

Incidencia de adenocarcinoma en esófago de Barrett, Fundación Santa Fe de Bogotá, 11 años de seguimiento

Adenocarcinoma incidence in Barret's esophagus, Fundación Santa Fe de Bogotá in eleven years of pursuit

Fernando Sierra Arango, MD.¹

RESUMEN

Ha sido interesante el entendimiento de la fisiopatología del esófago de Barrett en los últimos 50 años y su asociación como el factor de riesgo más reconocido para adenocarcinoma de esófago, cuya incidencia se incrementa en una tasa mayor que cualquier otro tipo de cáncer, entre un 4-10% anualmente. Este estudio de cohorte retrospectivo pretende determinar la incidencia de adenocarcinoma de esófago en pacientes con esófago de Barrett y esofagitis durante once años de seguimiento, en la Fundación Santa Fe de Bogotá. Contó con 49 pacientes tanto para el grupo de expuestos (esófago de Barrett) como de no expuestos (Esofagitis). La incidencia dentro del grupo de expuestos fue de 4% (2 casos). Los intervalos de confianza del 95% para un riesgo de 4% en los sujetos expuestos, incluyeron el 0 por tanto, no hubo diferencia con la cohorte no expuesta, donde no hubo casos. Ambos eventos se detectaron en endoscopias rutinarias, con intervalo promedio entre el diagnóstico de esófago de Barrett y desarrollo de adenocarcinoma de 7,5 años. No hubo mortalidad en ambos casos. Este puede ser el primer y único estudio de cohortes que evalúa la asociación de esófago de Barrett y adenocarcinoma de esófago que se haya realizado en el país, con seguimiento a 11 años. Los hallazgos en general coinciden con lo referido en la literatura científica disponible. El seguimiento de los pacientes continúa y estos resultados deben considerarse como un informe de avance.

Palabras clave

Esófago de Barrett, adenocarcinoma de esófago, esofagitis, reflujo gastroesofágico, metaplasia, displasia.

SUMMARY

It has been interesting the understanding of the Barrett's Esophagus physiopathology in last 50 years and their association like the more grateful risk factor for Esophagus Adenocarcinoma, whose incidence is increased in a bigger rate that any other cancer type, among 4-10% annually. This retrospective cohort study, seeks to determine Esophagus Adenocarcinoma incidence in Barrett's Esophagus and Esophagitis patient in eleven years of pursuit, at La Fundación Santa Fe de Bogotá. There were 49 patients for exposed cohort (Barrett Esophagus) as of not exposed (Esophagitis). The exposed cohort incidence was 4% (2 cases). The confidence intervals (CI) of 95% for a 4% risk in the exposed cohort, included 0, therefore; there was not difference with non exposed cohort, where there were not cases. Both events were detected in routinely endoscopic assay, with average interval between Barrett esophagus diagnosis and adenocarcinoma development 7, 5 year-old. There was not mortality in both cases. This could be the first and only retrospective cohort study that evaluates Barrett Esophagus and Esophagus Adenocarcinoma association that has been carried out in the country, with 11 years to pursuit. The discoveries in general coincide with that referred in the scientific available literature. The pursuit of the patients continues and these results should be considered as an advance report.

Key words

Barrett esophagus, Esophagus Adenocarcinoma, Esophagitis, Gastric Reflux, Metaplasia, Displasia.

INTRODUCCIÓN

Ha sido interesante el desarrollo del entendimiento de la fisiopatología del esófago de Barrett en los últimos 50 años y su asociación con el adenocarcinoma de esó-

fago. En los setentas y en los ochentas la incidencia de este cáncer se ha incrementado más rápido que cualquier otro en los Estados Unidos, según el Instituto Nacional de Cáncer. Las primeras descripciones datan de 1906, cuando Tileston, un cirujano de Boston,

¹ Internista, Gastroenterólogo, Epidemiólogo. Jefe de Gastroenterología y Hepatología, Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.

Fecha recibido: 30-08-07/ Fecha aceptado: 14-02-08

describió casos de úlceras de esófago encontradas durante autopsias. Él sugirió que ellas eran producto del reflujo esofágico y debilidad muscular en el cardias pero no describió el epitelio columnar (1).

En 1950, Norman R. Barrett, cirujano de tórax inglés escribió un artículo titulado “Chronic peptic ulcer of the oesophagus and oesophagitis” (2). Él revisó varias publicaciones y observó varios especímenes y encontró úlceras esofágicas rodeadas por mucosa columnar en las autopsias. Muchos de estos pacientes habían muerto por perforación y sangrado. Esas primeras descripciones son consistentes con lo que hoy llamamos esófago de Barrett, sin embargo, concluyó “I submit that most these cases are in truth examples of congenital short oesophagus – in which a part of the stomach extends upwards into mediastinum or even to the neck” (3). Barrett sugirió que ésta era una entidad separada de la esofagitis por reflujo.

En 1953, Allison, un cirujano de tórax y John Stone, un radiólogo en Leeds Inglaterra; publicaron un artículo titulado “El esófago cubierto con mucosa gástrica membranosa” e investigaron todos los pacientes con esofagoscopia rígida y radiografía de bario, lo cual Barrett no había hecho, describiendo 7 pacientes quienes tenían epitelio columnar en la porción distal del esófago. Todos tenían esofagitis por reflujo así como hernia hiatal y uno tenía un adenocarcinoma en el esófago cubierto con el epitelio columnar. Los patólogos describieron células caliciformes en un paciente y epitelio vellosos en otro, hallazgos consistentes con metaplasia intestinal. Ellos sugirieron el término de úlceras de Barrett para describir aquellas presentes en el epitelio columnar del esófago.

Trier describió, hacia 1970, que el epitelio del esófago de Barrett simulaba el epitelio intestinal con células caliciformes y microvellosidades, a diferencia del epitelio normal del cardias. Naef y Sabary, en 1972, reportaron hallazgos de 62 casos tras evaluar 4.950 esofagoscopias, encontrando que la corrección del reflujo gastroesofágico obtenida tras la funduplicatura de Nissen curaba la esofagitis pero no causaba regresión del epitelio columnar.

Hacia 1983, Iacone y colaboradores mostraron que los pacientes con esófago de Barrett tenían un empeoramiento del reflujo y debilidad del esfínter esofágico inferior comparado con pacientes con esofagitis no complicada. Ellos propusieron que el esófago de Barrett se desarrollaba como un resultado de un reflujo prolongado (4) y para 1988 Gillen y colaboradores demostraron que el epitelio columnar no provenía del ascenso del epitelio del cardias como previamente se pensaba.

Cameron y Lomboy, en 1992, demostraron que la prevalencia del esófago de Barrett se incrementaba con la edad, hallazgo consistente con un trastorno adquirido, pero que la longitud del epitelio columnar no se incrementaba con la edad (5).

La asociación de adenocarcinoma y esófago de Barrett fue definida desde las primeras descripciones de la enfermedad como se mencionó previamente. En 1952, Morson y Belcher reportaron un caso de adenocarcinoma del epitelio columnar del esófago. Esta asociación estuvo confirmada repetidamente por múltiples autores (6) y ya para 1983 Cameron y colaboradores publicaron los primeros datos de incidencia de cáncer basados en un seguimiento longitudinal de pacientes con esófago de Barrett (7).

La incidencia del adenocarcinoma de esófago se ha incrementado dramáticamente desde la década del 70, en una tasa mayor que la de cualquier otro tipo de cáncer (8, 13, 25, 26). Desde 1980 la incidencia ha estado aumentando entre un 4 a 10% anualmente y actualmente esta tendencia a incrementar todavía continúa (8, 25, 26). La causa del continuo incremento es desconocida. Explicaciones sugeridas incluyen un incremento en la prevalencia de los factores de riesgo tales como el tabaquismo y obesidad, y una disminución en la prevalencia de la infección por *helicobacter pylori*. Sin embargo, el factor de riesgo más reconocido para el adenocarcinoma de esófago continúa siendo el esófago de Barrett (8, 10, 13, 25, 26).

Como la mayoría, si no todos, los adenocarcinomas de esófago están precedidos de un esófago de Barrett, se sospecha que el incremento en incidencia

del adenocarcinoma de esófago es causado por un incremento en la incidencia de esófago de Barrett. Sin embargo, los datos epidemiológicos sobre la incidencia del esófago de Barrett en la población general son escasos y conflictivos (25).

Así mismo, la incidencia reportada de adenocarcinoma de esófago en metaplasia de Barrett es diferente en varias partes del mundo. Una revisión sistemática de 25 estudios a nivel mundial mostró una tasa anual de 0,5% de cáncer (87 cánceres en 12.017 paciente/años de seguimiento) y una revisión similar de 8 estudios provenientes del Reino Unido, mostró una tasa anual de 1% de cáncer (36 cánceres en 3.788 paciente/año de seguimiento) respectivamente (26).

Un estudio de cohortes reciente realizado en Holanda encontró un incremento lineal en la incidencia del esófago de Barrett diagnosticado en la población en general, de 14,3 /100.000 personas año en 1997 a 23,1/100.000 personas año en 2002. Si la incidencia fuera basada en el número de endoscopias esofagogástricas realizadas en el mismo período, el incremento sería aún más pronunciado, de 19,8/100.000 endoscopias esofagogástricas en 1997 a 40,5/100.000 endoscopias esofagogástricas en 2002.

La incidencia de adenocarcinoma de esófago se ha incrementado en el mismo período de 1,7/100.000 a 6,0/100.000 personas año. Este incremento en la incidencia del esófago de Barrett probablemente resulte en un incremento en la incidencia del adenocarcinoma de esófago en un futuro cercano (22).

Adicionalmente, si bien se han planteado algunas aproximaciones, el riesgo de cáncer entre los individuos con esófago de Barrett aún no está definido. Está estimado que el esófago de Barrett incrementa el riesgo de adenocarcinoma de esófago por aproximadamente 30 a 125 veces (8, 10, 25, 26). Dicha asociación se ha planteado con estudios de casos y controles y con cohortes de menos de 5 años, en su gran mayoría debido a las dificultades inherentes a este tipo de estudio. Así mismo existen pocos estudios de cohorte por la baja incidencia del adenocarcinoma de esófago.

El esófago de Barrett es clínicamente relevante sólo porque está asociado con el adenocarcinoma de esófago (27). Es un desorden adquirido en el cual el epitelio columnar reemplaza el epitelio escamoso estratificado que normalmente cubre el esófago distal, es un cambio en el epitelio del esófago de suficiente longitud para ser reconocido por endoscopia, con confirmación de metaplasia por biopsia de esófago y además excluye la metaplasia intestinal del cardias. Es una condición en la cual el epitelio escamoso del esófago es reemplazado por un epitelio lineal columnar, que contiene metaplasia intestinal especializado con presencia de células calciformes (10, 12, 13, 25). Este reemplazo es probablemente una consecuencia de reflujo prolongado de contenidos gástricos en el esófago inferior (10, 14-16, 25).

La definición ha evolucionado al requerimiento de la metaplasia intestinal en el esófago sin especificaciones de longitud (5, 9, 10, 11).

Existió una temprana controversia respecto a la patogénesis enfocada en el epitelio de Barrett, en si la mucosa aberrante era congénita o era adquirida como resultado de un reflujo gastroesofágico crónico. Sin embargo, sin ser posible excluir el origen congénito en algunos pacientes, hoy, la evidencia acepta que ocurre como respuesta a años de reflujo (26, 27). Sin embargo, aún no es claro qué constituyente del material del reflujo es importante en el desarrollo del epitelio columnar. El ácido y la pepsina han recibido la mayor atención, pero la mucosa de Barrett se observa aún después de una gastrectomía total con esofagoyunostomía. Esta observación indica que el ácido y la pepsina no son los únicos factores patogénicos y sugieren un rol de la bilis, de secreciones pancreáticas y del intestino delgado (10).

En muchos casos, el epitelio de Barrett parece ser adquirido a través de un proceso de metaplasia. El seguimiento de la secuencia de eventos indican el desarrollo del esófago de Barrett de acuerdo a la siguiente propuesta: el reflujo gastroesofágico produce esofagitis con destrucción del epitelio escamoso y ulceración; la úlcera es reepitelizada por células madres pluripotenciales indiferenciadas; ante la per-

sistencia del estímulo del reflujo las células inmaduras se diferencian en el epitelio de Barrett. Esta hipótesis es consistente con el actual estado del conocimiento, pero los precisos mecanismos patogénicos del esófago de Barrett permanecen aún inciertos (10).

En un estudio de cohorte poblacional realizado en Irlanda del Norte por Murphy JS et al, se retoma la controversia acerca de la secuencia de reflujo gastroesofágico, esofagitis, esófago de Barrett y adenocarcinoma. Dentro de sus resultados sugieren que la progresión de esofagitis hacia esófago de Barrett es poco común, puesto que la incidencia de adenocarcinoma encontrada en su cohorte de esofagitis fue baja, lo cual sugeriría que la progresión antes mencionada hacia adenocarcinoma puede no ser la secuencia normal de eventos necesarios para su aparición, proponiendo por su parte que sería una respuesta individual al reflujo gastroesofágico crónico la que determinaría si el resultado es una esofagitis o el esófago de Barrett, con un futuro riesgo de desarrollar adenocarcinoma de esófago exclusivo en aquellos que desarrollaron el epitelio columnar (28).

De otra parte, incluso se ha llegado a relacionar la esofagitis como un posible factor protector para la aparición de adenocarcinoma, tal y como lo plantearon Bani-Hani K y colaboradores en 2005 en su estudio “Characteristics of patients with columnar-lined Barrett’s esophagus and risk factors for progression to esophageal adenocarcinoma” donde encontraron que la presencia de esofagitis estuvo asociada con una significativa reducción del desarrollo de adenocarcinoma de esófago (OR 0,28, 95% CI 0,13–0,57, P = 0,0006) (29).

Rudolph y colaboradores demostraron que el más importante factor de riesgo para predecir progresión neoplásica es el nivel de displasia y no la longitud del segmento (definiéndose displasia como un cambio en la arquitectura citológica de las glándulas metaplásicas). De acuerdo a estos hallazgos la transformación neoplásica es más dependiente del grado de displasia que de la longitud, estableciéndose que

la vigilancia es igual en los pacientes con segmento corto o segmento largo (11).

La asociación entre esófago de Barrett’s displasia adenocarcinoma es plausible con la evidencia actual. El riesgo de cáncer entre los individuos con Barrett es incierto, siendo el riesgo absoluto de padecer cáncer aproximadamente de 0,005 de cáncer por año, es decir; 1 de cada 200 personas desarrolla cáncer. El riesgo relativo de cáncer es de 30 a 125 veces más alto que el de la población general, pero dada la baja incidencia de este tipo de cáncer, el riesgo no impresiona (8, 10, 25).

En adición y paralelo a la secuencia de eventos morfológicos de la metaplasia al carcinoma en la mucosa del esófago Barrett, cambios cromosómicos y alteraciones genéticas ocurren, seguidas de anormalidades en la expresión genética y regulación del ciclo celular. Aunque la frecuencia y el tiempo de esas alteraciones no son bien establecidos, algunos autores han propuesto una progresión del cáncer molecular en el esófago de Barrett. Algunos de esos cambios pueden ser usados como criterios para reconocer a pacientes con alto riesgo.

Ha sido propuesto por Hanahan y Weinberg, que los seis mayores cambios para que las células se vuelvan malignas son: señales de crecimiento, señales inhibitorias de crecimiento ignoradas, apoptosis inhibida, replicación sin límite, angiogénesis sostenida, e invasión y proliferación (18).

La siguiente tabla resume los principales eventos que han sido documentados en la transformación neoplásica, como una potencial ayuda en la vigilancia de los pacientes, que son los cambios en la ploidia del DNA, proliferación aumentada y alteraciones en el gen de la proteína p53 (18) (tabla 1).

En cuanto a los factores de riesgo, aquellos como el hábito de cigarrillo y el consumo de alcohol han sido identificados con un rol patogénico no identificado (8).

El esófago de Barrett está asociado con avanzada edad alcanzando una meseta a los 70 años. El promedio de la edad en el cual se diagnosticó, –63 años sin adenocarcinoma– fue encontrado por Cameron y colaboradores en un estudio de 51.000 endoscopias.

Tabla 1. Eventos moleculares implicados en la transformación neoplásica de la mucosa de Barrett y su uso clínico potencial (18).

Eventos	Tipo de cambio	Uso diagnóstico
Proliferación incrementada		
Inmunohistoquímica	Expresión de IG67 sobre la superficie. HGD	++
Citometría de flujo	Fase G2 – M incrementada	+
Reguladores del ciclo celular		
p 16 [CDKN2A]	LOH temprana, hipermetilación tardía del segundo alelo.	-
Ciclinas D1 y E	Expresión incrementada en cáncer	-
Factores de crecimiento [GF] y receptores de GF		
TGF , EGF	Expresión incrementada en cáncer	-
EGFR	Amplificación frecuente en cáncer	-
c-erbB2	Sobreexpresión menos común que EGFR	-
Genes supresores de tumores		
p53	Mutación frecuente en HGD y cáncer	++
APC	LOH temprana y mutilación del promotor	-
Rb	Implicación directa poco común	-
Adhesión celular		
Cadherina – E	Expresión disminuida en cáncer	+ / -
β calenina	Expresión y cambio nuclear disminuidos	+ / -
Otros marcadores		
COX – 2	Expresión incrementada, ¿resulta en angiogénesis? Incrementada y disminución de apoptosis	?
Telomerasa	Expresión incrementada paralela a displasia	-
Ploidía del ADN	Aneuploidía del DNA temprana	+
Bcl/box	Balance trastornado	?
Inestabilidad de microsatélites	Muy poco común en cáncer	-

El sexo masculino tiene una relación de 4:1 y 2,6:1, con respecto al femenino, en las series de Olmsted County e Italia respectivamente (13).

El esófago de Barrett es descrito más frecuentemente en Occidente, que en otras latitudes como en Japón. En Sudáfrica es más común en blancos que en negros. No se han encontrado diferencias entre blancos no hispanos e hispanos (10).

Adicionalmente el esófago de Barrett tiene una relación inversa con la prevalencia de *H. pylori*, también en un rol patogénico por definir (8).

Por último, dentro de los factores de riesgo, ya mencionado, está el reflujo crónico, condición común dentro de la población adulta, medida su prevalencia dentro del clásico estudio de Olmsted County, Minnesota, estableciéndose prevalencia del 19,8% en sensación de regurgitación sentida semanalmente dentro de la población adulta, sin existir diferencia por sexo (13-16). Estudios endoscópicos demos-

traron que aunque menos del 1% de la población general tiene esófago de Barrett, del 5%-15% de los pacientes con síntomas frecuentes de reflujo tienen esófago de Barrett.

Lagergren y colaboradores demostraron una relación dosis respuesta entre la frecuencia de reflujo y el riesgo de adenocarcinoma. La OR ajustada para cáncer de individuos que experimentan síntomas de reflujo diariamente estuvo en el 5,5 (95%, IC 3,2-9,3), porque el número de individuos con síntomas de reflujo es alto y porque la incidencia de adenocarcinoma de esófago es baja, el riesgo absoluto de desarrollar adenocarcinoma de esófago en individuos con síntomas de reflujo es bajo.

Los factores de riesgo establecidos para el adenocarcinoma de esófago son el esófago de Barrett, el reflujo gastroesofágico y la obesidad; la infección por *Helicobacter pylori* y el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) pueden reducir el riesgo (8) (tabla 2).

Tabla 2. Resumen de los factores de riesgo para adenocarcinoma de esófago (8).

Factor de riesgo	Adenocarcinoma de esófago
Herencia	0
Sexo masculino	++
Edad	++
Reflujo	+++
Colecistectomía	+
Medicamentos que relajan el esfínter esofágico inferior	+++
Obesidad	+++
Helicobacter pylori	--
Papilomavirus	0
Tabaquismo	+
Alcohol	0
Consumo de frutas y vegetales	--
Antioxidantes	--
Fibra cereal	-

+++ Asociación positiva fuerte
 ++ Asociación positiva moderada
 + Asociación positiva débil
 0 No asociación
 - Asociación negativa débil
 -- Asociación negativa moderada

Tabla 3. Identificación de variables y operacionalización.

Variable	Definición general	Naturaleza	Nivel de medición	Codificación
Sexo	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra. Indicador: género del sujeto a estudio	Cualitativa	Nominal	1. Mujer 2. Hombre
Edad	Duración de la existencia de un individuo medida en unidades de tiempo. Indicador años cumplidos.	Cuantitativa	Razón ordinal	Número de años cumplidos.
Consumo de alcohol	Acción de ingerir bebidas alcohólicas sin importar cantidad, ni dependencia. Indicador: presencia o ausencia de antecedente de consumo de alcohol	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
Hábito de cigarrillo	Acción de aspirar y despedir el humo del tabaco que se arde en pipas, cigarrillos, llevándose a la boca sin importar cantidad ni dependencia. Indicador: presencia o ausencia del antecedente de hábito de fumar.	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
Síntomas de reflujo	El síntoma cardinal del reflujo es la epigastralgia (definida como sensación de ardor retroesternal que asciende al cuello) y regurgitación ácida (retorno no placentero de contenido gástrico amargo, con agrieras dirigido a la faringe). Indicador: presencia o ausencia de epigastralgia o regurgitación ácida.	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
Displasia	Presencia en la biopsia de displasia*	Cualitativa		1. Si 2. No
Herencia de cáncer de esófago	Antecedente familiar de cáncer de esófago	Cualitativa		1. Si 2. No

*Displasia en el diagnóstico inicial endoscópico, las biopsias de las lesiones fueron realizadas de acuerdo a las guías del Colegio Americano de Gastroenterología, de todas las lesiones sospechosas y biopsias de los cuatro cuadrantes cada 2 cm a lo largo de la longitud del segmento. Displasia es un término puramente morfológico. Aunque podría ser considerado desde el punto de vista etimológico como un término ambiguo que significa malformación; es usado por los patólogos para designar lesión premaligna. Displasia ha sido definida por Riddell y colaboradores

MATERIALES Y MÉTODOS

Hipótesis

Al comparar sujetos de la misma edad, unos con esófago de Barrett y otros con esofagitis ulcerada, el riesgo de desarrollar adenocarcinoma de esófago es mayor en el primer grupo.

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la incidencia de adenocarcinoma de esófago en los pacientes con diagnóstico de esófago de Barrett y de esofagitis inespecífica durante once años de seguimiento en la Fundación Santa Fe de Bogotá.

Caracterización del estudio

1. **Tipo de estudio.** Analítico observacional de cohortes.
2. **Identificación,** descripción y operacionalización de variables (tabla 3).

“as an unequivocal neoplastic epithelium strictly confined within the basement membrana of the gland from which it arise”. Aunque esta definición fue inicialmente propuesta para los cambios premalignos desarrollados en la enfermedad inflamatoria del colon, su uso ha sido progresivamente extendido por completo al tracto gastrointestinal, incluyendo el esófago de Barrett. La displasia como lesión premaligna es sinónima de neoplasia intraepitelial, un término utilizado en muchos órganos incluyendo el tracto ginecológico y ha sido recomendado en el esófago de Barrett por la Organización Mundial de la Salud.

Basados en el grado de anormalidades presentes, la displasia es clasificada en grados de severidad. Aunque la típica clasificación de leve, moderada y severa es aún usada en muchos centros, muchos patólogos utilizan el sistema de dos clasificaciones que distinguen entre bajo y alto grado de displasia. El término de carcinoma in situ no es usado en la clasificación de Riddell y es considerado indistinguible de la displasia de alto grado. En el carcinoma intramucoso, las células intraneoplásicas han penetrado a través de la membrana basal e infiltran la lámina propia adelantando al riesgo de metástasis a los linfáticos regionales. Los principales criterios diagnósticos (tabla 4) según Riddell et al, son:

Tabla 4. Criterios histológicos para clasificar displasia en esófago de Barrett (19).

Criterios	Definición
Negativo para displasia	<ul style="list-style-type: none"> Arquitectura dentro de límites normales. No anormalidades nucleares, excepto estratificación local nuclear. Alteraciones nucleares mayores aceptables cuando se asocian a inflamación, erosión o ulceración.
Indefinido	<ul style="list-style-type: none"> La arquitectura puede estar moderadamente distorsionada. Anormalidades nucleares menos marcadas que aquellas vistas en displasia. Cambios muy marcados para ser negativos pero no lo suficientes para el diagnóstico de displasia.
Positivo para displasia	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en arquitectura y citológicos suficientemente severos para sugerir transformación neoplásica. El diagnóstico de alto o bajo grado está basado en la severidad de los cambios: <ul style="list-style-type: none"> La displasia de alto grado es diagnosticada si las anormalidades en la arquitectura y/o citológicos son suficientemente prominentes. Las alteraciones son especialmente notables si implican la superficie de la mucosa.
Carcinoma intramucoso	<ul style="list-style-type: none"> El carcinoma ha penetrado a través de la membrana basal de las glándulas dentro de la lámina propia pero todavía no ha invadido la submucosa.

3. **Población de referencia.** Corresponde a toda la población con diagnóstico de esófago de Barrett, esofagitis y adenocarcinoma de esófago, realizados en la Fundación Santa Fe de Bogotá, durante el período de estudio.

4. **Población de estudio.** Los pacientes incluidos en la presente investigación fueron divididos en dos cohortes: expuesta y no expuesta. El grupo expuesto corresponde a sujetos con diagnóstico endoscópico y anatomopatológico de esófago de Barrett, durante los años 1992, 1993, 1994 y 1995. El grupo no expuesto corresponde a pacientes con diagnóstico de esofagitis ulcerada durante el mismo período. Para cada sujeto con esófago de Barrett se seleccionó uno de la misma edad y sexo con diagnóstico de esofagitis ulcerada. Es decir, las dos cohortes están pareadas por edad y sexo. Al parear por edad se incurre intencionalmente en un sesgo de selección puesto que se excluyó en el grupo de no expuestos (esofagitis) a aquellos pacientes que no cumplieran con el criterio de igual edad que aquellos del grupo de expuestos (Barrett). Con esto se genera intencionalmente un grupo de no expuestos en la cual la variable edad fue artificialmente “similar” a la del grupo de expuestos. Por lo tanto, las variables edad y sexo quedan fuera del análisis.

5. **Unidades de análisis.** Las fuentes de información son los registros de historias clínicas de consulta externa, informes de patología, registros civiles de defunción e interrogatorio directo a los pacientes y familiares.

6. **Selección de procedimientos de recolección de datos.** La recolección de la información se realizó mediante la aplicación del instrumento diseñado a las historias clínicas de los pacientes de ambos grupos de la investigación en el área de archivo de la Fundación Santa Fe de Bogotá; la información faltante para diligenciar el instrumento que no estaba dentro de la historia clínica se recolectó mediante información de la base de datos del departamento de Patología de la Fundación Santa Fe de Bogotá o entrevista telefónica.

7. **Fuentes de variabilidad.** Los pacientes incluidos en la presente investigación, tanto el grupo estu-

dio, como el grupo control, fueron valorados y controlados en la Fundación Santa Fe de Bogotá, las endoscopias fueron practicadas por los tres gastroenterólogos pertenecientes a la sección de gastroenterología de la Fundación Santa Fe de Bogotá para la época, y las patologías fueron interpretadas por el departamento de patología de la misma entidad, durante el período de la investigación.

8. **Definiciones.** Se define, para la presente investigación, *Grupo Expuesto* al conformado por los pacientes con esófago de Barrett, y *Grupo No Expuesto* al conformado por pacientes con diagnóstico clínico y anatomopatológico de esofagitis ulcerada, de acuerdo a los siguientes criterios:

- *Esófago de Barrett:* según las guías para el diagnóstico vigilancia y terapia del esófago de Barrett del Colegio Americano de Gastroenterología, se define como el cambio del epitelio del esófago de una longitud que puede ser reconocido endoscópicamente y que esté confirmado de tener metaplasia intestinal por biopsia del esófago y excluya metaplasia intestinal del cardias.
- *Esofagitis ulcerada:* son los pacientes con historia clínica de esofagitis referida por reflujo sin historia clínica ni cambios anatomopatológicos de esófago de Barrett y que tengan ulceración; se excluyen pacientes con diagnóstico de esofagitis química, gangrenosa, flegmonosa y postoperatoria.

Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico confirmado anatomopatológico de esófago de Barrett, o de esofagitis ulcerada, realizado por el departamento de Patología de la Fundación Santa Fe, en el período comprendido entre los años 1991 y 1995, cuyas historias clínicas se pudieran identificar en el Departamento de Archivos Médicos de la Fundación Santa Fe.

Criterios de exclusión

- Pacientes que tuvieran adenocarcinoma de esófago en el tiempo en que fueron diagnosticados con Barrett.
- Pacientes que fallecieron antes de cumplir el tiempo de seguimiento.

9. Instrumento para la recolección de datos

Universidad El Bosque – Fundación Santa Fe de Bogotá

Facultad de Medicina

Programa de postgrados - Medicina Interna

Incidencia de adenocarcinoma en pacientes con esófago de Barrett, Fundación Santa Fe de Bogotá, 11 años de seguimiento

No _____

Historia clínica _____ Barrett _____

Esofagitis _____

Edad _____ Sexo _____

Hábito de cigarrillo _____

Consumo de alcohol _____

Síntomas de reflujo _____

Displasia _____

Variante de Barrett _____

Adenocarcinoma de esófago _____

Fecha de diligenciamiento _____

Nombre de encuestador _____

Revisado _____

Digitado _____

10. **Análisis estadístico de los datos y plan de análisis.** El tratamiento estadístico se inició con la entrada de los datos recopilados en las hojas maestras, en una base de datos bajo el programa EPIINFO versión 6.04d, empleado en el análisis de los mismos.

El análisis se orientó a determinar las proporciones de incidencia del adenocarcinoma de esófago con las variables en estudio, lo cual permitió comparar estos indicadores entre los dos grupos de expuestos y no expuestos.

Para el análisis estadístico se utilizarán tablas de distribución de frecuencias para cada una de las variables de estudio con el fin de normalizar los datos y una posterior realización de cruces de variables que se controlaron, hasta el análisis en forma conjunta de la relación de variables independientes con respecto al efecto en ambos grupos de estudio, o sea análisis multivariable.

Para el análisis de las variables cuantitativas se utilizarán las medidas de tendencia central y de dispersión. Se utilizó el test de Chi cuadrado (χ^2) para determinar si existen diferencias estadísticas entre las proporciones encontradas en cada grupo de estudio y se aceptará como significativo todo valor de $p < 0,05$. Se calcularon intervalos de confianza del 95%.

11. Conflictos éticos. Todos los procedimientos usados dentro de la presente investigación se efectuarán de conformidad con las normas éticas establecidas por el comité de ética de la Universidad el Bosque y con la declaración de Helsinki en su última versión.

RESULTADOS

Se identificaron 100 biopsias correspondientes a esófago de Barrett y 103 correspondientes al grupo de esofagitis ulcerada en el período comprendido entre el año 1991 y el año 1995.

Las 100 biopsias con reporte de esófago de Barrett correspondían a 62 historias clínicas (un mismo paciente podía tener varias biopsias). Se excluyeron de este grupo 2 pacientes que fallecieron durante el seguimiento (una en postoperatorio luego de colecistectomía por obstrucción intestinal), 9 pacientes en cuya historia no se refería ni la endoscopia de vías digestivas altas, ni el antecedente de esófago de Barrett y 2 pacientes que al momento de la biopsia tenían adenocarcinoma de esófago originado en un esófago de Barrett. Finalmente se logró un seguimiento de 49 pacientes en total.

Las 103 biopsias con reporte de esofagitis ulcerada correspondían a 81 historias clínicas. Se excluyó un paciente que tenía antecedente de cáncer de esófago, seis pacientes que habían fallecido (uno por shock séptico, uno por VIH + TBC pulmonar, cuatro por diversas neoplasias: glioblastoma, cáncer de ovario metastático, cáncer de próstata, tumor cerebral) y veinticuatro pacientes que no tenían registro en la historia clínica de endoscopia de vías digestivas altas y dos tenían esófago de Barrett en el momento de la biopsia, los cuales, a pesar de que en ese momento se les realizó el diagnós-

tico de esófago de Barrett no fueron tenidos en cuenta para pertenecer al grupo de expuestos. Finalmente se siguieron 49 pacientes de este grupo (Figura 1).

Para el grupo de Barrett se tuvo una media de 11 años de seguimiento, con una desviación estándar de 1,13. La mediana fue 11 años y el rango entre 9 y 14 años. Para el grupo de esofagitis se tuvo una media de años de seguimiento de 11, desviación estándar de 0,98 con una mediana de 11 años de seguimiento. El rango oscilaba entre 10 y 14 años. La edad promedio en el grupo de Barrett fue de 51 años con una mediana de 49 años y una desviación estándar de 14,44. Rango entre 19 y 84 años.

La incidencia de cáncer de esófago dentro del grupo de Barrett fue del 4% (dos casos). Durante el período de seguimiento no se presentó cáncer en el grupo de esofagitis. Los dos casos fueron detectados en los estudios endoscópicos rutinarios y ninguno tenía síntomas que lo hicieran sospechar.

Las características de los pacientes que desarrollaron adenocarcinoma de esófago fueron: hombres, con antecedente de tabaquismo, con una edad media de 40,5 años de edad en el momento del diagnóstico de Barrett, con intervalo de tiempo entre diagnóstico de Barrett y desarrollo de adenocarcinoma de 7,5 años. El IMC fue de 25,2, sólo uno con síntomas de reflujo, uno con antecedente de consumo de alcohol, y a ninguno se le documentó displasia al principio, pero uno desarrolló displasia durante el seguimiento (tabla 5).

Tabla 5. Características de los casos de adenocarcinoma de esófago.

	Caso número 1	Caso número 2
Sexo	Masculino	Masculino
Edad	40 años	41 años
Cohorte	Expuestos	Expuestos
Tabaquismo	Si	Si
Alcohol	No	Si
Reflujo gastroesofágico	Si	No
Displasia	No	Si
Herencia de cáncer de esófago	No	No
IMC: Índice de masa corporal	25,2	25
Helicobacter pylori	No	No
Aines: Antiinflamatorios no esteroideos	No	No
Colecistectomía	No	No

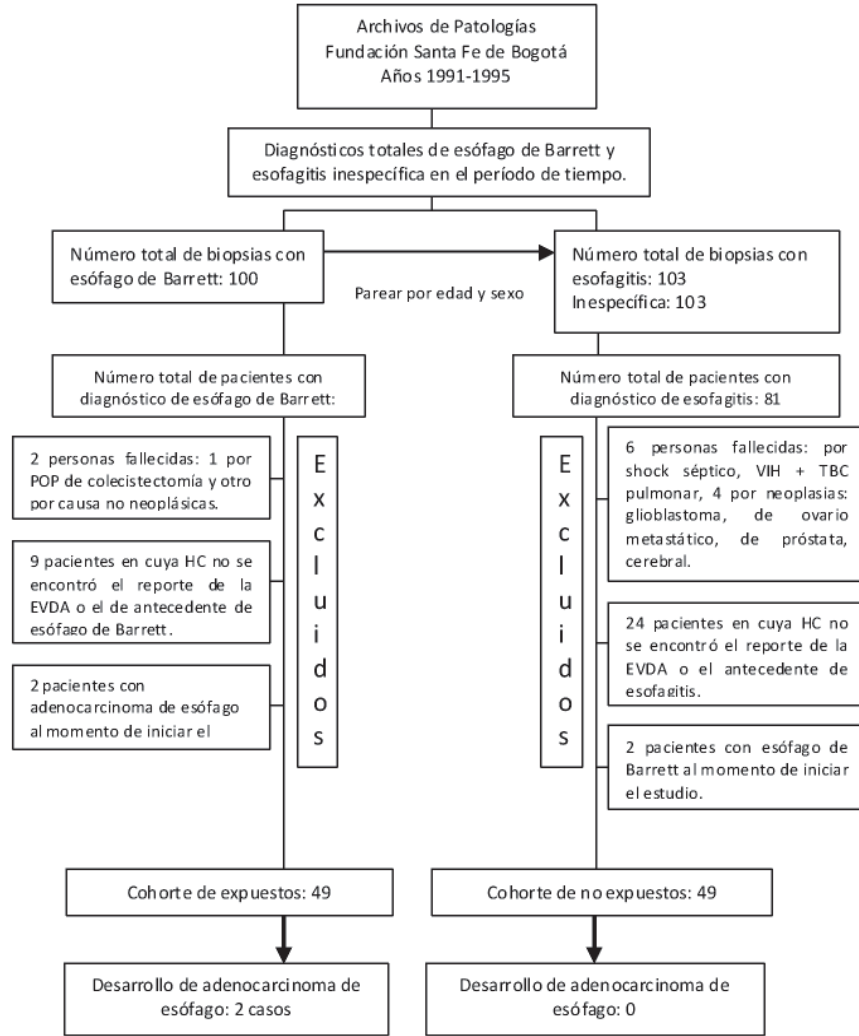


Figura 1. Selección y seguimiento de los pacientes en el estudio. Conformación del grupo de expuestos y no expuestos.

DISCUSIÓN

El adenocarcinoma de esófago es un cáncer altamente letal. Las tasas de supervivencia se han mejorado durante años recientes en algunos países, pero la supervivencia a 5 años todavía es del 10% en la mayoría de poblaciones de Occidente. Estas pobres tasas indican que todos los intentos para mejorar el tratamiento sólo han contribuido en un grado limitado a la mejora de la supervivencia global (8).

Algunos autores han reportado una mejor supervivencia en los pacientes con adenocarcinoma originado en un esófago de Barrett comparado con malignidades sin esta metaplasia. Esto puede ser explicado por los síntomas más prevalentes entre los pacientes

con esófago de Barrett llevando a una gastroscopia más temprana y confirmación del diagnóstico en un estadio tumoral más precoz; además, la introducción reciente de programas de vigilancia endoscópica en pacientes con mucosa de Barrett en muchas unidades de gastroenterología puede mejorar la supervivencia a largo plazo de este grupo definido de pacientes (8).

La epidemiología del adenocarcinoma de esófago está cambiando. Antes de la mitad de los 70, la incidencia del adenocarcinoma de esófago parecía representar menos del 5% de todos los cánceres de esófago. Después de esto, la incidencia de adenocarcinoma de esófago se ha incrementado rápidamente en los USA y en gran parte de Europa, y todavía está

aumentando. El incremento entre hombres varía entre 1,5% y 17% por año en estos estudios. En la población de hombres de raza blanca en los USA el incremento anual reportado ha sido cercano al 10%, lo cual excede el crecimiento de cualquier otra malignidad en esa población. La incidencia en incremento de los adenocarcinomas no se explica por cambios en el número de procedimientos diagnósticos con la introducción general de la endoscopia, porque la tendencia es distinta entre hombres y mujeres, además la tendencia continúa en incremento en un período donde no ha habido cambios en los procedimientos diagnósticos. Tampoco puede explicarse este incremento por cambios en la clasificación de los tumores localizados cerca de, o en la unión gastroesofágica porque el incremento en incidencia es evidente tanto en el adenocarcinoma de esófago como en el adenocarcinoma del cardias gástrico, la razón de este incremento es desconocida. A pesar de todo lo anterior el adenocarcinoma de esófago todavía es una enfermedad no común, la incidencia en los países que tienen datos disponibles varió en el año 2000 entre 1-5 por cada 100.000 hombres blancos (8).

Los hallazgos de la presente investigación definieron una incidencia del 4% que está dentro de los límites aceptados actualmente (entre el 0-46,5%, con tasa promedio del 10%) (10).

No se encontró asociación con los síntomas de reflujo y el desarrollo de adenocarcinoma de esófago (coeficiente de correlación de 0,01). En el análisis de regresión de las variables de confusión que incluyeron la presencia de antecedente familiar de adenocarcinoma de esófago, antecedente personal de colecistectomía, de uso de medicamentos que relajan el esfínter esofágico inferior, no se encontró asociación (coeficientes de correlación r^2 : colecistectomía 0,03, *Helicobacter* 0,02, herencia de cáncer de esófago 0,01, medicamentos 0,01).

La edad de presentación del adenocarcinoma en la presente investigación (48 años) es menor a la reportada en la literatura (edad promedio de 60 años), explicado por la temprana edad del diagnóstico de enfermedad de Barrett en el estudio con respecto al

reportado en la literatura (40,5 vs. 55 años); mientras que el período de seguimiento antes de la transformación neoplásica es de 7,5 años, que coincide con hallazgos de otros estudios (tabla 7).

Tabla 7. Resultados de estudios de incidencia de cáncer de esófago en pacientes con esófago de Barrett (10).

Tiempo de seguimiento antes del desarrollo de cáncer en cada paciente (años).	Boston VA Hospital	Mayo Clinic	Lahey Clinic
	5,3 y 8,0	5,3 y 8,0	3,5 y 4,3

El período de transformación neoplásica reportado en pacientes con esofagitis ulcerativa es de 16,8 años, con una edad promedio del diagnóstico de la neoplasia de 66,2 años (16), hecho que podría explicar el no desarrollo del adenocarcinoma de esófago en el grupo control de la presente investigación con período de seguimiento de 11 años.

La mortalidad de los pacientes que desarrollaron adenocarcinoma fue de 0 durante tres años de seguimiento; el número de endoscopias con biopsias, antes del diagnóstico de adenocarcinoma fue de cuatro en ambos pacientes; a los dos pacientes se les practicó esófago-gastrectomía (procedimiento de Orringer).

Las limitaciones del estudio corresponden a las de una investigación retrospectiva que incluyen la dificultad para cuantificar la exposición a los factores de riesgo, el nivel de medición de las variables, nominal en buena parte; posibles cambios en la magnitud de la exposición a estos factores de riesgo, y una fuente de información no diseñada con el propósito de la presente investigación (20, 21).

CONCLUSIONES

Éste puede ser el primero y único estudio de cohortes que evalúa la asociación esófago de Barrett y adenocarcinoma de esófago que se ha adelantado en el país, mucho más si se tiene en cuenta el período promedio de seguimiento de las poblaciones expuesta y no expuesta, 11 años.

Adicionalmente, haber pareado por edad y sexo las dos cohortes garantiza la comparabilidad de las

poblaciones bajo estudio; claro está que, dado que se empleó la herramienta de pareamiento por edad y sexo, al haberse incurrido intencionalmente en el sesgo de selección que se describió previamente en materiales y métodos, se descartó el análisis de dichas variables de edad y sexo, que tradicionalmente en la literatura sí han sido tenidas en cuenta.

Dada la baja incidencia del adenocarcinoma de esófago en la población estudiada, dos casos durante el período evaluado, no fue posible establecer asociaciones estadísticamente significativas al comparar la población expuesta (esófago de Barrett) con la no expuesta (esofagitis ulcerativa). Los intervalos de confianza del 95% para un riesgo de 4% durante el período de estudio en los 49 sujetos expuestos, incluyen el 0 y, por tanto, no hay diferencia con la cohorte no expuesta, donde no hubo casos.

Sin embargo, los hallazgos en general concuerdan con lo referido en la literatura científica disponible. Más aún en lo relacionado con la caracterización de los 2 casos o eventos de adenocarcinoma de esófago presentados, en los cuales el perfil de sexo masculino, sobrepeso, antecedente de tabaquismo, presencia de esófago de Barrett también coincide con los resultados publicados (8).

AGRADECIMIENTOS

- La Fundación Santa Fe de Bogotá, a todo su personal médico y administrativo por permitir la realización de este proyecto.
- Fabio Rivas, Médico Epidemiólogo, quien realizó la asesoría estadística y metodológica, así como sus valiosos aportes en la elaboración del documento final.
- Verónica Bolaños Zambrano, Médica Interna de la Universidad de Caldas, por su colaboración permanente, en todas las fases del presente proyecto.

REFERENCIAS

1. Cameron AJ. The History of Barrett Esophagus. *Mayo Clinic Proc* 2001; 76: 94-96.

2. Barrett NR. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and "esophagitis". *Br J Surg* 1950-1951; 38: 175-182.
3. Barrett NR. The lower esophagus lined with columnar epithelium. *Surg* 1957; 41: 881-894.
4. Iacone C., De Meester TR, Little AG. Barrett's esophagus: functional assessment pathogenesis, and surgical therapy. *Arch Surg* 1983; 118: 543-549.
5. Cameron AJ, Lomboy CT. Barrett's esophagus: Age, prevalence and extent of columnar epithelium. *Gastroenterology* 1992; 103: 1241-1246.
6. Morson BC, Belcher JR. Adenocarcinoma of the oesophagus and ectopic gastric mucosa. *Br J Cancer* 1952; 6: 127-30.
7. Cameron AJ, OTT BJ, Pyws. Barrett oesophagus: incidence of adenocarcinoma during long term follow up. *Gut* 1983; 24: A 1007-A 10008.
8. Lagergren J. Adenocarcinoma of oesophagus what exactly is the size of the problem and who is at risk? *Gut* 2005; 54(Suppl 1) i1-i 5.
9. Samplinner R. Update guidelines for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *The American Journal of Gastroenterology* 2002; 97: 1888-1895.
10. Spechler, Stuart Jon, Goyal, Raj K. Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 1986; 315: 362- 371.
11. Rudolph R, Vaughan T, Storet B, Haggitt R, et al. Effect of segment length on risk for neoplastic progression in patients with Barrett esophagus. *Ann Intern Med* 2000; 132: 612-620.
12. Nandukar Sanjay, Talley Nicholas J. Barrett's esophagus: the long and the short of it. *The American Journal of Gastroenterology* 1999; 94: 30-40.
13. Conio M, Cameron AJ, Romero, et al. Secular trends in the epidemiology and outcome of Barrett's oesophagus in olmsted county, Minnesota. *Gut* 2001; 48: 304-309.
14. Lagergren J, Bergström R, Nyren O. Symtomatic Gastroesophageal Reflux as risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 825-831.
15. Shahaeen N, Ransohoff D. Gastroesophageal reflux, Barrett esophagus, and esophageal cancer. *JAMA* 2002; 287: 1972-1981.
16. Chow W, Finkle W, McLaughlin J, Frankl H, et al. The relation of gastroesophageal reflux disease and its treatment to adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1995; 274: 474-477.

17. Heitmiller R, Redmond M, Hamilton S. Barrett's esophagus with high grade dysplasia. *Ann of Surgery* 1996; 224: 66-71.
18. Van Liez MG, Bomhof F. Cytokeratin phenotyping does not help in distinguishing oesophageal adenocarcinoma from cancer of the gastric cardia. *Journal of Clinical Pathology* 2005; 58 (7): 722-724.
19. Oherg, Stefen; Wenner, Jorgen. Barret esophagus: risk factor for progression to dysplasia and adenocarcinoma. *Annals of Surgery* 2005; 242: 49-54.
20. Ruiz A, Morillo A. *Epidemiología clínica. Investigación clínica aplicada. Editorial Médica Internacional, 2004.*
21. Fletcher Robert, Fletcher Suzanne, Wagner Edward. *Epidemiología clínica. Aspectos fundamentales. Segunda edición. Masson – Williams & Wilnkins. 1998.*
22. Van Joest EM, Dieleman JP, et al. Increasing incident of Barrett esophagus in the general population. *Gut* 2005; 54: 1062-1066.
23. Bergman J. Diagnosis and Therapy of early neoplasia in Barrett's esophagus. *Current Opinion in gastroenterology* 2005; 21: 466-471.
24. Álvarez Edith, Mora Lozano Mireya. *Guía para la presentación de investigaciones y trabajos de Grado. Universidad El Bosque, División de Investigaciones. 2004.*
25. Van Soest EM, Dieleman JP, Stukenboom MC, Kuipers EJ. *Gut* 2005; 54: 1062-1066.
26. Kosuri K, Jankowski J. Adenocarcinoma in Barrett Esophagus too common, too fatal, and still too badly Managed, *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: S129-S134.
27. Fitzgerald RC, Abdalla S, Onwuegbusi BA, Sirieix P, Saeed IT, Burnham WR, Farthing MJ. Inflammatory gradient in Barrett's oesophagus: implications for disease complications. *Gut* 2002; 51: 316-322.
28. Murphy J, Anderson LA, Johnston BT, Fitzpatrick DA, Watson P, Monaghan P, Murray LJ. Have patients with esophagitis got an increased risk of adenocarcinoma? Results from a population-based study. *World J Gastroenterol* 2005; 11(46): 7290-7295.
29. Bani-Hani KE, Bani-Hani BK, Martin IG. Characteristics of patients with columnar-lined Barrett's esophagus and risk factors for progression to esophageal adenocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2005; 11(43): 6807-6814.
30. Di Martino, et al. The NAD (P)H: quinone oxidoreductase I C609T polymorphism modifies the risk of Barrett esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Genet Med* 2007; 9(6): 341-347.
31. Rubin DC. Intestinal morphogenesis. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 111-114.