonography in the evaluation of patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia». *Gastrointest Endosc*, 1994;40:207-212
- 134 Qumseya BJ, Wang H, Badie N, et al. «Dysplasia and Neoplasia in Patients with Barrett's Esophagus: Meta-Analysis and Systematic Review». *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013;11:S1542-3565
- 135 Lao CD, Simmons M; Syngal S, et al. «Dysplasia in Barrett esophagus: implications for chemoprevention». *Cancer*, 2004;100:1622-7
- 136 Alikhan M, Rex D, Khan A, et al. «Variable pathologic interpretation of columnar lined esophagus by general pathologists in community practice». *Gastrointest Endosc*, 1999;50:23-6
- 137 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;96:2839–2848
- 138 Bird-Lieberman EL, Dunn JM, Coleman HG, et al. «Population Based Study Reveals New Risk-Stratification Biomarker Panel for Barrett's Esophagus». *Gastroenterology*, 2012;143:927-935
- 139 Jin Z, Cheng Y, Gu W, et al. «A multicenter, double-blinded validation study of methylation biomarkers for progression prediction in Barrett's esophagus». *Cancer Res*, 2009;69:4112–5
-

- 140 den Hoed CM, van Blankenstein M, Dees J, Kuipers EJ. «The minimal incubation period from the onset of Barrett's oesophagus to symptomatic adenocarcinoma». *Br J Cancer* 2012;105:200-205
- 141 Scheell TG, Sontag SJ, Chejfec G, et al. «Long-term nonsurgical management of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia». *Gastroenterology*, 2001;120:1607-1619
- 142 Levine DS, Haggitt RC, Blount PL, et al. «An endoscopic biopsy protocol can differentiate high-grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus». *Gastroenterology*, 1993;105:40-50
- 143 Bj Reid, 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». *American Journal of Gastroenterology*, 2000;95:1669-1676
- 144 Buttar NS, Wang KK, Sebo TJ, et al. «Extent of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus correlates with risk of adenocarcinoma». *Gastroenterology*, 2001;120:1630-1639
- 145 Scheell TG, Sontag SJ, Chejfec G, et al. «Long-term nonsurgical management of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia». *Gastroenterology*, 2001;120:1607-1619
- 146 Levine DS, Haggitt RC, Blount PL, et al. «An endoscopic biopsy protocol can differentiate high-grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus». *Gastroenterology*, 1993;105:40-50
- 147 Pech O, Behrens A, May A, 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;57:1200-1206

-
- 148 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;6:159–164
- 149 Bennett C, Vakil N, Bergman J, et al. «Consensus statements for management of Barrett's dysplasia and early-stage esophageal adenocarcinoma, based on a Delphi process». *Gastroenterology*, 2012;143(2):336
- 150 Gupta M, Lutzke LS, Prasad GA, et al. «Recurrence of intestinal metaplasia after eradication of Barrett's esophagus with radio frequency ablation - results from a BETRNet consortium». *Gastroenterology*, 2012;142(5):S73
- 151 van Vilsteren FG, Pouw RE, Herrero LA, et al. «Learning to perform endoscopic resection of esophageal neoplasia is associated with significant complications even within a structured training program». *Endoscopy*, 2012;44(1):4–12
- 152 Alvarez Herrero L, Pouw RE, van Vilsteren FG, et al. «Safety and efficacy of multiband mucosectomy in 1060 resections in Barrett's esophagus». *Endoscopy*, 2011;43(3):177–83
- 153 Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, et al. «Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia». *N Engl J Med*, 2009;360(22):2277–2288
- 154 Shaheen NJ, Overholt BF, Sampliner RE, et al. «Durability of radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia». *Gastroenterology*, 2011;141(2):460–468
- 155 Manner H, Pech O, Heldmann Y, et al. «Efficacy, safety, and long-term results of endoscopic treatment for early stage adenocarcinoma of the esophagus with low-risk sm I invasion». *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013;11:630-635
- 156 Pouw RE, Gondrie JJ, Sondermeijer CM, et al. «Eradication of Barrett esophagus with early neoplasia by radiofrequency ablation, with or without endoscopic resection». *J Gastrointest Surg*, 2008;12:1627–1636
-

- 157 Mork H, Al-Taie O, Berlin F, et al. «High recurrence rate of Barrett's epithelium during long-term follow-up after argon plasma coagulation». *Scand J Gastroenterol*, 2007;42:23–27.
- 158 Shaheen NJ, Greenwald BD, Peery AF, et al. «Safety and efficacy of endoscopic spray cryotherapy for Barrett's esophagus with highgrade dysplasia». *Gastrointest Endosc*, 2010;71:680–685
- 159 Greenwald BD, Dumot JA, Horwhat JD, et al. «Safety, tolerability, and efficacy of endoscopic low-pressure liquid nitrogen spray cryotherapy in the esophagus». *Dis Esophagus*, 2010;23(1):13–19
- 160 Bulsiewicz WJ, Kim HP, Dellon ES, et al. «Safety and Efficacy of Endoscopic Mucosal Therapy With Radiofrequency Ablation for Patients With Neoplastic Barrett's Esophagus». *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013; 11:636–642
- 161 Hakulinen T. «On long-term relative survival rates». *J Chronic Dis*, 1977;30:431-43
- 162 Pohar M. y Stare J. «Relative survival analysis in R». *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 2006;81:272–278
- 163 Vandembroucke JP, Von Elm E, Altman DG, et al. Mejorar la comunicación de estudios observacionales en epidemiología (STROBE): explicación y elaboración. *Gac Sanit*. 2009: doi:10.1016/j.gaceta.2008.12.001
- 164 Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, et al. «Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus». *N Engl J Med*, 2011;365:1375
- 165 de Jonge PJ, van Blankenstein M, Looman CW, et al. «Risk of malignant progression in patients with Barrett's oesophagus: a Dutch nationwide cohort study». *Gut*, 2010;59(8):1030-1036

-
- 166 Desai Tk, Krishnan K, Samala N, et al. «The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis». *Gut*, 2012 Jul;61(7):970-976
- 167 Garside R, Pitt M, Somerville M, et al. «Surveillance of Barrett's oesophagus: exploring the uncertainty through systematic review, expert workshop and economic modeling». *Health Technol Assess*, 2006;10(8):1-142
- 168 Yousef F, Cardwell C, Cantwell MM, Galway K et al. «The incidence of esophageal cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis». *Am J Epidemiol*, 2008;168(3):237
- 169 Lim CH, Treanor D, Dixon MF y Axon ATR. «Low-grade displasia in Barrett's esophagus has a high risk of progression». *Endoscopy*, 2007;39:581-587
- 170 Gaddam S, Singh M, Balasubramanian G, et al. «Persistence of Nondysplastic Barrett's Esophagus Identifies Patients at lower risk for esophageal adenocarcinoma: Results from a large multicenter cohort». *Gastroenterology*, 2013;145:548-553
- 171 Conio M, Bianchi S, Lapertosa G, et al. « Long-term endoscopic surveillance of patients with Barrett's esophagus: incidence of dysplasia and adenocarcinoma; a prospective study». *Am J Gastroenterol*, 2003;98:1931-9
- 172 Montgomery E, Bronner MP, Godtbaum JR, et al. «Reproducibility of the diagnosis of dysplasia in Barrett esophagus: a reaffirmation». *Hum Pathol*, 2001;32:268-78
- 173 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(1):11
- 174 Corey KE, Schmitz SM, Shaheen NJ. «Does a surgical antireflux procedure decrease the incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus? A meta-analysis». *Am J Gastroenterol*, 2009;98:2390-2394
-

- 175 Hage M, Siersema PD, van Dekken H, et al. «Oesophageal cancer incidence and mortality in patients with long-segment Barrett's oesophagus after a mean follow-up of 12.7 years». *Scan J Gastroenterol*, 2004;39:1175-1179
- 176 Moayyedi P, Burch N, Akhtar-Danesh N et al. «Mortality rates in patients with Barrett's esophagus». *Aliment Pharmacol Ther*, 2008;27:316-320
- 177 Soleymani-Dobaran M, Logan FA, West J et al. «Mortality associated with Barrett's Esophagus and gastroesophageal reflux disease diagnoses. A population-based cohort study». *Am J Gastroenterol*, 2005;100:2616-2621
- 178 Cook MB, Wild CP, Everett SM, et al. «Risk of mortality and cancer incidence in Barrett's esophagus». *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007;16:2090-6
- 179 Soleymani-Doraran M, Card TR, West J. «Cause-specific mortality of people with Barrett's esophagus compared with the general population: a population-based cohort study». *Gastroenterology*, 2013;144:1375-1383
- 180 Caygill CPJ, Royston C, Charlett A, et al. «Mortality in Barrett's esophagus: three decades of experience at a single center». *Endoscopy*, 2012 Oct;44:892-898
- 181 Eckardt VF, Kanzler G and Bernhard G. «Life expectancy and cancer risk in patients with Barrett's esophagus: a prospective controlled investigation». *Am J Med*, 2001;111:33-37
- 182 Anderson LA, Murray LJ, Murphy SJ, et al. «Mortality in Barrett's oesophagus: results from a population based study». *Gut*, 2003;52:1081-1084
- 183 Talukdar A, Chak A, Lee T, et al. "Prevalence of extra-esophageal cancers in patients with Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma». *Trop Gastroenterol*, 2012;33:185-188
- 184 Pines G, Dickman R, Niv Y, et al. «Extraesophageal malignancies among patients with Barrett Esophagus». *J Clin Gastroenterol*, 2014;48:e8-e11

185 Card TR, Solaymani-Dodaran M, Hubbard R, et al. «Is an internal comparison better than using national data when estimating mortality in longitudinal studies?». *J Epidemiol Community Health*, 2006;60:819–821