

## Escenario clínico

Un varón de 43 años consulta por dispepsia cuyo síntoma predominante es la pirosis y el reflujo. Ante la recaída de los síntomas luego de tratamiento empírico, su médico de familia decide realizar una endoscopia alta (FEDA). El estudio muestra metaplasia intestinal de 5 cm. Al médico tratante le surgen algunas preguntas con relación al pronóstico y tratamiento de esta entidad.

## Preguntas que generó el caso

1. En los pacientes con reflujo gastroesofágico (población), la presencia de metaplasia intestinal (exposición) ¿en qué magnitud aumenta el riesgo de cáncer de esófago (resultado)?
2. En los pacientes con metaplasia esofágica (población), el tratamiento antireflujo (intervención), ¿reduce el riesgo de cáncer y/o hace regresar la metaplasia (resultado)?
3. En los pacientes con metaplasia esofágica (población), la vigilancia endoscópica (intervención), detecta cáncer temprano al punto de modificar el pronóstico (resultado)?

## Reflujo gastroesofágico y metaplasia intestinal (Esófago de Barrett)

Los síntomas de reflujo gastroesofágico (REGES) constituyen uno de los motivos de consulta frecuentes en atención primaria. El REGES es considerado, muchas veces, un síntoma banal. Sin embargo, hoy se reconoce que puede presentar complicaciones potencialmente serias como las erosiones esofágicas, el esófago de Barrett (metaplasia esofágica asociada a adenocarcinoma) y estenosis.

Dada la alta prevalencia de síntomas de reflujo, la presencia del cuadro clásico en pacientes jóvenes, no suele ser indicación de estudios complementarios. El tratamiento empírico puede servir como "test diagnóstico" en la mayoría de los casos. Los estudios complementarios suelen reservarse para pacientes con síntomas de alarma como disfagia, anemia, sangrado, pérdida de peso o falta de respuesta o recaída rápida ante el tratamiento empírico. Un predictor clínico de la presencia de esófago de Barrett es la duración de los síntomas. La severidad de los mismos no constituye un factor pronóstico para la presencia de metaplasia.

Si bien se ha vinculado a la presencia de metaplasia con adenocarcinoma de esófago, la magnitud de la asociación, la necesidad de FEDA de vigilancia y la eficacia del tratamiento son motivo de controversia.

## Estrategia de búsqueda

A través de MEDLINE se realizó una búsqueda empleando como términos MeSH "Barrett esophagus" limitando a revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Una de las citas fue seleccionada por considerarse apropiada para responder las preguntas del caso.

Shaheen N, Ransohoff D. Gastroesophageal Reflux, Barrett esophagus, and esophageal cancer Scientific Review. JAMA 2002; 287: 1972-1981.

## Resumen de la evidencia

La revisión, si bien es no sistemática, presenta una estrategia de búsqueda y presentación de la información que se considera suficiente para recuperar los datos más relevantes publicados sobre el tema.

Los autores han realizado una búsqueda en MEDLINE desde 1968 hasta 2001 empleando los términos Gastroesophageal Reflux, Barrett esophagus, and adenocarcinoma y como "subheadings" clasificación, complicaciones, tratamiento farmacológico, cirugía, mortalidad, epidemiología, prevención y control. También han buscado guías de práctica clínica para el cuidado de pacientes con reflujo y/o esófago de Barrett. Reportaron los ensayos clínicos cuando existían y, en ausencia de estos, estudios de cohortes o casos y controles.

Se resume a continuación los hallazgos vinculados con las preguntas que generó el caso

Los estudios de cohorte poblacionales sugieren que, en EE.UU, la incidencia de adenocarcinoma de esófago ha aumentado un 300-500% en los últimos 30 o 40 años. A pesar de este aumento, el número de personas con este cáncer sigue siendo bajo. Los hombres presentan un riesgo 5 veces mayor que las mujeres. La incidencia en mujeres es muy baja como para establecer una tendencia precisa de la epidemiología de la enfermedad en el sexo femenino.

Dado lo infrecuente del adenocarcinoma de esófago, no existen estudios de cohorte de pacientes con REGES para establecer el riesgo de cáncer.

Un estudio de casos y controles poblacional realizado en Suecia, demostró (luego de ajustar por variables de confusión) que los sujetos con adenocarcinoma de esófago tenían 8 veces más probabilidad de reportar síntomas semanales de reflujo que los controles. (IC 95% 5.3-11.4). Este mismo trabajo encontró una dosis-respuesta. En pacientes con síntomas severos de más de 20 años, el OR ajustado fue de 43.5 (IC 95% 18.3-103.5). Se concluyó que el REGES severo y de larga evolución estaba fuertemente asociado con el adenocarcinoma de esófago.

La Kaiser Permanente de California realizó una revisión de historias clínicas de pacientes con adenocarcinoma de esófago. Se hallaron 196 casos a los que se les aparearon controles. Los pacientes con adenocarcinoma tenían dos veces más probabilidad de tener registro de reflujo.

Otro estudio de base poblacional realizado en Connecticut, Washington y New Jersey encontró resultados similares a los del estudio sueco.

Estos estudios han reportado riesgos relativos y, lo que verdaderamente importa, es el riesgo absoluto de desarrollar cáncer. Dada la alta prevalencia de REGES y la baja incidencia de estos cánceres, se puede concluir que el riesgo absoluto es muy bajo. En base a los datos de registro de cáncer de EE-UU, puede estimarse que la incidencia anual en sujetos mayores de 50 años es de 6500 casos por cada 10 millones de pacientes con reflujo, por lo tanto, el riesgo de un paciente individual con reflujo es extraordinariamente bajo.

El esófago de Barrett está fuertemente relacionado con REGES. Menos del 1% de la población general presenta esta entidad comparado con el 5-15% de los pacientes con REGES. Los pacientes con síntomas leves, también pueden desarrollarlo. Estudios de autopsia muestran que la mayoría de los pacientes con Barrett, nunca habían sido diagnosticados como portadores de REGES.

En estudios longitudinales se demuestra que los pacientes con Barrett tienen más riesgo de adenocarcinoma que los pacientes con REGES sin Barrett y que la población general. En más del 50%

de los casos de adenocarcinoma se encuentran cambios metaplásicos alrededor de la lesión. Los diferentes estudios reportan un riesgo relativo de adenocarcinoma en pacientes con Barrett que va de 40 a 125 con relación a la población general. Nuevamente, el punto crucial es el riesgo absoluto que, dada la baja incidencia de este cáncer, es muy bajo. Las estimaciones de riesgo absoluto llegan, como mucho, al 3% por paciente-año. Metanálisis recientes consideran que una estimación realista estaría cerca de 0.5% por paciente-año. Estos metanálisis sugieren que el sesgo de publicación puede explicar una sobrevaloración del riesgo.

Con relación a factores pronósticos que pudieran identificar personas con mayor riesgo, el único dato consistente es el grado de displasia.

Hasta la fecha, no existen ensayos aleatorizados de vigilancia endoscópica en pacientes con Barrett que demuestren disminución de la mortalidad por cáncer de esófago. No puede estimarse la reducción de riesgo por esta maniobra. No puede desestimarse el efecto psicológico que puede tener un paciente al que se le da el diagnóstico de esófago de Barrett. Aunque identifiquemos pacientes con Barrett, no sabemos si se beneficiarán de este conocimiento. Es necesaria más información con relación a la vigilancia endoscópica en pacientes con metaplasia esofágica.

## Tratamiento

Con relación al tratamiento, los inhibidores de la bomba de protones (IBP) no previenen la progresión a adenocarcinoma ni provocan regresión de las lesiones. La indicación de IBP en estos pacientes tiene como fundamento controlar los síntomas de REGE. El tratamiento con altas dosis de IBP con el objetivo de prevenir el cáncer no tiene un valor demostrado.

El rol de la cirugía antireflujo es poco clara en este sentido. Existen estudios aleatorizados de tratamiento médico vs quirúrgico que

no han podido demostrar reducción en el riesgo de cáncer y se ha observado adenocarcinoma en pacientes operados. En conclusión, no se ha demostrado que la cirugía disminuya el riesgo de cáncer. Se han probado diferentes técnicas de ablación endoscópica de la mucosa metaplásica. Su utilidad a largo plazo permanece incierta.

## Comentario y recomendaciones

El esófago de Barrett está fuertemente asociado a REGE crónico. Si bien la enfermedad está relacionada con el adenocarcinoma de esófago, la magnitud en términos absolutos es baja (0.5% anualmente). La presencia de alto grado de displasia representa un exceso de riesgo para adenocarcinoma del 25%. El tratamiento farmacológico o quirúrgico no ha logrado demostrar ser efectivo en eliminar la metaplasia y reducir el riesgo de cáncer. Los tratamientos endoscópicos son promisorios, pero requieren mayor investigación.

Con relación a la vigilancia endoscópica en pacientes con Barrett, los datos no son contundentes. Si se considera enrolar al paciente en un plan de vigilancia, el mismo debería ser discutido francamente. Debería quedar claro que el fundamento es detectar cáncer en fase preclínica y potencialmente curable, que el riesgo absoluto de cáncer es muy bajo y que el riesgo de FEDAs seriadas es de 1 complicación mayor por cada 1000 procedimientos. Además debe tenerse en cuenta que, de encontrarse alto grado de displasia, la conducta más adecuada no está clara (se propone esofagectomía o vigilancia más frecuente o tratamiento ablativo experimental). También debe tenerse en cuenta que no existen datos provenientes de evidencia de buena calidad que demuestren prolongación de la supervivencia en programas de vigilancia en pacientes con Barrett. Teniendo en cuenta estas consideraciones, médico y paciente deberían tomar la decisión de vigilar con FEDAs o no.

**Dra. Karin Kopitowski** [ Unidad de Medicina Familiar y Preventiva. Hospital Italiano de Buenos Aires ]

