

## CAPITULO I-175

Esófago de Barrett  
Enciclopedia Cirugía Digestiva  
F. Galindo y colaboradores

# ESÓFAGO DE BARRETT

## Diego L. Ferro

Jefe de Servicio de Cirugía Digestiva.  
Hospital de Gastroenterología Dr. C. Bonorino Udaondo. Ciudad de Buenos Aires.  
Docente de Cirugía Gastroenterológica. Universidad Católica Argentina

## Sebastian Martorell

Médico cirujano de planta.  
Hospital Municipal de Agudos D. Velez Sarsfield.  
Ciudad de Buenos Aires.

- 1) Introducción
- 2) Historia
- 3) Definición de esófago de Barrett
- 4) Que no es esófago de Barrett
- 5) Epidemiología y factores de riesgo
- 6) Prevalencia
- 7) Diagnóstico
- 8) Seguimiento endoscópico
- 9) Tratamiento
- 10) Conclusiones

### 1. INTRODUCCIÓN

El Esófago de Barrett es una enfermedad que tiene una incidencia de 2 a 7 % en la población general <sup>62</sup>. De suma importancia por ser considerada la única lesión premaligna para el desarrollo de Adenocarcinoma de Esófago.

La metaplasia intestinal no representa sensibilidad ni especificidad alguna como predictor de progresión a cáncer.

La displasia ha sido firmemente constatada en la bibliografía como precursora de invasión maligna, representando la alteración neoplásica de las células metaplásicas. La detección de displasia es entonces el biomarcador más fidedigno en Esófago de Barrett a la eventual progresión a Adenocarcinoma de esófago <sup>(49,70)</sup>. La displasia de alto grado puede significar, de hecho la posibilidad de ser portador del adenocarcinoma incipiente <sup>(43)</sup>.

La incidencia de carcinoma epidermoide de esófago permaneció estable en las últimas décadas, mientras que el Adenocarcinoma de esófago es el cáncer con la tasa más alta de incremento de incidencia y su pronóstico continúa siendo muy desfavorable <sup>(31,89)</sup>. La sobrevida a largo plazo de los pacientes con Adenocarcinoma de esófago es directamente proporcional al estadio en el que se alcanza el diagnóstico. En ese concepto radica la importancia de la detección temprana del adenocarcinoma de esófago. Los esfuerzos de la comunidad médica se direccionan incluso a anticiparse a la enfermedad identificando las

---

FERRO DL, MARTORELL S: Enfermedad de Barrett. En F. Galindo y colab. Enciclopedia Cirugía Digestiva [www.sacd.org.ar](http://www.sacd.org.ar) 2018;Tomo I-172, pág.1-17

lesiones precursoras de la misma, tal es el caso del Esófago de Barrett.

El principal objetivo del tratamiento del Esófago de Barrett en ausencia de displasia es controlar los síntomas y el reflujo gastroesofágico, que a su vez limita la progresión a displasia y luego adenocarcinoma <sup>(85)</sup>.

## 2. HISTORIA

Norman Rupert Barrett nació el 16 de mayo de 1903 en Adelaida, Australia (Fig. 1). Se formó como cirujano en el Hospital de St. Thomas, Inglaterra, graduándose en 1928, lugar donde trabajó el resto de su carrera <sup>(17)</sup>.

En 1935 fue seleccionado para la beca Rockefeller que le permitió viajar a Estados Unidos y continuar su formación en la Clínica Mayo hasta 1936. Fue en Clínica Mayo donde se involucró en la investigación médica y donde orientó su carrera hacia la cirugía torácica, si bien inicialmente el pretendía concentrarse en la cirugía gastroenterológica <sup>(78)</sup>.

El esófago inferior fue el área en que demostró especial dedicación: realizó en 1947 la primera reparación exitosa de una ruptura espontánea del esófago (síndrome de Boerhaave). Fue quien promovió en Inglaterra la operación de Heller para la acalasia. Creó en 1948 la unidad de cirugía de tórax en su hospital. En 1950 publica en el British Journal Surgery el artículo: "Chronic peptic ulcer of the esophagus and oesophagitis" <sup>(6)</sup>, en el que introdujo el término de esofagitis por reflujo y describió el desarrollo de estenosis esofágicas benignas secundarias a esta condición, reconociendo además a la hernia hiatal como causa importante de reflujo gastroesofágico <sup>(53)</sup>. En este mismo artículo describió una serie de pacientes que tenían ulceraciones en un órgano tubular, intratorácico, que parecía ser el esófago excepto que su porción distal estaba recubierta extensamente por un epitelio columnar de tipo gástrico. Siendo que el esófago es una estructura cubierta por epitelio escamoso, Barrett interpretó que el órgano recubierto por epitelio columnar era un segmento tubular de estómago generado por tracción inducida por un esófago

corto congénito y arrastrado dentro del tórax. No describió la metaplasia intestinal en el epitelio columnar.

Fue al año siguiente que Boshier y Taylor publicaron la presencia de mucosa gástrica heterotópica en esófago distal con ulceraciones y estenosis, identificando que el epitelio columnar presentaba glándulas con células caliciformes en lugar de células parietales <sup>(9)</sup>.

En 1953 Allison y Johnstone señalaron que Barrett se había equivocado, y que lo que había descrito como estómago intratorácico, era en realidad esófago distal revestido por epitelio columnar <sup>(1)</sup>.

Barrett en 1957, a 7 años de su reporte original, aceptó como válida la corrección; mencionando que "si por cualquier razón la cubierta escamosa del esófago distal fuese destruida podría ser, en teoría, reemplazada por células columnares". Igualmente sostenía la teoría del origen congénito de la patología. En esta publicación sugirió que la condición debía denominarse "el esófago distal cubierto por epitelio columnar" <sup>(7)</sup>.



Figura Nro. 1

Composición de la fotografía de Norman Barrett y su comunicación original de 1957, acerca del epitelio columnar en esófago distal, según adaptación de Modlin y Sachs <sup>(46)</sup>.

El epónimo de “Esófago de Barrett” ya se había difundido luego de que Philip Allison lo acuñara en 1953 al describir a las úlceras pépticas crónicas del esófago con epitelio gástrico llamándolas “Úlceras de Barrett” y al epitelio columnar tipo-gástrico circundante, denominándolo “Esófago de Barrett”<sup>(1)</sup>.

Barrett nunca pretendió ser el primero en describir el esófago distal cubierto por epitelio columnar, e inclusive mencionó 9 reportes previos posibles.

El concepto del origen adquirido del epitelio columnar como consecuencia de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y no un origen congénito fue sugerido por Moersch y colaboradores en 1959<sup>(47)</sup>.

Paul A. y colaboradores, describieron 3 tipos de epitelio columnar presentes en biopsias obtenidas de esófago distal: el epitelio de tipo fúndico, el epitelio de tipo cardial y el epitelio especializado o de tipo intestinal con células caliciformes, intercalados en algunos pacientes, pero con cierta predominancia a una localización más proximal del epitelio columnar tipo intestinal con células caliciformes<sup>(54)</sup>.

En una publicación en el Annals of Surgery en 1983 Skinner y Col. señalaron la presencia de displasia como el parámetro más serio de potencial degeneración maligna en el epitelio de Barrett y describieron su asociación con el epitelio de tipo intestinal<sup>(83)</sup>.

Actualmente, para la definición del Esófago de Barrett se requieren los siguientes parámetros:

**1- criterio endoscópico:** apariencia columnar de la mucosa de cualquier extensión dentro del esófago tubular.

**2- criterio histológico:** metaplasia intestinal<sup>(97-12-67)</sup>.

A la luz de los criterios actuales para la definición de esta enfermedad, nos enfrentamos a la ironía de que ninguno de los pacientes decriptos por Barrett en su artículo original de 1950 tenía Esófago de Barrett<sup>(86)</sup>.

El epónimo de “Esófago de Barrett” se ha arraigado firmemente desde que fue acuñado.

Más allá de su definición científica, que ha ido evolucionando con el paso del tiempo, se sostiene en el recuerdo y reconocimiento al Dr. Norman Rupert Barrett quien fue pionero en cirugía torácica, investigador y docente, generando una gran influencia en la comunidad médica mundial.

### 3. DEFINICIÓN DE ESÓFAGO DE BARRETT

El esófago de Barrett se define como el reemplazo del epitelio escamoso estratificado esofágico normal por un epitelio columnar simple, identificable endoscópicamente como una lesión asalmonada en patrón de lengüetas, circunferencial o islotes, con un mínimo de extensión de 1 cm y en el que se confirma en la citología la presencia de metaplasia intestinal.

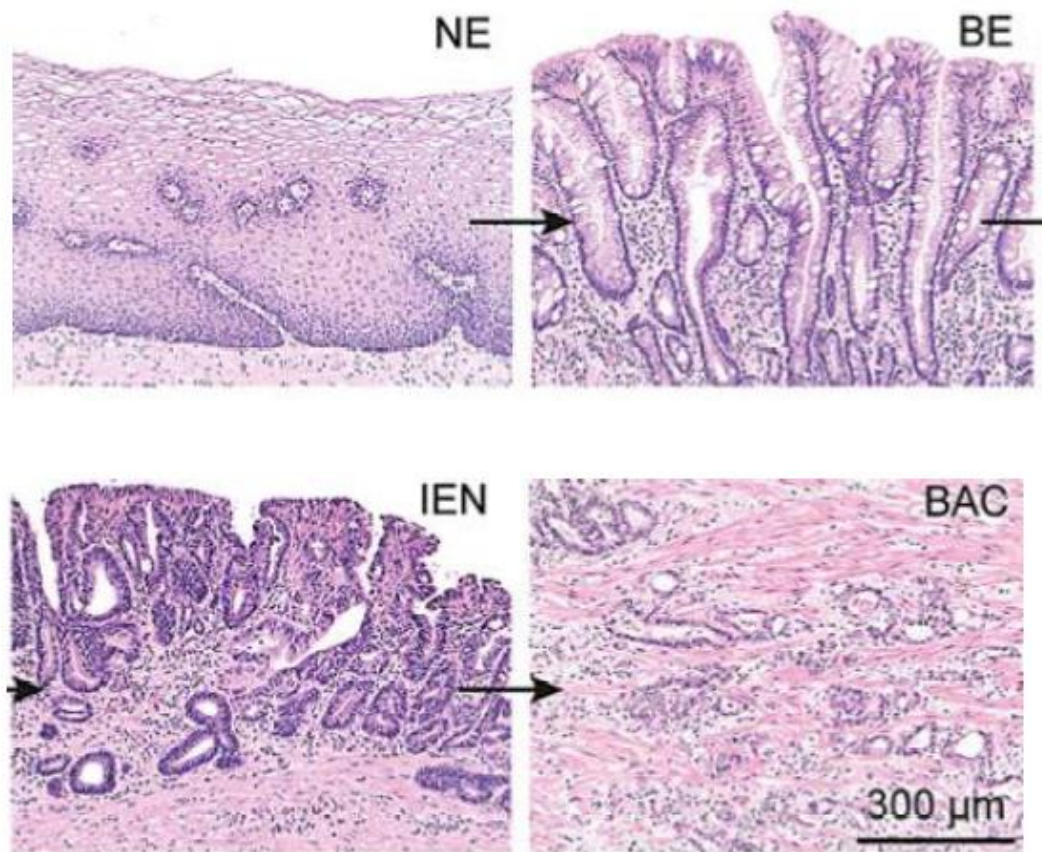
La presencia de epitelio columnar en el esófago distal, sea de metaplasia intestinal o gástrica, revela el sufrimiento del paciente por la enfermedad del reflujo gastroesofágico. Un pequeño grupo de pacientes desarrollan esófago de Barrett. La minoría de éstos pacientes, finalmente tendrá la complicación del adenocarcinoma de esófago<sup>(61)</sup>.

El Esófago de Barrett es la única lesión premaligna conocida que predispone al adenocarcinoma de esófago<sup>(75)</sup>; si bien el riesgo de progresión a cancer es bajo, aproximadamente de 0,3% al año<sup>(21)</sup>.

El epitelio de Barrett se desarrolla alcanzando su máxima longitud rápidamente, permaneciendo estable por muchos años. Se demostró una correlación entre la extensión del epitelio columnar con la evolución y respuesta al tratamiento de los paciente con Esófago de Barrett. Se estableció una clasificación siguiendo este parámetro<sup>(76)</sup>:

\* **Esófago de Barrett de segmento corto:** Esófago de Barrett con una extensión menor a 3 cm

\* **Esófago de Barrett de segmento largo:** Esófago de Barrett con una extensión mayor de 3 cm



**Figura Nro. 2**

Imágenes histológicas de la progresión de la enfermedad desde el epitelio estratificado (NE) y su progresión a epitelio columnar simple con células caliciformes (BE), luego la presencia de displasia o neoplasia intraepitelio (IEN) y finalmente el desarrollo de Adenocarcinoma (BAC)<sup>(92)</sup>.

Se debe tener en cuenta que la extensión en el eje longitudinal del tubo digestivo del Esófago de Barrett no es el único parámetro a tener en cuenta para establecer su clasificación. En la Clasificación de Esófago de Barrett publicada en Praga en 2006 se estableció que en la descripción endoscópica de la lesión era indispensable hacer referencia a la extensión máxima desde el esfínter esofágico inferior y a la extensión circunferencial de la misma<sup>(77)</sup>.

#### 4. ¿QUE NO ES ESOFAGO DE BARRETT?

En las guías de manejo de Esófago de Barrett en Japón y Reino Unido consideran suficiente para el diagnóstico de Esófago de Barrett a la

identificación endoscópica de alteraciones en la mucosa esofágica distal compatible con epitelio columnar simple, y su confirmación histológica de metaplasia columnar, independientemente de la presencia o no de metaplasia intestinal<sup>(25)</sup>.

La tendencia a considerar la metaplasia intestinal (MI) como criterio necesario para el diagnóstico de Esófago de Barrett se sustenta bibliográficamente en los resultados de estudios de cohorte que demostraron un riesgo aumentado para el desarrollo de adenocarcinoma en el grupo de pacientes con Metaplasia Intestinal al compararlos con el grupo de pacientes con metaplasia columnar sin Metaplasia Intestinal<sup>(8)</sup>. La controversia se sostiene porque hay estudios que no corroboran estos resultados<sup>(36)</sup>.

En un estudio de cohorte con seguimiento a 10 años de pacientes con metaplasia columnar, se describió que la mayoría de pacientes falleció por causas diferentes del Esófago de Barrett; No

hubo mayor beneficio para los pacientes de este programa de control, y se concluyó que, hasta que se tenga mejor información con base a estudios prospectivos, parecería ser más apropiado ofrecer la vigilancia o control solamente a aquellos pacientes con metaplasia intestinal y factores de riesgo adicionales como ulceración, estenosis y segmentos largos, mayores de 8 cm. de longitud <sup>(23)</sup>.

Siguiendo los lineamientos establecidos en la bibliografía, definimos que para el diagnóstico de Esófago de Barrett deben tomarse en cuenta los siguientes parámetros <sup>(97-12-67)</sup>:

- 1- criterio endoscópico: apariencia columnar de la mucosa de cualquier extensión dentro del esófago tubular.
- 2- criterio histológico: metaplasia intestinal.

La definición del Esófago de Barrett con el criterio endoscópico aunado al criterio histológico, tiene un claro sustento en la evolución molecular de la secuencia Metaplasia-Displasia-Adenocarcinoma en el esófago <sup>(74-30)</sup>.

El hecho de que en algunas guías se acepte como diagnóstico de Esófago de Barrett a la presencia epitelio columnar simple, sin necesidad de la presencia de metaplasia intestinal, podría llevar a una mala interpretación del epitelio cardial o fúndico heterotópico que carece de células caliciformes <sup>(98,50)</sup>.

La metaplasia intestinal en esófago distal cuando presenta una extensión hacia proximal igual o inferior a 1 cm desde la unión esófago gástrica (UEG) se clasifica como Metaplasia Intestinal Especializada de la unión esófago gástrica (MIE-UEG) y no es Esófago de Barrett. Se registra una significativa variabilidad entre médicos endoscopistas en la determinación de la extensión del cardias. En estudios con amplios grupos de cohorte de seguimiento a largo plazo no se ha podido constatar en pacientes con metaplasia intestinal especializada de la unión gastroesofágica, MIE-UEG, mayor riesgo de progresión a displasia o Adenocarcinoma de Esófago con respecto al grupo control, en contraste con el aumento de incidencia en Esófago de Barrett con Metaplasia Intestinal > 1 cm <sup>(34)</sup>.

La incidencia de metaplasia intestinal especializada de la unión gastroesofágica, MIE-UEG, es del 20% en pacientes asintomáticos <sup>(13)</sup>. Se ha demostrado que la incidencia no varía en pacientes con Esófago de Barrett y que la historia natural de MIE-UEG se asocia a infección por *Helicobacter Pylori* y a Adenocarcinoma de esófago <sup>(101)</sup>.

Por lo antes expuesto se considera a la metaplasia intestinal especializada de la unión gastroesofágica, MIE-UEG, es una entidad en sí misma; con incidencia, historia natural y pronóstico distintos del Esófago de Barrett.

## 5. EPIDEMIOLOGÍA y FACTORES DE RIESGO

El Esófago de Barrett es una patología presente en la población general con una incidencia reportada en la bibliografía que varía de 2 a 7 % <sup>(62)</sup>.

Si bien se considera que la metaplasia es la manifestación orgánica de una exposición prolongada del esófago distal al reflujo gastroesofágico, es frecuente el hallazgo endoscópico de Esófago de Barrett, incluso de segmento largo, sin que el paciente manifieste previamente sintomatología de reflujo. En la bibliografía se registran trabajos que han justificado que los pacientes con Esófago de Barrett presentan en el epitelio metaplásico una sensibilidad disminuida al ácido y por ende manifiestan síntomas de pirosis con menor frecuencia <sup>(91,33)</sup>. Se estima que el 10 a 20 % de los pacientes con ERGE desarrollaran Esófago de Barrett <sup>(85)</sup>.

### - FACTORES DE RIESGO PARA ESÓFAGO DE BARRETT

Los pacientes con síntomas de **reflujo gastroesofágico** crónico (más de 5 años de evolución) presentan un riesgo aumentado para el desarrollo de Esófago de Barrett. Se han publicado trabajos que muestran la presencia de enfermedad de Barrett en el 15% de los pacientes estudiados con síntomas de ERGE en forma crónica <sup>32</sup> mientras que se detectó EB sólo en el 1 a 2% en estudios hechos en población general <sup>100</sup>.

En 1997 Lieberman y Col. publicaron en la American Journal of Gastroenterology <sup>41</sup> un estudio de cohorte con 701 paciente que presentaban reflujo a los que se le realizó una endoscopia alta identificando Esófago de Barrett en 77 (11%) de ellos. Luego demostró un incremento significativo y gradual del riesgo de asociación de Esófago de Barrett a la enfermedad por reflujo. Describió como la distribución de los pacientes con Esófago de Barrett lejos de ser homogénea, se incrementaba progresivamente en los pacientes divididos en un grupo de 1 año de evolución, otro de más de 5 años de evolución y un último grupo de más de 10 años de evolución.

Los pacientes que viven en países desarrollados presentan una mayor incidencia de Esófago de Barrett, pero esta asociación está directamente relacionada al aumento de enfermedad por reflujo gastroesofágica en dichas poblaciones <sup>(45)</sup>.

**Sexo:** En cuanto al género, el **sexo masculino** ha sido identificado consistentemente como factor de riesgo para la presentación de Esófago de Barrett y Adenocarcinoma de Esófago <sup>(16, 44, 19)</sup>.

**Antecedentes familiares:** Los **antecedentes familiares** determinan otro factor de riesgo. Chak y col. publicaron en 2002 en la revista Gut <sup>(18)</sup> un estudio de cohorte en el que establecen que el Esófago de Barrett es significativamente más frecuente en pacientes con familiares de primer o segundo grado que tienen diagnóstico de Esófago de Barrett al compararlo con un grupo control, aumentando la presentación de 5% a 24%. Por sus antecedentes, la **raza caucásica** es en sí un factor de riesgo.

**Edad:** La edad es un factor de riesgo para EB. Se describe un riesgo aumentado con respecto a la población general en pacientes de **50 años o más**. Un análisis realizado utilizando la base de datos CORI (Clinical Outcomes Research Initiative) demostró que la progresión a Esófago de Barrett en pacientes con reflujo gastroesofágico en tercera década de la vida está en el orden del 2%, mientras que aumenta a 9% en la sexta década <sup>(63,90)</sup>.

**Obesidad:** Al analizar la distribución de la grasa corporal se puede determinar que los pacientes con un patrón de distribución de la grasa centroabdominal son los principalmente afectados por esta patología. Es clara la asociación de la obesidad con la predisposición a reflujo gastroesofágico y de esta manera uno podría suponer el aumento del riesgo para Esófago de Barrett. Para evitar ese sesgo, Singh S y col. publicaron un meta-análisis en 2013 <sup>(80)</sup> en el que demostraron como la asociación con el riesgo aumentado para Esófago de Barrett en pacientes con **obesidad central** con respecto a los pacientes con hábito corporal normal, se mantuvo luego de ajustar los resultados según índice de masa corporal (IMC) y reflujo gastroesofágico, sugiriendo entonces que la Obesidad centroabdominal es un factor de riesgo independiente para Esófago de Barrett y Adenocarcinoma de esófago. De hecho, la obesidad en sí por IMC no es considerada un factor de riesgo si el patrón de distribución de la grasa no es centroabdominal <sup>(93)</sup>. Al estudiar la obesidad central como factor de riesgo en ambos sexos, no hubo diferencias significativas <sup>(39)</sup>.

**Tabaquismo:** Andrici J y col. realizaron en 2013 una revisión bibliográfica y un meta-análisis <sup>3</sup> para determinar la asociación entre el consumo de tabaco y el Esófago de Barrett. Incluyeron 7069 pacientes con Esófago de Barrett, observaron que el grupo de pacientes tabaquistas, incluidos los extabaquistas también, presentó mayor incidencia de Esófago de Barrett que el grupo no tabaquista sin antecedentes de enfermedad por reflujo gastroesofágico, pero igual incidencia que el grupo de no tabaquistas con reflujo. Concluyen con estos datos que el tabaquismo es un factor de riesgo para el Esófago de Barrett, pero no en forma independiente sino relacionada a la predisposición para el desarrollo de enfermedad por reflujo y su consecuente incremento de riesgo para Esófago de Barrett.

**Alcohol:** En contraposición a lo que ocurre con el tabaco, el consumo de alcohol no representa un factor de riesgo significativo para el Esófago de Barrett <sup>(2,38)</sup>. Incluso hay trabajo que sugieren un efecto protector para Esófago de Barrett en el consumo de vino <sup>(38,94)</sup>.

**Helicobacter pylori:** La infección por Helicobacter Pylori ha demostrado ser un factor protector siendo asociada a una disminución en la incidencia de Esófago de Barrett en los pacientes infectados <sup>(64,24)</sup>.

### - FACTORES DE RIESGO CON DISPLASIA EN ESÓFAGO DE BARRETT

Gopal D.V. y col. publicaron en 2003 los resultados de un consenso multicentrico <sup>(27)</sup> en el que se analizaron los factores de riesgo para desarrollar displasia y Adenocarcinoma de esófago en 309 pacientes con Esófago de Barrett. Uno de los factores prevalentes descriptos fue la edad, con un incremento en la probabilidad de presentación de displasia de 3,3 % por año. El otro factor predisponente para displasia y Adenocarcinoma de esófago identificado fue la máxima extensión del Esófago de Barrett. El estudio determinó que en Esófago de Barrett de segmento largo, el riesgo de malignización aumenta 14% por cada centímetro que supera los 3 cm de extensión hacia proximal.

Si bien el avance de la edad y la máxima extensión del Esófago de Barrett son factores de riesgo, se han señalado factores protectores. En un meta-análisis publicado por Singh en la revista Gut en el 2014 <sup>(79)</sup> demostró sobre una muestra de 2813 pacientes, una reducción del riesgo para el desarrollo de Displasia y Adenocarcinoma de esófago del 71% por la administración de Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP).

Otros meta-análisis publicados describen el factor protector de medicamentos como los inidores de la ciclooxigenasa (por ejemplo la aspirina) <sup>(102)</sup> y estatinas <sup>(82)</sup>.

### - FACTORES DE RIESGO DE PROGRESIÓN DE ESÓFAGO DE BARRETT CON DISPLASIA A DISPLASIA DE ALTO GRADO O CÁNCER

El riesgo de desarrollar adenocarcinoma de esófago en la **población general** se estima del **0,33%**. En un meta-análisis llevado a cabo por Desai T.K. y col. en 2012 <sup>(21)</sup>, se demostró que la incidencia anual de Adenocarcinoma de esófago en pacientes con **Esófago de Barrett de segmento corto sin displasia** es de **0,19 %**.

En pacientes con **Esófago de Barrett con displasia leve** la progresión a displasia de alto grado y a Adenocarcinoma de esófago es de **1,7%** y **0,5%** repectivamente, según los meta-análisis presentes en la bibliografía <sup>81</sup>.

Con el objetivo de precisar el riesgo de progresión a Adenocarcinoma de Esófago en pacientes con **Esófago de Barrett con displasia de alto grado** se realizó un meta-análisis <sup>(60)</sup> que incluyó 236 pacientes y estableció una incidencia anual de progresión de **7%**.

Riesgo de progresión a adenocarcinoma Esofágico o displasia de alto grado	Incidencia %
Sin enfermedad de Barrett	0,33
Enfermedad de Barrett corto Sin displasia	0,19
Enfermedad de Barrett con Displasia de bajo grado	0,5/1,7
Enfermedad de Barrett con Displasia de alto grado	7

#### Cuadro Nro. 1

Riesgo de progresión a adenocarcinoma esofágico en esófago sin y con displasia de bajo y alto grado.

Tal como se describió en el capítulo de introducción, la displasia es el único biomarcador determinante del riesgo para la progresión de la enfermedad a Adenocarcinoma de Esófago.

## 6. PREVALENCIA DE ESÓFAGO DE BARRETT

En 1991 Philips R.W. y col. publicaron la estadística de 31.133 pacientes con una **prevalencia de EB de 0.3 a 2.0%**. Evaluando en la misma casuística, la prevalencia del Esófago de Barrett en pacientes con síntomas de Reflujo gastroesofágico se elevó a entre 8 y 20% <sup>(56)</sup>.

Del análisis de revisiones de trabajos prospectivos y retrospectivos relacionados a epidemiología y prevalencia de Esófago de Barrett se llega a la conclusión de que en países de occidente “es razonable decir que alrededor del **1%** de pacientes que acuden a los servicios de endoscopia, por cualquier razón, tendrán Esófago de Barrett y que la prevalencia del mismo se

incrementa hasta alrededor del 5%, cuando los pacientes se presentan con síntomas de reflujo gastro-esofágico, y el número es más alto en hombres que en mujeres”<sup>(16)</sup>.

EL riesgo de progresión a **cáncer** es bajo (se estima en **0,3%** al año)<sup>(21)</sup> pero es de significativa relevancia por la elevada morbimortalidad del adenocarcinoma de esófago.

**ESTADISTICAS DEL HOSPITAL DE GASTROENTEROLOGIA DR CARLOS BONORINO UDAONDO. CIUDAD DE BUENOS AIRES. ARGENTINA.**

Los datos estadísticos analizados provienen de pacientes estudiados en el Hospital de Gastroenterología Dr Carlos Bonorino Udaondo por el período de un año.

Sobre 2161 endoscopias altas se envió biopsia para su estudio con **impresión endoscópica de Esófago de Barrett en 57 pacientes (2,6%)**.

Se identificó epitelio columnar simple con **células calciformes en 18 pacientes (0,8%)** confirmando el diagnóstico de Esófago de Barrett por un segundo anatomopatólogo de la institución.

Hospital de Gastroenterología Dr. Carlos Bonorino Udaondo Endoscopias (Año 1916): total 4322, digestivas alta 2161		
Enfermedad de Barrett	Nro.	%
Diagnostico endoscópico	57	2,6
Diagnóstico histológico	18	1
Con diagnostico de displasia 2		
Alto grado	1	0,5
Con adenocarcinoma	1	0,5

**Cuadro Nro. 2**

Enfermedad de Barrett, Hospital de Gastroenterología Dr. Carlos Bonorino Udaondo.

En dos casos **(0,01%) se identificó displasia**. En uno de ellos se describió displasia de bajo grado con áreas de displasia de alto grado. El otro fue informado como Esófago de Barrett con adenocarcinoma indiferenciado. Es decir que el 11% de los pacientes con Esófago de Barrett presentaban displasia y el 5,5 % Adenocarcinoma de Esófago.

**7. DIAGNÓSTICO**

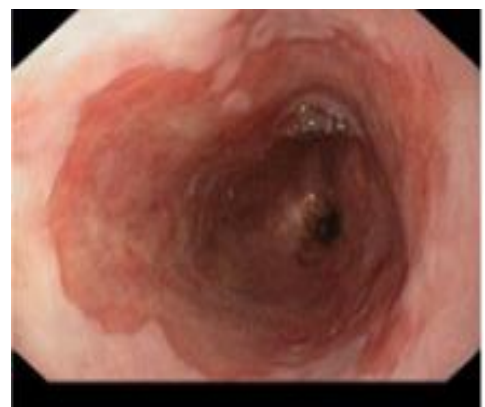
El screening en población general en busca de Esófago de Barrett no se justifica por su baja incidencia. Pero sí se considera el screening con endoscopia alta en pacientes con síntomas de

Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico de más de cinco años de evolución y factores de riesgo para Esófago de Barrett (Sexo masculino, > 50 años, caucásico, obesidad, pariente de primer grado con Esófago de Barrett o Adenocarcinoma de Esófago)<sup>(99)</sup>.

En la endoscopia alta del paciente con Esófago de Barrett se observa una alteración en la mucosa esofágica normal, de aspecto liso, color rosa pálido o blanco nacarada, que adquiere un color rojizo de aspecto asalmonado. La lesión se presenta con una distribución en lengüetas, circunferencial o como islotes de epitelio de Barrett incluida en mucosa esofágica sana.



**Figura Nro. 3**  
Enfermedad de Barrett. Patrón en lengüetas<sup>(5)</sup>



**Figura Nro. 4**  
Enfermedad de Barrett. Patrón circunferencial<sup>(5)</sup>





**Figura Nro. 5**  
Enfermedad de Barrett. Patrón en islotes <sup>(5)</sup>

Los informes de VEDA en pacientes con sospecha endoscópica de Esófago de Barrett deben incluir:

- Extensión del Esófago de Barrett aplicando los criterios de Praga <sup>(77)</sup>. Esto implica la extensión circunferencial (C), la extensión máxima en el eje longitudinal (M) y la presencia de islotes de metaplasia.

Grado A	1 ó más erosiones menor o igual a 5 mm de longitud que no se extienden entre los extremos superiores de los pliegues de la mucosa esofágica.
Grado B	1 o más erosiones más de 5 mm de longitud pero que no se continúan entre los extremos superiores de los pliegues de la mucosa esofágica.
Grado C	1 o más erosiones de la mucosa que se continúan entre los extremos de los pliegues de la mucosa esofágica que comprometen menos del 75 % de la circunferencia esofágica.
Grado D	Erosiones que comprometen más de 75% de la circunferencia esofágica.
Grado E	Úlceras, estenosis, Esófago de Barrett.

**Cuadro Nro. 3**

Enfermedad de Barrett. Clasificación de Los Angeles.

- Localización de toda lesión identificada en el Esófago de Barrett.  
Descripción en centímetros desde la Unión

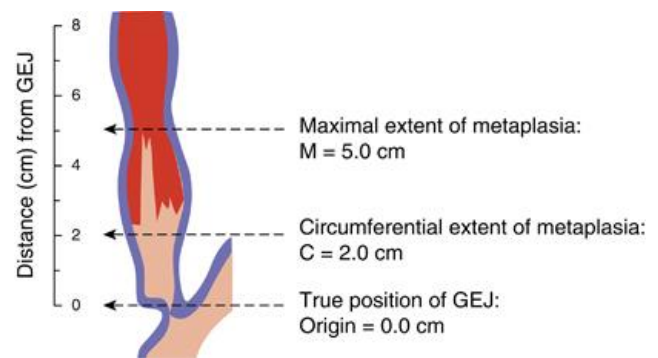
Esófago Gástrica y orientación según agujas de reloj. También detalle de el tamaño en milímetros y la apariencia macroscópica de las mismas usando al clasificación de Paris.

- Esofagitis.

El grado de esofagitis se describe utilizando la Clasificación de los Ángeles.

- Biopsias. Número y localización de la toma de muestra del Esófago de Barrett.

- Documentación fotográfica de toda la extensión del Esófago de Barrett y las lesiones macroscópicas que pudieran hallarse.



**Figura Nro. 5.**

Ilustración de la Clasificación de Praga para Esófago de Barrett. C: Extensión circunferencial de la metaplasia. M: Extensión máxima de la metaplasia. GEJ: Unión Gastroesofágica. El esquema corresponde a una esófago de Barrett C2M5 <sup>(77)</sup>.

No se han realizado estudios randomizados comparando los resultados de distintos métodos de biopsia. El método más difundido y aceptado en la comunidad gastroenterológica para la toma de biopsia es el Protocolo de Seattle <sup>(14)</sup>. Dicho protocolo implica la toma de biopsia de 4 cuadrantes al azar cada 1 cm de extensión de Esófago de Barrett y de todas las lesiones mucosas detectadas. Los grupos de biopsias de cada nivel de Esófago de Barrett deben ser entregados al anatomopatólogo por separado.

Los trabajos que analizaron la toma de biopsia en intervalos de 1 cm comparándolas con la toma de biopsia con intervalos de 2 cm no demostraron una superioridad estadísticamente significativa, por lo que no hay sustento de evidencia científica para solicitar biopsias en Esófago de Barrett con intervalos menores de 2 cm <sup>(55,35)</sup>.

La aplicación de azul de metileno tiñe las áreas de metaplasia intestinal e inclusive las células displásicas, de esta manera se puede realizar biopsias dirigidas y mejorar la detección de Esófago de Barrett. La desventaja del método es que prolonga el tiempo del estudio y no se ha demostrado un aumento significativo del rédito de las biopsias en comparación a la endoscopia de alta definición con luz blanca<sup>(37)</sup>.

Qumseya B.J. y col. realizaron un meta-analisis en 2013<sup>(59)</sup> que propone que la cromoendoscopia permite un incremento en la detección de displasia debido a la imagen detallada de la mucosa y el patrón vascular que proporciona.

Se estima que el tiempo promedio de inspección debe ser de un minuto por centímetro de extensión del esófago de Barrett para optimizar la detección de lesiones sospechosas (13,3% vs 54,2%) y mejorar la tasa de detección de displasia de alto grado y Adenocarcinoma de Esófago<sup>28</sup>.

Las guías de práctica y los consensos en la bibliografía establecen como standard de calidad la utilización de endoscopia de alta definición con luz blanca para evaluar pacientes con Esófago de Barrett. Estudios prospectivos y retrospectivos han demostrado que la endoscopia de alta definición con luz blanca es más sensible en la detección de la progresión de Esófago de Barrett hacia displasia y Adenocarcinoma de Esófago<sup>(66)</sup>.

Los criterios histológicos para definir displasia fueron establecidos por Reid y col. en 1998. Aún en la actualidad se ha demostrado una elevada variabilidad en la determinación de los distintos grados de displasia entre los endoscopistas al estudiar las mismas muestras<sup>(51)</sup>.

Acorde con la Clasificación WHO<sup>(10)</sup>, toda lesión de Esófago de Barrett debe ser definida en una de las siguientes categorías: negativa para displasia, indefinida para displasia, positiva para displasia de bajo grado o positiva para displasia de alto grado.

Existe una elevada variabilidad interobservador en el diagnóstico de displasia en Esófago de Barrett. La bibliografía sostiene la necesidad

de enviar las muestras a un segundo anatomopatólogo que confirme la displasia y su categorización<sup>(52)</sup>.

La mayor disparidad diagnóstica interobservador ocurre entre la displasia de bajo grado y la categoría indefinido para displasia<sup>(48)</sup>.

El estudio Europeo realizado por Curvers W.L. y col. en el 2010 describió que, de una muestra de 147 pacientes con diagnóstico de Esófago de Barrett con displasia de bajo grado, el 85% de los pacientes fue bajado de grado de displasia al ser revisada la muestra por un segundo anatomopatólogo<sup>(20)</sup>.

La recomendación es firme en la confirmación del diagnóstico histológico por un segundo evaluador.

## 8. SEGUIMIENTO ENDOSCÓPICO EN ESÓFAGO DE BARRETT

Una vez hecho el diagnóstico de Esófago de Barrett se recomienda el seguimiento endoscópico para la detección temprana de displasia. Se ha demostrado en la bibliografía que la extensión del Esófago de Barrett es predictor del potencial de malignización de la enfermedad<sup>(58)</sup>. El intervalo en el seguimiento dependerá entonces de la extensión del segmento de Barrett.

En los pacientes con epitelio columnar especializado (Metaplasia Intestinal menor de 1 cm.) o línea Z irregular, no se recomienda el seguimiento endoscópico.

En pacientes con Esófago de Barrett de segmento corto (Metaplasia Intestinal mayor de 1 cm. pero menor de 3 cm.) se recomienda realizar una VEDA con toma de biopsias cada 5 años. El seguimiento en pacientes con Esófago de Barrett de segmento largo (Metaplasia Intestinal mayor de 3 cm) se recomienda cada 3 años. En casos de Esófago de Barrett con una extensión máxima superior a 10 cm deberán ser enviados a centros de alto volumen especializados en Esófago de Barrett para el seguimiento<sup>(99)</sup>.

Se suspende el seguimiento en pacientes de 75 años, o más, sin antecedente de lesiones sospechosas en estudios previos, que al realizar una endoscopia de seguimiento no presentan evidencia de displasia.

## 9. TRATAMIENTO

El principal Objetivo del tratamiento del **Esófago de Barrett en ausencia de displasia** es controlar los síntomas y el reflujo gastroesofágico, que a su vez limita la progresión a displasia – Adenocarcinoma de Esófago<sup>(85)</sup>.

La cirugía antirreflujo es sumamente efectiva para controlar la pirosis y regurgitación, previene tanto el reflujo ácido como el no ácido y en numerosos estudios prospectivos se ha demostrado que tiene mejores resultados que los Inhibidores de Bomba de protones (IBP) en el tratamiento de la ERGE. Continúa siendo controversial si la cirugía antirreflujo es superior al tratamiento médico para detener la progresión de Esófago de Barrett a displasia y posteriormente a Adenocarcinoma de Esófago<sup>(88)</sup>.

La displasia indica el desorden y desorganización de las células en la metaplasia intestinal. Las células pasan por distintos estadios de displasia en su progresión desde el estado normal hasta el cáncer. De todos modos, no toda displasia necesariamente progresa a cáncer, y la inflamación del esófago puede semejar una displasia.

En los pacientes que presentan diagnóstico histológico de **Esófago de Barrett indefinido para displasia** confirmado por un segundo anatomopatólogo experto en patología gastrointestinal, el manejo se enfoca en la optimización del tratamiento antirreflujo con medidas higienico dietéticas y medicamentos. Se debe repetir la endoscopia digestiva a los 6 meses, y si las biopsias resultan negativas para displasia, o incluso indefinidas para displasia, se debe continuar con el seguimiento acorde a los pacientes con Esófago de Barrett sin displasia<sup>(99)</sup>.

En el tratamiento de las lesiones de **Esófago de Barrett con displasia o cáncer temprano**, la

disección submucosa endoscópica (DSE) y la resección mucosa endoscópica (RME) son sumamente efectivas.

Terheggen G. y col. realizaron un estudio randomizado, que publicaron en la revista Gut 2016<sup>58</sup>, en el cual compararon estas dos técnicas de cirugía endoscópica. La Disección submucosa endoscópica, DSE, no demostró superioridad en los resultados con respecto a la Resección mucosa endoscópica, RME. La disección submucosa endoscópica, DSE, es técnicamente más desafiante y dificultosa, por lo que se asocia a una mayor incidencia de complicaciones. Por tal motivo, la Resección mucosa endoscópica, RME, es la técnica sugerida de elección para el tratamiento de lesiones con displasia o cáncer temprano en Esófago de Barrett. El rol de la disección submucosa endoscópica, DSE, quedaría limitado a lesiones con un importante componente intraluminal que imposibilita la Resección mucosa endoscópica, RME, o infiltración submucosa.

Al obtener la confirmación histológica de Esófago de Barrett **con displasia de bajo grado** por un segundo anatomopatólogo, el paciente debe ser derivado a un centro de alto volumen especializado en Esófago de Barrett<sup>(96)</sup>. En la bibliografía se sugiere realizar una endoscopia control a los 6 meses<sup>(99)</sup>

Si el resultado de esta endoscopia fuera negativo para displasia, la endoscopia control se podría programar al año. Habiendo realizado dos endoscopias anuales con resultado negativo para displasia, el paciente podría ser incorporado al protocolo de seguimiento de paciente con Esófago de Barrett sin displasia.

Si el resultado de la endoscopia a los 6 meses del diagnóstico de Esófago de Barrett con displasia de bajo grado se reitera como positivo para displasia de bajo grado, se confirma el diagnóstico<sup>22</sup>.

Tal como se expuso en el capítulo de epidemiología e historia natural, el Esófago de Barrett con displasia de bajo grado confirmado, es un fuerte factor de riesgo para la progresión a displasia de alto grado y Adenocarcinoma de Esófago<sup>(22)</sup>.

No se ha demostrado una reducción convincente de la extensión de la metaplasia en Esófago de Barrett en el seguimiento a largo plazo de pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones o incluso con funduplicatura quirúrgica<sup>(29,68)</sup>. El concepto de las terapias ablativas de la mucosa esofágica se sustenta en que la reversión del Esófago de Barrett requiere inicialmente una normalización de la exposición ácida del esófago, ya sea mediante una funduplicatura quirúrgica o con tratamiento médico, para luego reseca el epitelio metaplásico y restaurar el epitelio original de células escamosas del esófago<sup>(69)</sup>.

En múltiples publicaciones recientes se establece la efectividad y seguridad de la ablación por radiofrecuencia. Small A.J. y col., en una publicación en la revista gastroenterology 2015<sup>(84)</sup>, proponen a la ablación por radiofrecuencia como la estrategia terapéutica de elección para detener la progresión del Esófago de Barrett con displasia de bajo grado a Adenocarcinoma de Esófago.

El estudio randomizado realizado por Shaheen N.J. y col., publicado en el New England Journal of Medicine en el 2009<sup>(71)</sup>, demostró una tasa de progresión de displasia a Adenocarcinoma de Esófago más temprana y más elevada (19%) en el grupo de seguimiento endoscópico al compararlo con los 127 pacientes a los que se les aplicó ablación por radiofrecuencia.

El estudio randomizado multicéntrico realizado por Phoa en 2014<sup>(57)</sup>, comparó en pacientes con Esófago de Barrett con displasia de bajo grado, un grupo que recibió tratamiento ablativo con radiofrecuencia y otro grupo en el que se mantuvo seguimiento endoscópico. Presentaron un riesgo de progresión a Adenocarcinoma de esófago de 1,5% y 8,8% respectivamente, resultando significativamente beneficiado el grupo que recibió tratamiento con radiofrecuencia.

La incidencia de progresión de Esófago de

Barrett con displasia de alto grado a Acarcinoma de Esófago es del 7%, incidencia que fue revalidada en un meta-análisis en el 2008 que reunió una muestra de 236 pacientes<sup>(60)</sup>.

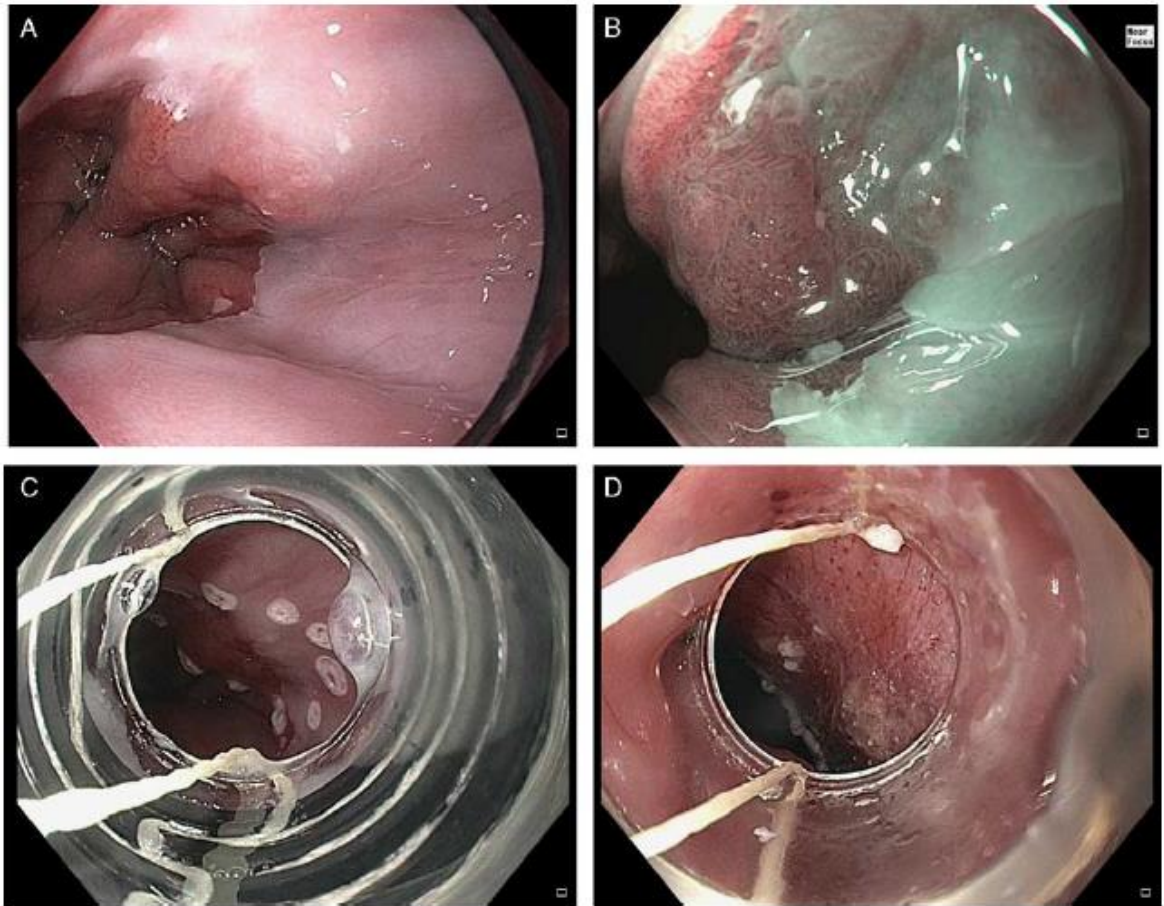
La endoscopia control en los pacientes con diagnóstico de Esófago de Barrett con displasia de Alto grado debe realizarse a los 3 meses<sup>(99)</sup>. En caso de que el resultado de las biopsias de esta endoscopia control confirme la displasia de alto grado, está recomendada la ablación endoscópica, preferentemente con radiofrecuencia.

La histología de una lesión endoscópicamente visible es generalmente como se arriba al diagnóstico de **adenocarcinoma**. La resección endoscópica de dicha lesión permite la estadificación, y acorde a esta última, incluso terminar siendo la resolución terapéutica. La Resección mucosa endoscópica, RME, es el Gold standard en el tratamiento en adenocarcinoma estadio T1a<sup>(11)</sup>.

En casos poco frecuentes en que no se logra identificar endoscópicamente una lesión específica, pero la biopsia del Esófago de Barrett informa adenocarcinoma, se debe repetir la endoscopia para detectar el área involucrada y realizar el tratamiento pertinente<sup>(99)</sup>.

Las técnicas de erradicación endoscópica (RME y RSE) han sido validadas por la mayoría de las sociedades de gastroenterología para el tratamiento de lesiones con alto riesgo de progresión a Adenocarcinoma (Esófago de Barrett con displasia y Adenocarcinoma de Esófago intramucoso) y ha reemplazado la esofagectomía como gold standard en este grupo de pacientes<sup>(87,71)</sup>.

El factor determinante para definir entre las técnicas de erradicación endoscópica o la resección quirúrgica es el riesgo de diseminación linfática. Dicho riesgo está directamente condicionado por la profundidad de la lesión.



**Figura Nro. 6.**

A, Endoscopia de alta definición y luz blanca, EB con lesiones nodulares. B, Endoscopia con imágenes de banda estrecha: EB con lesiones nodulares con patrón anormal previo a resección. C, Marcación previa a la resección. D, Área de nodularidad después de la RME <sup>(11)</sup>.

En las lesiones T1a, la incidencia de diseminación linfática es de 0 a 7% y se describe una incidencia de 16 a 47% en lesiones T1b <sup>(95)</sup>.

En la revista *Surgical Endoscopy* 2015, Manner H. y col. <sup>42</sup> definieron una serie de criterios que determinan si las lesiones T1b en ACE son de bajo riesgo (<2%) de infiltración linfática. Los criterios son los siguientes:

1. Invasión submucosa limitada a no más 500  $\mu$ m.
2. Grado de diferenciación: bien diferenciado o moderado.
3. Ausencia de invasión tumoral a nivel linfático o vascular.
4. Ausencia de invasión tumoral hacia la profundidad del margen de resección.

Siguiendo estos criterios es factible seleccionar pacientes que son candidatos a RME como tratamiento del Adenocarcinoma.

La tasa de recurrencia posterior a la Resección mucosa endoscópica, RME, de una lesión visible es de 15 a 30% a los 3 años de seguimiento <sup>99</sup>. Estos resultados dejaron en claro que en los pacientes a los que se trató una lesión visible con confirmación de displasia o Adenocarcinoma, mediante Resección Mucosa Endoscópica completa, se les debe realizar la erradicación del epitelio de Barrett remanente. El Gold standard de ablación como mencionamos previamente es con técnica de radiofrecuencia.

Westeun y col., en la publicación "Endoscopic management of Barrett's esophagus: ERGE" en 2017 <sup>(99)</sup>, recomiendan que todo paciente con Esófago de Barrett de segmento largo con una extensión máxima superior a los 10 cm o confirmación de displasia (tanto de alto como de bajo grado) o Adenocarcinoma temprano; debe ser derivado

a un centro de referencia para esófago de Barrett a fin de proporcionarle el seguimiento y tratamiento adecuados.

La clasificación histológica japonesa para cánceres superficiales <sup>(40)</sup> divide las lesiones limitadas a la mucosa (T1a) en tres categorías: m1 (intraepitelial), m2 (microinvasiva, alcanza la membrana basal), m3 (Intramucosa, la invasión de la mucosa muscular). Distingue también tres subgrupos dentro de las lesiones submucosas (T1b) según la profundidad de invasión: SM1 (invasión de < 200 μ) SM2 (invasión <400 μ y SM3 (invasión>400 μ).

La Resección Mucosa Endoscópica es efectiva cuando el compromiso neoplásico se limita a la porción epitelial superficial (M1 y M2), debido al bajo riesgo de diseminación linfática, menor o igual a 2%.

Por el contrario, la resección quirúrgica con Linfadenectomía debe considerarse inmediatamente en presencia de infiltración masiva de la submucosa (SM2 y SM3), debido a que el riesgo de invasión ganglionar es significativamente superior: 47%.

Las recomendaciones son más difíciles cuando el cáncer invade la muscular de la mucosa (M3) y la porción proximal de la submucosa (SM1)<sup>(4)</sup>, debido a que la precisión diagnóstica de la Endoscopia es sólo del 60% y el riesgo de diseminación linfática es del 20%. Una actitud pragmática es considerar en estos casos a la Resección Mucosa Endoscópica como una biopsia y definir el tratamiento acorde a la invasión detallada en la anatomía patológica.

## 10. CONCLUSIONES

El esófago de Barrett se define como el reemplazo del epitelio escamoso estratificado esofágico normal por un epitelio columnar simple, identificable endoscópicamente como una lesión asalmonada en patrón de lengüetas, circunferencial o islotes, con un mínimo de extensión de 1 cm y en el que se confirma en la citología la presencia de metaplasia intestinal. El Esófago de Barrett es la única lesión

pre maligna para el desarrollo de Adenocarcinoma de Esófago.

Los factores de riesgo para Esófago de Barrett son la edad avanzada (a partir de los 50 años comienza a aumentar el riesgo), sexo masculino, ERGE crónico, obesidad central, raza caucásica y antecedentes familiares.

La incidencia de Esófago de Barrett en la población del Hospital de Gastroenterología Dr. Carlos Bonorino Udaondo es de 1%, dato que coincide con los resultados de los estudios epidemiológicos de la bibliografía.

El diagnóstico de la enfermedad se realiza con endoscopia digestiva alta, de alta definición con luz blanca, aplicando el protocolo de Seattle para la toma de biopsias. Esto implica la toma de biopsia de 4 cuadrantes al azar cada 1 o 2 cm de extensión de Esófago de Barrett y de todas las lesiones mucosas detectadas. Ante un resultado positivo para displasia se debe remitir la muestra para la valoración por un segundo anatomo-patólogo que confirme la displasia y corrobore el grado de la misma.

En pacientes con **Esófago de Barrett en ausencia de displasia**, el tratamiento se enfoca en el manejo de los síntomas y del reflujo gastroesofágico. El Gold standard es la funduplicatura quirúrgica. El seguimiento endoscópico se realiza en Esófago de Barrett de segmento corto cada 5 años, y en Esófago de Barrett de segmento largo cada 3 años.

La detección de displasia es el biomarcador más fidedigno en Esófago de Barrett de la eventual progresión a Adenocarcinoma.

En pacientes con **Esófago de Barrett con displasia de bajo grado** se realiza a los 6 meses una endoscopia control para confirmación de la displasia. El tratamiento de elección es la ablación con radiofrecuencia del Epitelio de Barrett asociado a la posterior funduplicatura quirúrgica.

La endoscopia de control en **Esófago de Barrett con displasia de alto grado** se realiza en 3 meses. Confirmado el grado de displasia, son candidatos para Resección mucosa endoscópica (RME). La disección submucosa

endoscópica es la opción de elección en lesiones en las que se sospecha infiltración submucosa.

Actualmente el Gold standard para el tratamiento de lesiones con confirmación de adenocarcinoma esofágico en **estadio T1a** es la Resección Mucosa Endoscópica.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. **ALLISON PR** y col. Oesophagus lined with gastric mucous membrane. *Thorax*, 1953; 8: 87-93.
2. **ANDERSON** y col. The association between alcohol and reflux esophagitis, Barrett's esophagus, and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology*, 2009; 136: 799-805.
3. **ANDRICI J** y col. Cigarette smoking and the risk of Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1258 – 73.
4. **ARANTES V**, y col. Tratamiento Endoscópico del Carcinoma Escamoso Precoz de Esófago por la Disección Endoscópica de Submucosa. *Gen* 2012, 66(4), 278-286.
5. **ATLAS ONLINE DE LA SAGE**. Sección: enfermedades prevalentes; Esófago de Barrett.
6. **BARRETT NR**. Chronic peptic ulcer of the esophagus and oesophagitis. *Br J Surg*, 1950; 38: 175-
7. **BARRETT NR**. The lower esophagus lined by columnar epithelium. *Surgery*, 1957; 41: 881-894.
8. **BHAT S** y col. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. *J Natl Cancer Inst*, 2011; 103: 1049 – 57.
9. **BOSHER LH** y col. Heterotopic gastric mucosa in the esophagus with ulceration and stricture formation. *J Th Surg*, 1951; 21: 306-312
10. **BOSMAN FT** y col. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon IARC 2010.
11. **BRIMHALL B** y col. Clinical Review: Current Endoscopic Approaches for the Treatment of Barrett Esophagus. *J Clin Gastroenterol*, 2017; 51: 2-11.
12. **BRONNER MP**. Pathology of Barrett's Esophagus. Annual Post Graduate Course. ASGE. *Endoscopy in Context: A multidisciplinary approach*, 2001; 15-22.
13. **BYRNE JP** y col. Comparative study of intestinal metaplasia and mucin staining at the cardia and esophagogastric junction in 225 symptomatic patients presenting for diagnostic open-access gastroscopy. *Am J Gastroenterol*, 1999; 94: 98 – 103.
14. **CAMERON AJ**. Barrett's esophagus, high-grade dysplasia, and early adenocarcinoma. A pathological study. *Am J Gastroenterol*, 1997; 92: 586-591.
15. **CAMERON AJ**. Epidemiology and prevalence of Barrett's esophagus and adenocarcinoma. In Sharma P, Sampliner RE, ed. *Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma*. Blackwell Science, 2001; 2: 8-17.
16. **CAMERON AJ**. Epidemiology Of Columnar-Lined Esophagus And Adenocarcinoma. W. B. Saunders Company. *Gastroenterology Clinics*, 1997; 26 (3).
17. **CBE, MA, M CHIR**, FRCS. In memoriam Norman R Barrett. *Thorax*, 1979; 34: 143.
18. **CHAK A** y col. Familial aggregation of Barrett's oesophagus, oesophageal adenocarcinoma, and oesophagogastric junctional adenocarcinoma in Caucasian adults. *Gut*, 2002; 51: 323 – 8.
19. **COOK MB , WILD CP , FORMAN D** . A systematic review and meta-analysis of the sex ratio for Barrett's esophagus, erosive reflux disease, and nonerosive reflux disease. *Am J Epidemiol*, 2005; 162: 1050 – 61.
20. **CURVERS WL** y col. Low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: overdiagnosed and underestimated . *Am J Gastroenterol*, 2010; 105: 1523 – 30.
21. **DESAI TK** y col. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a metaanalysis. *Gut* 2012; 61: 970 – 976.
22. **DUIJS LC** y col. Barrett's oesophagus patients with low-grade dysplasia can be accurately risk-stratified after histological review by an expert pathology panel. *Gut*, 2015; 64: 700 – 706.
23. **ENT J** y col. Working party report to the world congresses of gastroenterology, Sydney, 1990: Barrett's Esophagus. *J Gastroenterol Hepatol*, 1991; 6: 1-22.
24. **FISCHBACH LA** y col. Association between Helicobacter pylori and Barrett's esophagus: a case-control study . *Am J Gastroenterol*, 2014; 109 : 357 – 68.
25. **FITZGERALD RC** y col. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus . *Gut*, 2014; 63: 7 – 42.
26. **GARCIA MONTES C** y col. Antireflux surgery followed by bipolar electrocoagulation in the treatment of Barrett's esophagus. *American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Gastrointestinal Endoscopy*, 1999; 50 (2).
27. **GOPAL DV** y col. Risk factors for dysplasia in patients with Barrett's esophagus (BE): results from a multicenter consortium . *Dig Dis Sci*, 2003; 48: 1537 – 41.
28. **GUPTA N** y col. Longer inspection time is associated with increased detection of high-grade displasia and esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*, 2012; 76: 531-538.
29. **HAAG S** y col. Regression of Barrett's esophagus: the role of acid suppression, surgery, and ablative methods. *American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Gastrointestinal Endoscopy*, 1999; 50 (2).
30. **JANKOWSKI JA** y col. Barrett's metaplasia. *The lancet*, 2000; 356: 2079-2085.
31. **JEMAL A** y col. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2005; 1: 10-30.
32. **JOHANSSON J** y col. Prevalence of precancerous and other metaplasia in the distal oesophagus and gastro-oesophageal junction. *Scand J Gastroenterol*, 2005; 40: 893 – 902.
33. **JOHNSTON DA** y col. Esophageal acid sensitivity in Barrett's esophagus. *J Clin Gastroenterol*, 1987; 9: 23.
34. **JUNG KW** y col. 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 – 55.
35. **KARIV R** y col. The Seattle protocol does not more reliably predict the detection of cancer at the time of esophagectomy than a less intensive surveillance protocol. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009; 7: 653-658.
36. **KELTY CJ , GOUGH MD , VAN WYK Q** y col. Barrett's oesophagus: intestinal metaplasia is not essential for cancer risk . *Scand J Gastroenterol* 2007 ; 42 : 1271 – 4 .

37. **KIESSLICH R** y col. Screening for specialized columnar epithelium with methylene blue: Chromoendoscopy in patients with Barrett's esophagus and a normal control group. *American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Gastrointestinal Endoscopy*, 2001; 53 (1).
38. **KUBO A Y** Col. Alcohol types and sociodemographic characteristic as risk factors for Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2009;136:806-15.
39. **KUBO A** y col. Sex-specific associations between body mass index, waist circumference and the risk of Barrett's esophagus: a pooled analysis from the international BEACON consortium. *Gut* 2013;62:1684-91.
40. **LECONTE M** y col. Lugar de la cirugía en el tratamiento de cánceres superficiales en el esófago de Barrett. *Presse Med* 2011;40:529-534.
41. **LIEBERMAN DA**: Risk factors for Barrett's esophagus in community-based practice. *Am J Gastroenterol* 1997;92: 1293-7.
42. **MANNER H** y col.: The frequency of lymph node metastasis in early stage adenocarcinoma of the esophagus with incipient submucosal invasion (pT1b sm1) risk patterns. *Surg Endosc* 2015;29:1888-1896.
43. **MENDES DE ALMEIDA J** y col.: Is Barrett's esophagus the precursor of most adenocarcinoma of the esophagus and cardia? A biochemical study. Lippincott Raven Publishers. *Annals of surgery* 1997;226(6).
44. **MENKE-PLUYMERS MB** y col.: Risk factors for the development adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett's) esophagus. The Rotterdam Esophagus Tumor Study Group. *Cancer* 1993;72:1155-1158.
45. **MOAYYEDI P** y col. Review article: gastro-esophageal reflux disease—the extent of the problem. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005;22 (1): 11–19.
46. **MODLIN IM** y col. Barrett's. In Modlin Irvin M, Sachs George ed. *Acid Related Diseases. Biology and Treatment*. Schnetztor-Verlag GmbH D-Konstanz, 1998: 5: 302-307.
47. **MOERSCH RN** y col.: Pathologic changes occurring in severe reflux esophagitis. *Surg Gynecol Obstet*, 1959: 180: 476.
48. **MONTGOMERY E** y col. Reproducibility of the diagnosis of dysplasia in Barrett esophagus: a reaffirmation. *Hum Pathology* 2001; 32: 368-378.
49. **NTONIOLI DA** y col. Morphology of Barrett's Esophagus and Barrett's-Associated Dysplasia and Adenocarcinoma. W. B. Saunders Company. *Gastroenterology Clinics*, 1997; 26 (3).
50. **ODZE R.**: Barrett esophagus: histology and pathology for the clinician. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2009; 6: 478-490.
51. **ORMSBY AH** y col. Observer variation in the diagnosis of superficial oesophageal adenocarcinoma. *Gut*, 2002; 51: 671–6.
52. **PARASA S** y col. Barrett's Esophagus With Low-Grade Dysplasia: Ablate or Wait?. *m J Gastroenterol* 2017; 112:195–196.
53. **PARQUET, RA**. Norman Rupert Barrett. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*, 2011; 41 (3): 189.
54. **PAULL A** y col. The histologic spectrum of Barrett's esophagus. *N Engl J Med*, 1976; 295: 476-480.
55. **PETERS FP** y col. Surveillance history of endoscopically treated patients with early Barrett's neoplasia: nonadherence to the Seattle biopsy protocol leads to sampling error. *Dis Esophagus*, 2008; 21: 475–479.
56. **PHILIPS RW** y col. Barrett's esophagus: natural history, incidence, etiology, and complications. *Gastroenterol Clin North Am*, 1991; 20 (4): 791-816.
57. **PHOA KN** y col. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 1209 – 17.
58. **POHL H** y col. Length of Barrett's oesophagus and cancer risk: implications from a large sample of patients with early oesophageal adenocarcinoma. *Gut* 2016; 65: 196 – 201.
59. **QUMSEYA BJ** y col. Advanced imaging technologies increase detection of dysplasia and neoplasia in patients with Barrett's esophagus: a meta-analysis and systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013; 11: 1562 – 70.
60. **RASTOGI A** y col. Incidence of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*, 2008; 67: 394 – 8.
61. **RATEEK S**. The Worldwide Prevalence of Barrett's Esophagus. *World Gastroenterology News*, 2001; 6 (1): 22-25.
62. **RONKAINEN J, ARO P, STORSKRUBB T**, y col. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology*. 2005;129:1825–1831.
63. **RUBENSTEIN JH** y col. Age- and sex-specific yield of Barrett's esophagus by endoscopy indication. *Gastrointest Endosc*, 2010; 71: 21 – 7.
64. **RUBENSTEIN JH** y col. Association between Helicobacter pylori and Barrett's esophagus, erosive esophagitis, and gastro esophageal reflux symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014; 12 : 239 – 45.
65. **SALO JA** y col. Treatment of Barrett's esophagus by endoscopic laser ablation and antireflux surgery. *American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Gastrointestinal Endoscopy*, 1999: 49 (1).
66. **SAMI SS** y col. High definition versus standard definition white light endoscopy for detecting dysplasia in patients with Barrett's esophagus. *Dis Esophagus*, 2015; 28: 742–749.
67. **SAMPLINER RE**. Practice guidelines on the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*, 1998; 93: 1028-32.
68. **SAMPLINER RE** y col. Lack of impact of therapy on extent of Barrett's esophagus in 67 patients. *Dig Dis Sci*, 1990; 35: 93-96.
69. **SAMPLINER RE** y col. Regression of Barrett's esophagus by laser ablation in an acid environment. *Dig Dis Sci*, 1993; 38: 365-8.
70. **SCHMIDT HG** y col. Dysplasia in Barrett's esophagus. *J Cancer Res* 110:145-152.
71. **SHAHEEN NJ** y col. ACG clinical guideline: diagnosis and management of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*, 2016; 111: 30–50.
72. **SHAHEEN NJ** y col. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med*, 2009; 360: 2277 – 88.
73. **SHARMA P**. A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: the AGA Chicago Workshop. *Gastroenterology*, 2004; 127(1): 310 - 30.



74. **SHARMA P.** Barrett's Esophagus: Definition and Diagnosis. In Sharma P, Sampliner RE, ed. Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. Blackwell Science, 2001; 1: 1-7.
75. **SHARMA P.** Clinical Practice. Barrett's esophagus. *N Engl J Med*, 2009; 361: 2548 – 56.
76. **SHARMA P** y col. Short segment Barrett's esophagus- the need for standardization of the definition and of endoscopic criteria. *Am J Gastroenterol*, 1998; 93: 1033 – 6.
77. **SHARMA P** y col. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology*, 2006; 131: 1392 – 9.
78. **SILVA LA.** Biografía de Norman R. Barrett (1903-1979). *Gastroenterol. Latinoam*, 2011; 22 (1): 57-58.
79. **SINGH S** y col. Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Gut*, 2014; 63: 1229 – 37.
80. **SINGH S** y col. Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013; 11: 1399 – 412.
81. **SINGH S** y col. Incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus with low-grade dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2014; 79 : 897 – 909.
82. **SINGH S** y col. Statins are associated with reduced risk of esophageal cancer, particularly in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013; 11: 620 – 9.
83. **SKINNER DB** y col. Barrett's esophagus: comparison of benign and malignant cases. *Ann Surg*, 1983; 198: 554-565.
84. **SMALL AJ** y col. Radiofrequency ablation is associated with decreased neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus and confirmed low-grade dysplasia. *Gastroenterology*, 2015; 149: 567 – 576.
85. **SOCIETY FOR SURGERY OF THE ALIMENTARY TRACT.** Management of Barrett's Esophagus. *J Gastrointest Surg* . 2007; 11:1213–1215
86. **SPECHLER SJ.** The Columnar-Lined Esophagus. *Gastroenterology Clinics*, 1997; 26 (3): 455-467.
87. **SPECHLER SJ** y col. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2011; 140: 1084–1091.
88. **SSAT.** Patient Care Guidelines; Management of Barrett's Esophagus. *J Gastrointest Surg*. 2007; 11: 1213–1215.
89. **STAHL M** y col. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013; 24 (6): 51– 56.
90. **TAYLOR JB** y col. Meta-analyses of the effect of symptoms of gastroesophageal reflux on the risk of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*, 2010; 105: 1730–1737.
91. **TER ROLAND B** y col. Gastroesophageal Reflux Disease In Patients With Columnar-Lined Esophagus. W. B. Saunders Company. *Gastroenterology Clinics*, 1997; 26 (3).
92. **THERESA DA** y col. Turning Skyscrapers into town houses: Insights into Barrett's Esophagus. *Pathobiology* 2017; 84: 87-98.
93. **THRIFT AP** y col. Fat mass by bioelectrical impedance analysis is not associated with increased risk of Barrett esophagus. *J Clin Gastroenterol*, 2014; 48: 218 – 23.
94. **THRIFT AP** y col. No significant effects of smoking or alcohol consumption on risk of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 108 – 16.
95. **VAN SANDICK JW** y col. Patología del adenocarcinoma invasivo temprano del esófago o esofagagástrica unión: implicaciones para la decisión terapéutica. *Cáncer*, 2000; 88: 2429-37.
96. **WANI S, SHARMA P.** Challenges with endoscopic therapy for Barrett's esophagus. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015; 44: 355–372.
97. **WEINSTEIN WM** y col. The diagnosis of Barrett's esophagus: goblets. *Gastrointest Endosc*, 1996; 44: 91-95.
98. **WERNER M** y col. Update on Barrett esophagus and Barrett carcinoma. *Pathologie*, 2012; 33 (2): 253-257.
99. **WEUSTEN B** y col. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy* 2017; 49: 191–198.
100. **ZAGARI RM** y col. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. *Gut* 2008; 57: 1354 – 9.
101. **ZANINOTTO G** y col. Prevalence of intestinal metaplasia in the distal oesophagus, oesophagogastric junction and gastric cardia in symptomatic patients in north east Italy: a prospective, descriptive survey. The Italian Ulcer Study Group "GISU". *Dig Liver Dis*, 2001; 33: 316 – 21.
102. **ZHANG S** y col. Cyclooxygenase inhibitors use is associated with reduced risk of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Br J Cancer*, 2014 ; 110: 2378 – 88.