



Esófago de Barrett

JOSÉ FÉLIX PATIÑO, MD, FACS (HON)*

La enfermedad por reflujo gastroesofágico se reconoce hoy como una entidad con el potencial de complicaciones serias como estenosis del esófago, esofagitis erosiva y el desarrollo de esófago de Barrett, una alteración metaplásica del epitelio que recubre el esófago con un definido riesgo de transformación maligna (Shaheen & Ransohoff 2000a,b).

En la definición de Spechler (2002b), el esófago de Barrett es la condición en la cual un *epitelio columnar anormal reemplaza al epitelio escamoso estratificado normal del esófago distal*, condición que resulta cuando existe reflujo y el jugo gástrico lesiona el epitelio escamoso estratificado y la mucosa así lesionada cicatriza mediante un proceso metaplásico en el cual las células escamosas son reemplazadas por células columnares.

La incidencia del esófago de Barrett ha venido creciendo en los últimos años (Cameron et al 1990, 1992; Peters 1997), en tal forma que hoy es una entidad relativamente común (Mahue-Giangreco & Bernstein 2001), a pesar de los importantes avances en el tratamiento médico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) con fármacos muy eficaces, como el omeprazol (Kline 2001; Klinkenberg-Knoll 1994), y en el tratamiento quirúrgico.

La prevalencia, según cuatro grandes estudios retrospectivos en pacientes sometidos a endoscopia del

tracto gastrointestinal superior, es de 0,45%-2,2% (Cameron et al 1990). Mahue-Giangreco y Bernstein (2001) señalan una prevalencia del esófago de Barrett de 0,8% a 3,9% de los pacientes que son sometidos al mismo procedimiento; en los pacientes con ERGE, la prevalencia es de 3% a 30%.

En una serie de 1.181 pacientes sometidos a endoscopia en el Walter Reed Medical Center, Hirota et al (1999) encontraron una prevalencia de metaplasia intestinal de 13,2%; entre los pacientes con metaplasia intestinal, 1,6% eran Barrett tradicional de segmento largo, 6% eran de segmento corto y 4,3% eran casos de metaplasia intestinal del cardias.

Puesto que muchos pacientes se mantienen asintomáticos, o presentan síntomas, como pirosis, por los cuales no siempre se consulta, es muy probable que muchos casos de esófago de Barrett permanezcan desconocidos. Los hallazgos de una mayor prevalencia del Barrett en autopsias (7 en 733) en comparación con los hallazgos en estudios de población confirma la anterior aseveración (Cameron et al 1990). La prevalencia podría ser estimada en otra forma, como lo señalan Cameron y asociados (1990): si una persona en 10 sufre pirosis frecuente y una de cada ocho de ellas tiene Barrett, sería probable que una de cada 80 personas tenga Barrett.

La enfermedad por reflujo gastroesofágico, ERGE (Patiño 2001a), es una compleja entidad nosológica de etiología multifactorial, de carácter progresivo y de gran frecuencia en la población general, que resulta del reflujo anormal del contenido duodenogástrico al esófago. Su

* Profesor Honorario de Cirugía, Universidad Nacional de Colombia. Jefe Honorario, Departamento de Cirugía, Fundación Santa Fe de Bogotá.

presencia puede dar lugar al epitelio de Barrett, el cual a su vez puede evolucionar hacia un adenocarcinoma del esófago, un neoplasma de marcada agresividad.

Como lo anotan Klingler y asociados de la Clínica Mayo (1997), no es claro si la ERGE es un problema de base que causa defectos de tipo genético, o si por el contrario, es el resultado de alteraciones genéticas. Está demostrado que existe un defecto genético potencial en el esófago de Barrett, y se han reportado familias con esófago de Barrett en las cuales parece existir un factor hereditario autosómico dominante que resulta en una fuerte predisposición al adenocarcinoma esofágico.

En general 5-10% de la población manifiesta pirosis o regurgitación pasajeras o de carácter intermitente, fenómeno que lleva a muchas personas, especialmente en los países industrializados, a automedicarse con antiácidos. Según Mahue-Giangreco y Bernstein (2001), en los Estados Unidos 20% de población adulta relata pirosis por lo menos una vez por semana.

Esta es la forma leve de la ERGE; pero al otro extremo del espectro patológico aparecen los pacientes con sintomatología sostenida o con complicaciones tales como ulceración esofágica, estenosis, esófago de Barrett o alteraciones secundarias de las vías respiratorias y del pulmón.

Hoy se considera que más importante que el pH del material de reflujo es su composición, y se ha demostrado que los pacientes que desarrollan epitelio de Barrett exhiben una mayor exposición al reflujo tanto ácido como alcalino (reflujo duodeno-gástrico), en comparación con los que sólo tienen esofagitis de reflujo, y que existe una incrementada exposición al reflujo alcalino en aquellos que desarrollan complicaciones (Attwood et al 1989).

La estenosis, una complicación seria y frecuente de la ERGE, se presenta cuando la esofagitis ha avanzado a grados extremos de ulceración y fibrosis. En la experiencia de Csendes y Sepúlveda (1997), de Santiago, Chile, 95% de las estenosis esofágicas secundarias a reflujo representan una complicación del esófago de Barrett.

Gutiérrez y colaboradores (1995) de la Universidad Nacional de Colombia, han revisado su experiencia con

150 casos de mucosa gástrica heterotópica cervical, 139 de ellos con confirmación histológica; el epitelio predominante fue el de tipo fúndico (76%), apreciándose dos tipos de epitelio en una tercera parte de los casos. No se observaron cambios de metaplasia intestinal ni de displasia. Se encontraron bacterias con la forma de *Helicobacter pylori* en 67% de los pacientes en esta serie. Los autores concluyen que el riesgo de encontrar un área de mucosa gástrica heterotópica está incrementado en pacientes con antecedente de síntomas de reflujo gastroesofágico crónico y, particularmente, disfagia.

El esófago de Barrett es la complicación más grave de la ERGE de larga duración, por su alto potencial de transformación maligna. El adenocarcinoma se relaciona fuertemente con la presencia del epitelio de Barrett, secundario a reflujo gastroesofágico (RGE), pero en Colombia también es evidente un incremento en la incidencia del adenocarcinoma primario del esófago (INC 2001).

La mayoría de los adenocarcinomas del esófago se originan en epitelio de Barrett, y hay evidencia de que los carcinomas epidermoides (escamocelulares) también pueden estar asociados con esófago de Barrett. Rubio y Aberg (1991) encontraron epitelio columnar especializado (Barrett) en la porción distal del esófago en un grupo de 18 especímenes resecaados de carcinoma escamocelular del esófago. Esto sugiere que en los casos de esófago de Barrett, se debe también estudiar el epitelio escamoso, el cual puede demostrar cambios displásicos (DeMeester 1993).

S.R. DeMeester (2001) y DeMeester, Peters y DeMeester (2001) hacen una breve revisión histórica de la entidad clinicopatológica conocida como esófago de Barrett, y relatan como Sir Norman Barrett, un distinguido cirujano británico, en 1950 planteó que las diferentes secciones que conforman el tracto gastrointestinal se definen según el tipo histológico de su mucosa. Con tal definición, Barrett afirmó que el esófago termina en la unión escamo-columnar y que las úlceras que aparecen en la porción distal del epitelio escamocelular del esófago, pero proximales a la unión esofagogástrica, se desarrollan en mucosa gástrica jalonada por tejido cicatricial hasta el mediastino o, lo más probable, representan ejemplos de un esófago corto congénito. En 1953 Allison y Johnstone afirmaron que era más apropiado considerar "esa anomalía congénita

que desde fuera aparece como esófago y desde dentro como estómago, como «esófago recubierto de mucosa gástrica». En 1957 Barrett revirtió su opinión inicial, para aceptar que la estructura tubular descrita en sus pacientes era esófago distal recubierto con mucosa de tipo columnar gástrico. A pesar de su errada interpretación original, la entidad lleva su nombre y se la conoce con el epónimo de “esófago de Barrett”.

Cuadro clínico

Los síntomas del esófago de Barrett son los mismos del reflujo gastroesofágico (RGE): en la serie de Melguizo (2001), de Medellín, Colombia, se registró pirosis en 87% de los casos, agrieras en 83%, regurgitación en 70% y epigastralgia en 67%; el 57% tenía hernia hiatal, la mayoría menor de 2 cm; un 17% presentó síntomas extraesofágicos. En 77% la evolución de la enfermedad era de más de 10 años, y el 77% estaba entre los 40 y los 59 años de edad, 66% eran mayores de 50 años; el promedio de edad fue 51 años. La relación hombre:mujer fue 1,7: 1.

Lagergren et al (1999) han analizado el RGE sintomático como factor de riesgo de adenocarcinoma del esófago, encontrando que tanto la frecuencia como la gravedad del reflujo, la ocurrencia de reflujo nocturno y la duración mayor de 20 años del reflujo, son factores de riesgo de valor significativo.

Melguizo refiere que en la literatura, la edad promedio en el momento del diagnóstico es 55 años y la relación hombre:mujer es 3-5,5:1. En la reciente revisión de Spechler (2002a), se dice que el grupo de mayor riesgo lo constituyen hombres obesos de más de 50 años de edad, siendo bajo el riesgo en las mujeres de raza negra y en las de razas asiáticas.

Según Mahue-Giangreco y Bernstein (2001) de la University of Southern California, Los Angeles, el esófago de Barrett es una enfermedad que afecta principalmente a los hombres blancos y la relación hombre:mujer oscila entre 2:1 y 4:1, con una relación de blancos a negros de 10:1 a 20:1.

El diagnóstico de esófago de Barrett se establece en personas con larga historia de reflujo, especialmente hombres blancos de edad media, generalmente por

encima de los 50 años. No es infrecuente una historia de reflujo sintomático por años, y luego una mejoría de la pirosis, lo que aparentemente se debe al desarrollo de epitelio columnar en el esófago, el cual es menos sensible al ácido. “Por ello, una historia típica de síntomas de reflujo que parecen haber desaparecido en forma espontánea, debe incrementar la preocupación por el desarrollo de un esófago de Barrett”, como lo señalan DeMeester, Peters y DeMeester (2001) en su reciente y comprensiva revisión.

Estos autores, de la University of Southern California, Los Angeles, describen bien cómo el diagnóstico de esófago de Barrett o de metaplasia del cardias se hace mediante:

- 1) una cuidadosa *endoscopia* del esófago y de la unión gastroesofágica (UGE);
- 2) *biopsias* del esófago distal a nivel de la unión escamocolumnar y la UGE.

La biopsia de la UGE en el área inferior a la línea Z (unión escamo-columnar) puede ser más demostrativa de la ERGE que la biopsia tomada en el esófago distal (Lembo et al 1999).

La apariencia endoscópica del esófago distal en el esófago de Barrett es característica: la UEG aparece distal a la unión escamocolumnar, o sea, que hay mucosa interpuesta entre las dos interfaces, o se ven lengüetas de mucosa de apariencia gástrica ascendiendo al esófago por encima de la UGE.

La identificación endoscópica de la UGE puede ser difícil en presencia de una hernia hiatal o de esofagitis severa. Los endoscopistas generalmente definen la UGE como el sitio donde los pliegues de la mucosa gástrica se unen al esófago tubular. Una unión escamocolumnar que se encuentre proximal a la UGE constituye una característica del esófago de Barrett.

Desde el punto de vista histológico, el diagnóstico de esófago de Barrett o de metaplasia intestinal del cardias lo establece el hallazgo de células caliciformes en medio de las células mucosas que solas componen el epitelio simple columnar (mucosa cardial), que son las células diagnósticas de metaplasia intestinal. La denominada mucosa cardial, o sea el epitelio de la unión

GE (*junctional epithelium* en la literatura inglesa), la que está conformada por un epitelio simple de células mucosas únicamente, se diferencia de la mucosa oxíntica del fundus gástrico, que contiene células parietales y principales. Las características de estos tipos de epitelio aparecen en un cuadro, según Paull et al, a continuación.

La *endosonografía*, o *ecografía endoscópica*, que permite observar el grado de invasión de la pared, es de utilización rutinaria, el “patrón oro”, en el diagnóstico y la estadificación del cáncer de esófago. El procedimiento también puede, en determinados casos de esófago de Barrett en que la biopsia sólo demuestra metaplasia, detectar la presencia de un carcinoma no visible en la endoscopia.

Morfología, histología

M.A. López y colaboradores de la Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, realizaron mediciones de la longitud del esófago en 60 hombres y 60 mujeres colombianos, con los siguientes resultados:

- *Longitud 1:* desde la arcada dental hasta la estrechez cricofaríngea, 14-19 (17) cm en hombres y 12-18 (15) en mujeres.
- *Longitud 2:* desde la arcada dental hasta la unión gastroesofágica, 35-46 (39,7) cm en hombres y 29-42 (36,7) cm en mujeres.
- *Longitud 3:* desde la estrechez cricofaríngea hasta la línea Z, 19-29 (23) cm en hombres y 14-25 (21) cm en mujeres.

El esófago normal está recubierto de epitelio escamoso estratificado, el cual se extiende hasta la unión gastroesofágica, que es una línea imaginaria donde hace contacto con el epitelio columnar gástrico en la interfaz que se denomina línea Z. O sea, que la *línea Z* es la unión escamo-columnar.

Streets y Crookes (2001) relatan cómo, hasta hace relativamente poco tiempo se pensó que la “mucosa cardial”, de glándulas mucosas, era un hallazgo normal en la región anatómica denominada cardias. Esto se originó en el trabajo de J. Hayward (1961), en el cual describió un segmento de 1-2 cm del esófago distal

normal recubierto de epitelio columnar; hoy muchos consideran, no sin controversia, que el epitelio columnar o sea, la “mucosa cardial”, es un fenómeno adquirido, producido por RGE (Chandrasoma et al 2000). El asunto se discute más adelante.

Con anterioridad a 1976 se denominó esófago de Barrett a cualquier segmento de mucosa columnar visible a la endoscopia, sin tener en cuenta el tipo histológico. Actualmente se denomina esófago de Barrett aquel que presenta las *células caliciformes que caracterizan la metaplasia intestinal*; la ausencia de células caliciformes descarta el Barrett (Streets et al 2001; Winstein & Ippoliti 1996).

Paull y colaboradores, del Peter Bent Brigham Hospital de Boston, en su artículo clásico publicado en 1976 en el *New England Journal of Medicine*, describen tres tipos histológicos de epitelio columnar:

- 1) el tipo *gástrico fúndico*, de glándulas con células mucosas, parietales y células principales;
- 2) el tipo de *epitelio de unión (junctional type)*, de glándulas mucosas, con ausencia de células principales y parietales;
- 3) un tipo de *epitelio especializado* de superficie vellosa, con células mucosas y células caliciformes que tiñen con *alcian blue* y ausencia de células principales y parietales.

En el cuadro siguiente los autores de Boston resumen sus hallazgos (Panel et al 1976):

Clasificación	Pliegues viliformes	Foveolas	Células caliciformes	Células mucosas	Células parietales	Células principales
Epitelio gástrico fúndico	-	+	-	+	+	+
Epitelio de unión (<i>junctional</i>)	-	+	-	+	-	-
Epitelio especializado de tipo columnar	+	-	+	+	-	-

El tipo del epitelio de unión (*junctional*) es el que con frecuencia se denomina *mucosa cardial* en la literatura.

Pera y Pera (2002), de Barcelona, España, resumen así los tres tipos de epitelio que recubren un esófago de Barrett con base en el trabajo de Antonioli y Wang (1997):

- *Epitelio gástrico-fúndico*, el cual semeja el epitelio el epitelio atrófico del fundus; contiene células mucosas en la superficie y células principales y parietales en las partes más profundas de las glándulas.
- *Epitelio de unión (junctional, transicional)*, que es histológicamente similar al del cardias normal. Las foveolas están recubiertas por epitelio columnar mucosecretor.
- *Epitelio especializado*, el fenotipo histológico histológico más común, virtualmente patognomónico del esófago de Barrett. Es idéntico a la mucosa intestinal y su superficie vellosa se encuentra cubierta por células columnares y caliciformes (*goblet cells*). Comúnmente se lo conoce como metaplasia intestinal incompleta y es propenso a la transformación maligna.

Hoy se considera la presencia de las células caliciformes (*goblet cells*) por lo menos en una de las biopsias del esófago distal como un requerimiento para el diagnóstico de esófago de Barrett (Weintein & Ippoliti 1996). Estas células se colorean azul con hematoxilina-eosina-alcian blue.

Pera y Pera (2002) revisan el origen, la patogénesis, del epitelio de Barrett y relatan que estudios recientes sugieren que las poblaciones celulares progenitoras, que se presume residen en la capa basal del epitelio escamoso y en el epitelio de los ductos de las glándulas esofágicas, pueden diferenciarse hacia un fenotipo glandular que conduce a la aparición del epitelio columnar en el esófago distal. Otros estudios también dan soporte a la hipótesis que el epitelio del cardias puede preceder a la aparición de la metaplasia intestinal especializada. “No queda claro si el epitelio de tipo cardial del esófago de Barrett se origina en epitelio escamoso o a partir de la migración de epitelio cardial nativo de la unión gastroesofágica hacia el esófago distal”.

Tytgat y Hameeteman (1992) señalan que el esófago de Barrett, o sea, el epitelio columnar que aparece en el esófago distal, debe ser considerado como un mosaico de células, glándulas y tipos arquitectónicos, que exhiben grados variables de maduración hacia el epitelio de tipo gástrico e intestinal. El término displasia se refiere a una inequívoca alteración neoplásica del epitelio; la displasia puede variar desde un grado leve hasta un alto grado. La displasia de alto grado consiste en cambios neoplásicos celulares y/o de la arquitectura, pero dentro del epitelio columnar, sin invadir la membrana basal. Aunque la displasia ha sido identificada en todos los tipos de epitelio, en la vasta mayoría se encuentra en el epitelio intestinal especializado (Thompson et al 1983). Actualmente, como se describe enseguida, *se define el esófago de Barrett como la presencia de metaplasia intestinal especializada*, que es la alteración verdaderamente premaligna.

Los términos *cardias, cardias gástrico y mucosa cardial* han dado lugar a confusión, que viene desde la aseveración de J. Hayward de que el esófago distal estaba recubierto por un epitelio de glándulas mucosas.

En un estudio de la histología normal de la región cardial, o sea, de la unión gastroesofágica, realizado en autopsias, Chandrasoma et al (2000) de la University of Southern California, Los Angeles, clasificaron los tipos de epitelio que ocurren en la región así.

1. Epitelio escamoso estratificado.
2. Mucosa oxíntica pura, caracterizada por glándulas compuestas por células parietales y principales.
3. Mucosa cardial pura caracterizada por glándulas compuestas sólo por células mucosas.
4. Mucosa oxínticocardial caracterizada por glándulas que contiene una mezcla de células mucosas y parietales.
5. Mucosa intestinal caracterizada por células caliciformes.

El estudio de Chandrasoma et al (2000) vino a contradecir la creencia, planteada por J. Hayward en 1961, sobre el epitelio columnar “normal” en la por-

ción más distal del esófago: mucosa cardial pura estuvo ausente en 56% de los casos, y todos los pacientes exhibieron mucosa oxínticomucosa con glándulas que contienen una mezcla de células mucosas y parietales. Mucosa cardial y oxintocardial se halló apenas en parte de la circunferencia de la unión gastroesofágica en 50% de los casos. La máxima longitud de la mucosa cardial más la mucosa oxintocardial fue 0,5 cm en el 76% de los pacientes.

Los hallazgos anteriores plantean serias dudas sobre la creencia de que la mucosa cardial y la mucosa oxintocardial sean componentes normales de la región de la unión gastroesofágica. O sea, la evidencia indica que la mucosa cardial es una condición adquirida, lo cual se apoya en el hecho de que cuando está presente, siempre se asocia con signos histológicos de inflamación. Hoy se plantean dos posibles agentes causales de la “carditis”: el *Helicobacter pylori* (Goldblum et al 2002) y el reflujo gastroesofágico (Streets & Crookes 2001).

En una segunda publicación de 2001, Chandrasoma & Wickramasinghe revisan en forma comprensiva la patología de la ERGE y del esófago de Barrett e insisten en la comprensión del proceso. “El primer paso en la comprensión es fundamental: en el año 2001, la enfermedad por reflujo no es puramente una enfermedad del epitelio escamoso inducida por ácido; más bien debe reconocérsela como una enfermedad inducida por algún elemento carcinogénico presente en el material gástrico que refluye, el cual actúa sobre un epitelio glandular en el esófago”.

En esta segunda publicación de Chandrasoma & Wickramasinghe (2001) se resume bien su clasificación del epitelio de la ERGE y del Barrett en cuatro tipos:

- 1) *mucosa cardial*, que se define por la presencia de glándulas que contienen células mucosas sin células parietales;
- 2) *mucosa oxíntica*, que se define por la presencia de glándulas que contienen células parietales y principales, con ausencia de células mucosas;
- 3) *mucosa oxíntico-cardial*, que se define por glándulas que contienen una mezcla de células mucosas y células parietales;

4) *mucosa de metaplasia intestinal (intestinal metaplásica)*, que se define por la presencia de células caliciformes.

Las anteriores definiciones son idénticas a las de Paull et al en su clásico estudio de la histología del esófago recubierto de epitelio columnar, excepto por el uso de los términos *cardial e intestinal*, en vez de *epitelio de unión (junctional) y especializado* que usan Paull et al.

J.J. Thompson y asociados, de la Universidad de Pensilvania, Filadelfia, realizaron un estudio en especímenes de esofagogastrectomía utilizando microscopía electrónica y otras técnicas. Los autores concluyen que la metaplasia de Barrett es una mezcla compleja y aleatoria de diferentes tipos celulares, que exhibe variables grados de maduración, cuya presencia, caracterizada por una arquitectura vellosa de células caliciformes, establece el diagnóstico de esófago de Barrett.

Csendes y asociados (1993), de Santiago de Chile, también han aportado evidencia, al demostrar que con creciente severidad del reflujo gastroesofágico, la unión escamo-columnar migra en el sentido proximal y crea una interposición de mucosa columnar entre el epitelio escamosos y la mucosa oxíntica.

Streets y Crookes (2001), de la University of Southern California, Los Angeles, dicen: “Creemos que la mucosa cardial es un epitelio adquirido. En el estado normal, la mucosa escamosa esofágica llega directamente a la mucosa gástrica oxíntica, o puede existir un corto segmento (1-2 mm) intermedio de mucosa oxintico-cardial o de mucosa cardial, según la persona. En algunas personas una distensión gástrica recurrente causa episodios repetidos de incompetencia del esfínter, permitiendo que el jugo gástrico lesione la mucosa escamosa esofágica. La consecuencia es la aparición de mucosa cardial. Inicialmente tales cambios se limitan al esfínter, pero con una injuria progresiva, el esfínter pierde su competencia y la enfermedad se extiende al esófago. En esta etapa, la biopsia muestra mucosa cardial en el esófago distal, cerca de la unión gastroesofágica. En la medida que empeora el reflujo y se deteriora más la barrera gastroesofágica, avanza la mucosa cardial hacia arriba en el esófago, dando así lugar a un esófago recubierto de mucosa columnar”.

T.R. DeMester (2001) publicó una revisión del proceso de intestinalización, el cual se describe en párrafos ulteriores.

Lo anterior puede dar lugar a confusión en cuanto a qué son realmente el cardias y la unión gastroesofágica en términos tanto histológicos como anatómicos, lo cual es importante para la inspección endoscópica. Por ello es pertinente revisar los trabajos de S.J. Spechler, de la Universidad de Texas, Dallas, al respecto.

Spechler (2002) describe e ilustra bien la distinción entre la unión escamocelular y la unión gastroesofágica: la interfaz entre el pálido epitelio escamoso y el rojizo epitelio columnar marca una línea visible, la llamada *línea Z*, que es la unión escamo-columnar. La unión gastroesofágica (UGE), el punto imaginario donde termina el esófago y comienza el estómago, se identifica a la endoscopia por la parte más proximal de los pliegues gástricos. En el esófago normal, la línea Z y la unión gastroesofágica frecuentemente coinciden, y no existe epitelio columnar entre las dos. Cuando la línea Z está ubicada por encima de la unión gastroesofágica, se encuentra un segmento de esófago recubierto de epitelio columnar.

Por todo lo anterior, se ha planteado el interrogante: ¿realmente existe la mucosa cardial? Es un interrogante surgido desde la descripción en 1961 por Hayward de su presencia (mucosa de unión, *junctional*) como un hecho normal (DeMeester et al 2001). Los estudios de Chandrasoma et al (2000) muestran que en 9 de 11 personas menores de 20 años, el epitelio escamoso hace transición a la mucosa oxíntica gástrica en forma directa, sin ningún tipo de mucosa interpuesta, o sea que carecen de mucosa cardial; aunque la prevalencia de mucosa cardial aumenta con la edad, su ausencia se observó en individuos de todas las edades: en autopsias en personas sin historia de reflujo, el 56% (10 de 18 casos) no presentó mucosa cardial.

Hallazgos similares de ausencia de mucosa cardial en niños normales han sido informados por otros autores, pero Kilgore et al (2000), que plantean en el título de su artículo *si el cardias es real o es ficción*, encontraron mucosa cardial en la autopsia de 30 niños libres de historia de reflujo, en un segmento con longitud promedio de 1,8 mm (rango 1,0-4,0 mm) sobre la vertiente gástrica de la UGE. Estos autores, de la Clínica

Cleveland, concluyen que el cardias gástrico está presente desde el nacimiento como una estructura normal.

DeMeester et al (2001) transcriben un párrafo de un artículo por Goldman y Beckman publicado en 1960: “*Entre el epitelio escamoso del esófago y las glándulas gástricas del estómago existe una estrecha zona, usualmente de unos pocos milímetros de ancho, que contiene glándulas cardiales; están compuestas por células epiteliales cilíndricas y por células mucosas en las criptas gástricas, pero no contienen células parietales ni pépticas*”.

Pero DeMeester, Peters y DeMeester (2001), de la University of Southern California, Los Angeles, y otros autores, sostienen que la mucosa cardial es un fenómeno secundario al RGE y no un hecho anatómico normal. Si existe mucosa cardial, ella no sobrepasa 1 a 4 mm, ubicada entre la mucosa estratificada del esófago y la mucosa oxíntica del estómago. En contraste, estos autores han encontrado que en la mayor parte de los pacientes con reflujo se encuentra mucosa cardial al tomar biopsias de la UGE y que la longitud de la mucosa cardial aumenta con el aumento de la exposición del esófago al ácido del reflujo. Los pacientes con más de 2 cm de mucosa cardial + oxinticocardial tenían una mucho más alta exposición al ácido que los pacientes con menos de 2 cm. O sea, que la presencia de mucosa cardial u oxinticocardial en la región de la UGE es indicativa de exposición ácida anormal y que su hallazgo histológico es un criterio válido para establecer RGE, más que un hallazgo normal. Sin embargo, P.T. Chandrasoma, del Departamento de Patología Quirúrgica de la misma University of Southern California, Los Angeles, dicen en un artículo en que uno de los coautores es T.R. DeMeester, que “... se considera que la presencia de mucosa glandular en el esófago distal es anormal cuando excede 2 cm de longitud... El hallazgo de mucosa glandular sin metaplasia intestinal en los 2 cm distales del esófago tubular es considerado actualmente como normal.” Pero en el texto concluyen que el hallazgo de mucosa cardial o de mucosa oxinticocolumnar en la región de la UGE representa la primera evidencia morfológica de exposición anormal al ácido. Su presencia es un marcador de lesión epitelial altamente significativa de lesión epitelial por reflujo, y por lo tanto puede ser interpretada como la definición histológica de exposición anormal a ácido.

En el ICD-O, el *cardias* es también denominado *unión gastroesofágica*, y en realidad se ha considerado que la “unión GE” comprende parte del tercio distal del esófago y el cardias gástrico. Como lo anotan Lembert y Viscaïne (1999), tal ambigüedad explica los errores relativos a clasificación y a distribución de los lugares de ubicación tumoral: el mismo tumor puede ser clasificado como de origen esofágico (tercio inferior) o gástrico (cardias). “El esófago se une al estómago por debajo del diafragma luego de un corto segmento intraabdominal; sin embargo, la unión escamocolumnar (EC) está ubicada proximalmente (2 cm), en la parte tubular del esófago. Es por ello que en la endoscopia la unión EC (o línea Z) se ve en el tórax, o inmediatamente por encima de la zona estrecha que marca el paso a través del diafragma. Biopsias de la mucosa inmediatamente distal a la unión EC muestran una mucosa de transición, con células de tipo antral. Este corto segmento de la llamada mucosa cardial es generalmente de menos de 0,5 cm de longitud y separa el epitelio escamoso de la mucosa francamente gástrica. Este segmento de transición, que está presente desde antes del nacimiento, no es una metaplasia adquirida... La inflamación crónica de la mucosa al nivel de la unión GE causada por reflujo puede alterar la morfología, con un ascenso de la unión EC al tercio distal del esófago. Esta alteración de carácter adquirido, por reflujo, consiste en una metaplasia columnar (esófago con epitelio columnar). La metaplasia ocurre como respuesta de células multipotenciales al insulto de del ácido y los metabolitos tóxicos de las sales biliares (Nehra et al 1999); la infección por *H. pylori* no está involucrada en el proceso. Cuando aparece metaplasia intestinal en la metaplasia columnar, el fenómeno se denomina esófago de Barrett. La metaplasia intestinal del esófago de Barrett, denominada epitelio especializado, es diferente de la metaplasia de la unión EC: es menos diferenciada y pertenece a los tipos II o III; la distribución de las citoqueratinas 7 y 20 es diferente; y hay correlación con el sexo masculino y con la raza caucásica. El mayor riesgo de adenocarcinoma en el esófago de Barrett es proporcional a la longitud del segmento de metaplasia y a la extensión del área de epitelio especializado. Los bien definidos factores de inflamación a nivel del cardias y del esófago distal y los bien definidos tipos de metaplasia intestinal sugieren que dos tipos de cáncer ocurren en la unión GE”.

Evidentemente continúa el debate sobre la existencia normal de mucosa cardial, la cual se encuentra en

personas con historia de reflujo, pero también en individuos sin tal antecedente, así como en niños normales. Es tal vez algo así como la discusión sobre el término “enfermedad fibroquística” del seno, entidad que por encontrarse en un número significativo de mujeres normales ha sido denominada una “no enfermedad” (Love et al 1982; Patiño 2001d).

En todo caso, hoy es generalmente aceptado que la intestinalización de la mucosa cardial y la proliferación del esófago de Barrett son el resultado de la exposición de la mucosa esofágica al pH del reflujo, que se mezcla con la saliva y que estimula una creciente diferenciación celular, con menor proliferación, creando así las condiciones para el desarrollo de la metaplasia (DeMeester et al 2001).

La metaplasia intestinal se encuentra regularmente en la parte más proximal de la mucosa cardial, o sea por encima de la UGE. En ocasiones hay un área de mucosa cardial sin metaplasia, distal a la metaplasia, o sea, interpuesta entre la metaplasia y la UGE. La ubicación de la metaplasia intestinal en la porción más alta, más proximal, de la mucosa cardial es una característica bastante constante.

Se ha discutido mucho si la metaplasia del cardias ocurre también como resultado de reflujo, por el mismo mecanismo que el esófago de Barrett. Recientemente se ha planteado la etiología infecciosa por *Helicobacter pylori* (Goldblum et al 1998). El tema de la metaplasia del cardias se discute más adelante.

Entre 5% y 10% de los pacientes con esófago de Barrett presentan displasia (Stein & DeMeester 1992), y la detección del carcinoma en estudios prospectivos de seguimiento endoscópico usualmente se ve precedida de acentuación en la severidad de la displasia (Tytgat & Hameeteman 1992).

Se define la *displasia* como una proliferación neoplásica esencialmente equivalente a un adenoma. La displasia es un marcador o precursor de carcinoma, pero de por sí puede ser maligna y asociada con invasión de los tejidos subyacentes (Guindi & Riddell 2002; Ridell et al 1983). La clasificación de la displasia del esófago de Barrett es derivada de la clasificación de la displasia en la enfermedad inflamatoria intestinal establecida en 1983 (Ridell et al 1983).

La displasia se clasifica en *displasia de bajo grado* y *displasia de alto grado*, y cada una tiene indicaciones específicas de manejo. La displasia de alto grado incluye los casos de cambios severos y también el carcinoma in situ. No es práctico separar la displasia de alto grado del carcinoma in situ, por cuanto sus implicaciones clínicas son idénticas (Guindi & Riddell 2002).

La displasia puede ser identificada y clasificada con base en la biología molecular, según las alteraciones fenotípicas nucleares consecuentes a anomalías en el contenido de ADN (Casson 2002; Guindi & Riddell 2002). Esto es importante, por cuanto el diagnóstico histológico de displasia es preponderantemente subjetivo, por lo cual se registra considerable variación en la interpretación de los cortes según el observador. Y es que el diagnóstico de displasia de alto grado quiere decir esofagectomía, como se discute más adelante.

Definición

La definición de esófago de Barrett ha evolucionado en los últimos decenios:

- 1) Esófago recubierto de *epitelio columnar* (Naef et al 1975), una definición muy simple.
- 2) Epitelio columnar o metaplasia intestinal en un *segmento del esófago de 3 cm* de longitud (Spechler 1992); esta longitud de 3 cm se planteó en los primeros años de la década de 1980, teniendo en cuenta que Hayward había establecido que el esófago normal tiene 1-2 cm de mucosa columnar.
- 3) *Metaplasia intestinal especializada* (no cambios columnares de tipo gástrico), que es el verdadero Barrett que lleva a la displasia y al carcinoma, *de cualquier longitud* (DeMeester & DeMeester 2000; Hagen 2001; Peters 1997; Smith 2001; Spechler 2002).

El American College of Gastroenterology (1998) define así el esófago de Barrett: “una alteración en el epitelio del esófago, de cualquier longitud, que puede ser identificada en endoscopia y que se confirma con el hallazgo de metaplasia en la biopsia”. (Sampliner 1998).

J.A. Hagen (2001) de Los Angeles, California, presenta la siguiente definición: “*El esófago de Barrett es una entidad asociada con enfermedad crónica por reflujo gastroesofágico en la cual se presenta transformación metaplásica del epitelio escamoso normal en el esófago distal a un epitelio glandular con evidencia de metaplasia intestinal especializada*”.

Cardona y asociados (2000) del Hospital San Juan de Dios de Bogotá hacen las siguientes definiciones:

“*El esófago de Barrett de segmento corto fue definido como cualquier prolongación proximal de la línea Z—la unión escamocolumnar—, a partir de la unión esófago-gástrica, en una longitud menor de 3 cm, en caso de lengüetas, o cualquier diámetro en caso de islotes. El esófago de Barrett de segmento largo fue definido por lengüetas mayores o iguales a 3 cm, contados a partir de la unión gastroesofágica*”.

Actualmente el esófago de Barrett se define como la presencia de un segmento de metaplasia intestinal especializada de cualquier longitud (Hagen 2001).

T.R. DeMeester (2001) anota cómo el hecho de que algunos pacientes con reflujo gastroesofágico exhiben epitelio columnar que no se ha intestinalizado (metaplasia intestinal), sugiere que la intestinalización requiere condiciones especiales o estímulos. O sea, que el desarrollo del típico epitelio de Barrett en el esófago (epitelio columnar intestinalizado definido por la presencia de células caliciformes -*goblet cells*-, en las glándulas, regiones foveolares o epitelio superficial) es un proceso secuencial.

Hay ciertas condiciones que favorecen intestinalización:

- 1) longitud del segmento de esófago que está recubierto por epitelio columnar;
- 2) años de evolución del reflujo gastroesofágico;
- 3) presencia de bilis en el material gástrico que refluye.

El grupo de T.R. DeMeester (DeMeester et al 2001; Öberg et al 1999) ha observado que en la medida que aumenta la longitud del segmento recubierto con epitelio columnar (mucosa cardial) proximal a la unión

gastroesofágica, aumenta la prevalencia del epitelio de Barrett, el cual se identifica por la presencia de epitelio intestinal especializado (DeMeester 2001): la prevalencia ascendió de 12% cuando el epitelio columnar se limita a la unión gastroesofágica, a 50% cuando el segmento era de menos de 3 cm y a casi 100% cuando era de 3 cm o más (Öberg et al 1999). T.R. DeMeester (2001) refiere estudios clínicos en adultos que demuestran que se requieren 5 a 7 años después del comienzo de los síntomas de reflujo para que aparezca la intestinalización.

Spechler y asociados (1995) han informado hallazgos similares: la metaplasia intestinal se encontró en 36% de los pacientes con un segmento de epitelio columnar de 1-2 cm, y la incidencia ascendió a 93% cuando el segmento de epitelio columnar era de por lo menos 3 cm.

La metaplasia intestinal del esófago es la lesión premaligna que antecede al adenocarcinoma del esófago y de la unión gastroesofágica. En efecto, la gran mayoría de los adenocarcinomas del esófago se acompañan de metaplasia y muchos adenocarcinomas de la unión gastroesofágica se asocian con metaplasia intestinal (Paraf et al 1995; Sampliner 1998). La displasia de bajo grado sólo se observa en presencia de metaplasia intestinal (Csendes y col 1999), lo cual da fuerza a la aseveración de que la intestinalización del epitelio columnar, o epitelio cardial, o sea la metaplasia intestinal, es la verdadera lesión premaligna.

DeMeester, Peters y DeMeester (2001) refieren trabajos que indican una similitud bioquímica entre la mucosa cardial y la metaplasia intestinal, y que la mucosa cardial es la fase precursora del epitelio columnar intestinalizado del esófago de Barrett.

Etiopatogenia

El adenocarcinoma de Barrett se desarrolla a través de una secuencia de fases progresivas –metaplasia, displasia, adenocarcinoma– que promueven el avance de una progenia celular al fenotipo maligno por un proceso de inestabilidad genómica, evasión de la apoptosis, autonomía de las señales de crecimiento celular, insensibilidad a las señales de anti-crecimiento, potencial ilimitado de replicación, invasión tisular y metástasis (Lord 2001).

El contenido de ADN cambia en la medida que avanza el proceso metaplasia-displasia-carcinoma, y puede ser estudiado mediante citometría de flujo y análisis de imagen. En la metaplasia hay incremento de la fase-S, aumento de la fracción tetraploide (4N) y, finalmente, aneuploidia en la displasia de alto grado y en el carcinoma. La detección de aneuploidia en el esófago de Barrett se asocia con la presencia de displasia y su progresión a carcinoma (Guindi & Riddell 2002).

El pronóstico del carcinoma de Barrett es malo, lo cual se debe en gran parte a que el tumor usualmente se encuentra muy avanzado cuando se lo identifica por primera vez. En el momento del diagnóstico ya se encuentra infiltración transmural en 60-88% de los casos, y extensión linfática regional en 55-74% (Tytgat & Hameeteman 1992).

En la medida que se informa un incremento en la incidencia del adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, se intensifica el interés por la metaplasia especializada de localización cardial, un fenómeno que se hace evidente aun en ausencia de criterios endoscópicos de esófago de Barrett, por cuanto diversos investigadores asocian su creciente presencia con el incremento en la incidencia del adenocarcinoma (Cardona y col 2000; Hackelsberger et al 1998).

DeMeester y DeMeester (2000) se han referido a la controversia, de más de 50 años, sobre la mucosa columnar y la metaplasia intestinal. En cuanto a la *metaplasia limitada al cardias*, está todavía por resolver si la metaplasia confinada a la unión gastroesofágica corresponde a las mismas condiciones y estímulos que producen el tradicional Barrett de segmento largo. Estos autorizados autores sostienen que tanto la metaplasia cardial como el esófago de Barrett se relacionan a través de un común denominador de mucosa cardial, y que el Barrett, la metaplasia intestinal cardial y la mucosa cardial están todos relacionados con el RGE. Otros autores, como Goldblum et al, opinan que la metaplasia intestinal de la unión gastroesofágica se relaciona con el *Helicobacter pylori* y la metaplasia intestinal del estómago.

Según Cardona y asociados (2000), “en nuestro medio, la metaplasia intestinal especializada de localización cardial es frecuente y está relacionada con la presencia de reflujo gastroesofágico, de carditis,

actividad inflamatoria gástrica y *H. pylori*.” El resultado de su estudio sobre 265 pacientes, respalda la hipótesis de la asociación establecida entre reflujo gastroesofágico y metaplasia intestinal cardial; no se encontró significancia estadística en la asociación de actividad inflamatoria gástrica, prevalencia y densidad de la infección por *H. pylori*. Llama la atención la baja prevalencia de metaplasia intestinal especializada de localización cardial, 5,6%, comparada con la que se informa en la literatura universal. Por el contrario, la elevada presencia histológica de *H. pylori* en cardias, 68,3%, es bien diferente de la reportada en Estados Unidos, 45%, y en Europa, 45-60%. Según Cardona y colegas (2000), “la alta tasa de infección por *H. pylori* y la consecuente inflamación de la mucosa corporal, originaría una disminución en la producción de ácido. Esto refuerza la hipótesis de que la infección por *H. pylori* pudiera tener un papel protector en la génesis del reflujo gastroesofágico y sus posibles complicaciones en la unión esofagogástrica”.

Una observación interesante y que podría explicar el tiempo de transición de la mucosa cardial al epitelio intestinalizado (metaplasia intestinal) resulta del seguimiento de pacientes en quienes se practicó esofagectomía parcial con esófago-gastrostomía intratorácica: en la serie de Hamilton y Yardley, apareció epitelio columnar por encima de la anastomosis esófago-gástrica en 10 de sus 17 pacientes, y a los 2 meses después de la cirugía se encontraron células caliciformes en el epitelio que antes era escamoso puro; los autores hallaron metaplasia intestinal en la mucosa cardial a nivel de la unión con el epitelio escamoso en 2 de los pacientes, a los 76 y 106 meses luego de la cirugía. Por supuesto, hoy no se realiza esta operación en Barrett, y menos cuando hay carcinoma, sino la esofagectomía total con ascenso gástrico para anastomosis cervical.

Bremner et al, de la Clínica Mayo, demostraron experimentalmente que la resección de la mucosa del esófago distal resulta en reepitelialización con mucosa columnar, y la extensión de la superficie así reparada depende de que haya o no reflujo GE: en los caninos en que el EEI era competente, la nueva mucosa estuvo compuesta casi en su totalidad por epitelio escamoso, pero si en el experimento se destruyó el EEI y se estimuló el RGE, la zona cruenta fue recubierta por epitelio columnar compuesto por células mucosas.

En resumen, hoy es universalmente reconocido que el reflujo gastroesofágico constituye el factor más importante en cuanto al desarrollo metaplásico de epitelio columnar especializado (de tipo intestinal) en el esófago. La presencia de metaplasia intestinal especializada define el Esófago de Barrett, mucosa de Barrett o epitelio de Barrett.

Una vez diagnosticado, generalmente el epitelio de Barrett no regresa y se convierte en una alteración permanente, aun con tratamiento médico o quirúrgico (Johansson et al 1993). Varios autores, como J.H. Peters (1997) de Los Angeles señalan que existen fuertes bases teóricas para prevenir la evolución hacia la malignidad mediante el control permanente y efectivo del reflujo del contenido gástrico. Por ello, la *prevención de la progresión, y no la regresión* es el asunto fundamental. Hay evidencia creciente que confirma la capacidad de la funduplicación de proteger de la displasia y la neoplasia invasora, o sea, que la cirugía anti-reflujo sí modifica la historia natural del esófago de Barrett.

La reparación de una mucosa esofágica lesionada normalmente se hace por regeneración del epitelio normal de tipo escamoso. En el esófago de Barrett las células epiteliales escamosas lesionadas son reemplazadas por células de tipo columnar que proliferan para dar lugar a un epitelio anormal con apariencia de mucosa gástrica e intestinal (DeMeester 1993).

Se discute bastante el origen de esta mucosa; anteriormente, en la época de las publicaciones de Norman Barrett (1950,1957), se postuló que era un proceso de origen embrionario o congénito, pero desde hace años se reconoce ampliamente que se trata de un fenómeno secundario al reflujo (Segura y col 1982).

Estudios endoscópicos han demostrado la migración progresiva, en dirección cefálica, de la mucosa columnar en presencia de reflujo gastroesofágico persistente, con erosión y ulceraciones del epitelio escamocelular (Tytgat & Hameeteman 1992).

Se conoce como “mini Barrett” (Csendes y Sepúlveda 1997) o “Barrett de segmento corto” (Heitmiller 1998) el epitelio columnar especializado de longitud menor de 3 cm (el Barrett ordinario es de 3 cm

ó más de longitud). Mucho se ha discutido sobre el menor riesgo en pacientes con Barrett de segmento corto, lo cual se traduce en protocolos de seguimiento diferentes.

En el estudio prospectivo de 59 pacientes con Barrett de segmento corto por Sharma et al (1997) de Tucson, Arizona, 5 (8,5%) presentaban displasia de bajo grado en el momento del diagnóstico, y en ninguno se encontró displasia de alto grado; 5 desarrollaron displasia, 3 de bajo grado y 2 de alto grado, en el curso del seguimiento promedio de 37 meses, para una incidencia de displasia de cualquier grado de 5,7% por año; un paciente desarrolló displasia de alto grado y avanzó a adenocarcinoma en un período de 2 años, y el otro con displasia de alto grado varió a displasia de bajo grado; 6 pacientes con displasia de bajo grado inicialmente, demostraron regresión en el curso del estudio. En esta serie la prevalencia de displasia en el Barrett fue 8,5% y la incidencia 5,7% por año. La conclusión es que los pacientes con Barrett de segmento corto deben ser sometidos a seguimiento tan riguroso como los pacientes con Barrett de segmento largo.

Weston et al (1996,1997) informan una prevalencia de displasia de 8,1% y una incidencia de 9,1% en un grupo de casos de Barrett de segmento corto. La prevalencia de displasia o adenocarcinoma y la incidencia de displasia en pacientes con Barrett tradicional (de segmento largo) son significativamente más altas que en pacientes con Barrett de segmento corto.

Un hecho que parece estar ocurriendo es una creciente prevalencia del Barrett de segmento corto, como lo describen Sharma et al (1997). Además, ahora es frecuente la presencia de segmentos cortos de Barrett en especímenes de adenocarcinoma que no habían sido identificados preoperatoriamente.

Aunque el riesgo de displasia y adenocarcinoma en Barrett de segmento corto no está bien definido, se sabe que el adenocarcinoma puede desarrollarse en estos segmentos, cortos o largos, de epitelio de Barrett (Heitmiller 1998; Rudolph et al 2000; Sharma et al 1997; Smith 2001; Weston et al 1996,1997).

En realidad, como lo anotan Mahue-Giangreco y Bernstein (2001), el prerrequisito de una longitud

mínima de 3 cm –y algunos autores plantean 5 cm– de epitelio de Barrett para el desarrollo de adenocarcinoma, es arbitrario, puesto que el neoplasma aparece en el epitelio transformado en metaplasia intestinal especializada de cualquier longitud, aun menor de 3 cm (Smith 2001). Lo importante en la definición de esófago de Barrett es la histología: entre los tres diferentes subtipos de metaplasia (fúndico, cardial, especializado), el especializado de tipo intestinal es prerrequisito para establecer el diagnóstico de esófago de Barrett.

Desde el punto de vista funcional esofágico, los pacientes con mucosa de Barrett se caracterizan por (DeMeester 1993):

1. Incremento significativo de la exposición esofágica al jugo gástrico, tanto ácido como alcalino.
2. Gran disminución del tono del esfínter esofágico inferior.
3. Retardo en la evacuación (“aclaramiento”) esofágico del contenido gástrico que ha hecho reflujó.
4. Aumento en la secreción ácida del estómago.
5. Excesivo reflujó duodenogástrico.

Estudios clínicos con métodos de aspiración esofágica continua y monitoría simultánea de pH por Nehra y colaboradores (1999) demuestran que en los pacientes con mayor daño en la mucosa esofágica se registra un reflujó de tipo mixto de ácido y de ácidos biliares (contenido duodenal), el cual parece ser más tóxico que el simple reflujó ácido. El consistente hallazgo de ácidos biliares secundarios en pacientes con esófago de Barrett sugiere que estos ácidos biliares contribuyen al desarrollo de la metaplasia.

Actualmente está bien establecido, gracias a los estudios con el sistema Bilitec“ (Synectics Medical, Estocolmo, Suecia) y usando la bilirrubina como marcador de jugo duodenal, que los pacientes que padecen reflujó gástrico solamente desarrollan lesiones esofágicas menos severas que los pacientes con reflujó gástrico contaminado con contenido duodenal. Además, el reflujó de jugo duodenal es significativamente más común en pacientes con Barrett, en comparación con quienes padecen esofagitis erosiva o que no exhiben

lesión de la mucosa esofágica; también es significativamente más prolongado el tiempo de exposición esofágica al jugo duodenal en los pacientes con esófago de Barrett (Kauer & Stein 2002).

En la literatura que siguió a la descripción del epitelio anormal por Barrett en 1950, se describía la casi constante asociación entre el esófago de Barrett y la hernia hiatal. El conocido informe por Cohen y Harris en 1971 planteó que el RGE estaba relacionado con incompetencia del esfínter esofágico inferior (EEI) pero no con la hernia hiatal, por lo cual, como lo anota A.J. Cameron (1999), de la Clínica Mayo, de allí en adelante la investigación se concentró en la disfunción del EEI y no en la hernia hiatal. Pero ahora renace el interés porque la asociación RGE y hernia hiatal se comprueba: se encontró hernia hiatal de 2 cm o más de longitud en 96% de los pacientes con Barrett, contra 42% en controles normales, y en 72% de los pacientes con Barrett de segmento corto; se encontró hernia hiatal en 71% de los pacientes con esofagitis, en comparación con 29% en los que no presentaban esofagitis. La conclusión es que la mayoría de los pacientes con esófago de Barrett tiene hernia hiatal, y que la hernia hiatal puede ser un factor contribuyente en la patogénesis del reflujo que causa el esófago de Barrett.

Fisiopatología

El papel del estómago, del EEI y de la función del cuerpo del esófago en la fisiopatología del esófago Barrett ha sido revisado por R.J. Mason (2001): en primer lugar, el estómago juega un papel preponderante en la patogenia del reflujo gastroesofágico. “La barrera al reflujo a nivel de la unión gastroesofágica depende de la integridad del esfínter esofágico inferior (EEI), de la posición del EEI, de la geometría de la unión gastroesofágica y de la *compliance** del cardias durante episodios de distensión gástrica.” Los anteriores cuatro factores se inter-relacionan entre sí y operan en forma coordinada en la persona normal para impedir el reflujo del contenido gástrico hacia el esófago en el curso de la actividad diaria normal: periodos postprandiales,

decúbito para dormir, flexión corporal para inclinarse o durante situaciones de aumento de la presión intra-abdominal, tales como el esfuerzo para levantar un objeto pesado. Tales situaciones, en el individuo normal no producen reflujo.

El patrón del reflujo en el curso de las 24 horas del día puede dividirse en tres periodos: el periodo supino, que corresponde a las horas de sueño; el periodo postprandial, de 2 horas luego de las comidas; y el periodo interprandial, el que transcurre entre las comidas cuando la persona no está durmiendo. Se demuestra una diferencia significativa entre los patrones de reflujo en la persona normal y en el paciente con metaplasia intestinal. El reflujo que ocurre durante el periodo postprandial es el más importante, y constituye el mayor porcentaje del tiempo, en comparación con el que ocurre en el periodo de sueño. Y esto es así, a pesar de que el periodo postprandial representa sólo 4 horas diarias, o sea 16% del día, en tanto que el de sueño es de 8 horas, 32% del día.

El efecto del reflujo sobre el esófago se debe tanto a las secreciones gástricas, como el ácido y la pepsina, como a las secreciones biliares y pancreáticas que regurgitan del duodeno al estómago. Está demostrado que el jugo duodenal agrega componentes nocivos al jugo gástrico que refluye y potencia sus efectos injuriosos sobre la mucosa del esófago (Fein et al 1997).

El EEI competente tiene una longitud total >2 cm, una longitud intraabdominal de >1 cm y una presión de >6 mm Hg. Se sabe que la mayoría de los pacientes con metaplasia intestinal del cardias exhiben EEI normales, pero la respuesta del cardias a una comida es claramente disfuncional.

Por consiguiente, parece que el estómago desempeña un papel muy importante en la fisiopatología del reflujo en pacientes con esófago de Barrett, y que el desafío mecánico que representa una comida lleva a la pérdida de la barrera y el consiguiente reflujo por pérdida de la *compliance* del cardias (Mason 2001).

También es importante el papel de la eficacia en la evacuación del esófago, lo que se ha denominado “aclaramiento”, como traducción del término inglés *clearance*. La evacuación esofágica depende de la actividad motora de su pared, de las contracciones

* El término *compliance* ha sido propuesto para aprobación por parte de la Academia Colombiana de la Lengua, por cuanto tiene un significado especial que no lo poseen términos que se podrían considerar sinónimos, como distensibilidad, por ejemplo.

ordenadas y efectivas. La exposición continuada al ácido del reflujo lleva a la pérdida en la fuerza y amplitud de las contracciones y a la aparición de ondas contráctiles simultáneas e interrumpidas. Entre más severo y frecuente sea el reflujo, mayor es la disfunción esofágica.

La presencia de una hernia hiatal también induce disfunción esofágica.

Los pacientes con RGE y esófago exhiben alteraciones motoras del cuerpo del esófago, lo cual se traduce en patrones hipoquinésicos, de ondas hipotensas y faltas de coordinación. La disminución en la amplitud en las ondas de contracción del esófago distal sugiere que la lesión esofágica es más profunda que la mucosa. La funduplicación de Nissen resulta en mejoría de esas alteraciones de la motilidad esofágica (Ortiz et al 1991).

Señala Mason (2001) que hay un fuerte debate sobre si la disfunción de la motilidad esofágica es la causa o el resultado de la enfermedad por reflujo y que se plantean dos hipótesis sobre el papel que juega el cuerpo del esófago en desarrollo del esófago de Barrett. La primera es que existe una disfunción primaria de la pared del esófago, lo cual resulta en mala evacuación del ácido que viene a lesionar la mucosa. La segunda es la opuesta: el reflujo lesiona el cuerpo del esófago y da lugar a la disfunción de la motilidad. En la experiencia de Mason, la operación de Nissen laparoscópica ni la reparación de la hernia hiatal mejoran la alteración de la motilidad esofágica.

En cuanto a la composición del contenido gástrico que refluye, se sabe que los pacientes que refluyen no sólo ácido sino también componentes del jugo duodenal exhiben una más alta prevalencia de la metaplasia del Barrett (Attwood et al 1989; Kauer et al 1995; Nehra et al 1999; Peters 2001). En la mayoría de los pacientes con Barrett se detecta la presencia de ácidos biliares conjugados o ácidos biliares secundarios, lo cual sugiere que juegan un papel etiológico. Se piensa que las sales biliares en su estado no ionizado actúan como mutágenos (DeMeester 2000; Melguizo 2001; Nehra et al 1999).

Cáncer de esófago y epitelio de Barrett

En un capítulo del *Manual de Oncología Quirúrgica* (Patiño y col 1991) y en el capítulo correspondiente del

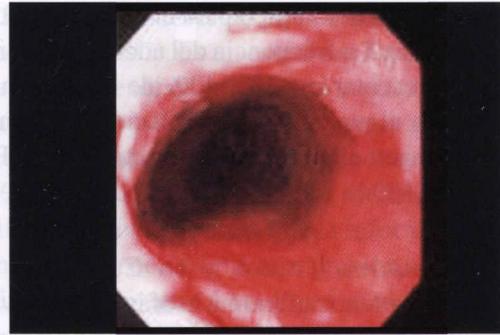
texto *Lecciones de Cirugía* (Patiño 2001), hemos revisado el tema de los tumores del esófago y citamos a Klein y Weinhouse, entre otros autores, quienes hace años señalaron la muy amplia variación geográfica que existe en la incidencia del cáncer del esófago, tal vez la de mayor amplitud entre los tumores humanos. La tasa por 100.000 habitantes oscila en forma notable en las diversas regiones del mundo; se comparan estas diferencias geográficas con la incidencia del carcinoma en esófago de Barrett:

Estados Unidos	5-7	tasa general
	21	en población no blanca
Jamaica	27	
Puerto Rico	35	
Uruguay	24	
Francia	26	
Finlandia	9	
Transkei (Sur Africa)	-	desconocido antes de 1940
	157	en 1973
	246	en la actualidad en hombres negros en edades entre los 35 y los 64 años
Nigeria	3	
Mozambique	12	
Mazardarán (Irán)	108	en hombres
Linxian (China)	174	en mujeres
Linxian (China)	139	
Esófago de Barrett	500	

Anteriormente se observaba que más de 95% de los carcinomas del esófago eran carcinomas escamocelulares (epidermoides). Según Ferreira y Ferreira (1996), en el Brasil entre 1981 y 1985, 85,3% eran carcinomas epidermoides.

Es conocido que los adenocarcinomas primitivos del cuerpo del esófago han sido una minoría que se presenta casi exclusivamente en el tercio distal, muchos de éstos generalmente propagados del estómago o de la unión gastroesofágica, y que constituyen una entidad realmente diferente. En la serie de Lira, de Santiago de Chile, los adenocarcinomas representaron menos del 2% del total de 1.684 pacientes con tumores del esófago y cardias atendidos entre 1952 y 1982. En tres grandes series, con un total de 4.173 casos de carcinoma esofágico, la incidencia de adenocarcinoma varió entre 0,8% y 6,9% (DeMeester et al 1988).

Sin embargo, en muchos países se registra ahora una creciente incidencia del adenocarcinoma del esófago (Orringer 1998), así como del carcinoma del cardias,



FIGURAS 1 y 2. Epitelio de Barrett, de color rojo, que asciende desde el estómago para cubrir la porción distal del esófago. El epitelio normal aparece de color pálido. Cortesía del Dr. Jaime Solano, Fundación Santa Fe de Bogotá.

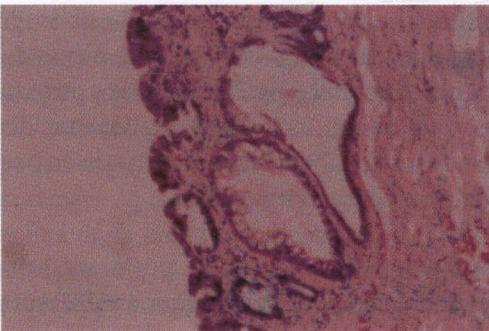


FIGURA 3*. Esófago con metaplasia de tipo intestinal sin displasia.

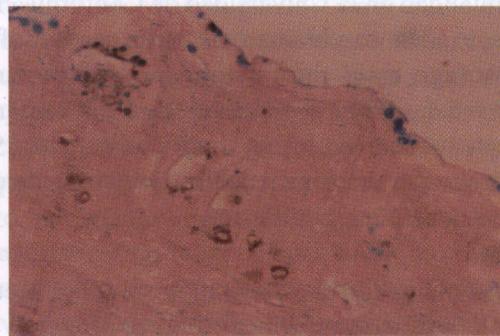


FIGURA 4*. Coloración de HID (High Iron Diamine) mostrando la presencia de sialo y sulfomucinas.

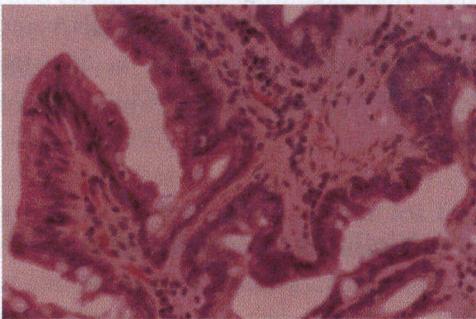


FIGURA 5*. Metaplasia intestinal con displasia de bajo grado.

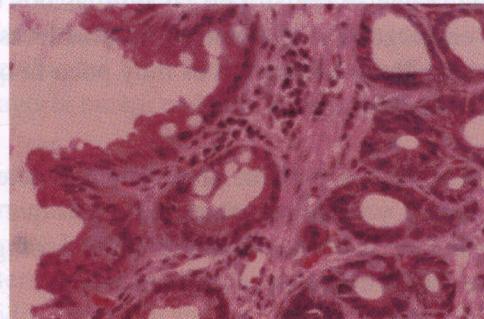


FIGURA 6*. Metaplasia intestinal con displasia de alto grado y focos de adenocarcinoma bien diferenciado (a la derecha).

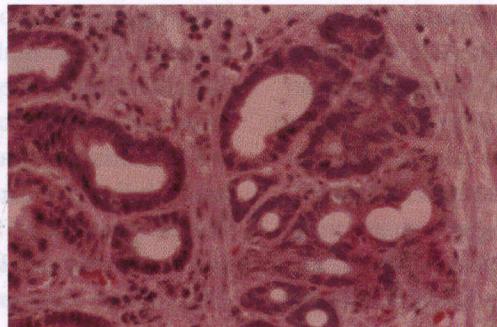


FIGURA 7*. Adenocarcinoma bien y moderadamente diferenciado.

* Microfotografías cortesía del Dr. RAFAEL ANDRADE, Departamento de Patología, Fundación Santa Fe de Bogotá.

un fenómeno epidemiológico para el cual no existe una explicación clara. La frecuencia del adenocarcinoma ha llegado a representar más del 40% de los carcinomas del esófago en algunos países de Occidente, siendo el esófago de Barrett el principal factor etiológico (Peters & DeMeester 1994).

En los Estados Unidos y en Europa el gran incremento del adenocarcinoma esofágico ha llevado a que constituya más del 50% de los casos de neoplasia maligna del esófago (Orringer 1998). Según Swisher y asociados (1995), el cambio del carcinoma escamocelular por adenocarcinoma ocurrió en 1975, y en la actualidad en la Universidad de California en Los Angeles, el adenocarcinoma de la unión gastroesofágica y del esófago es el tipo histológico más frecuente; también señalaron que el porcentaje de adenocarcinomas de Barrett aumentó en forma significativa entre 1970 y 1993, tal vez por un más meticuloso seguimiento de los pacientes con epitelio de Barrett.

Se han planteado diversas hipótesis sobre la etiología del adenocarcinoma del esófago y del adenocarcinoma de la unión gastroesofágica (Patiño 2001) para tratar de explicar este notorio aumento en la incidencia que se registra en las últimas dos décadas. Sin embargo, excepto por su indudable asociación con el esófago de Barrett, es muy poco lo que se sabe sobre su etiología.

El epitelio de Barrett tiene un reconocido potencial de malignidad, y es ampliamente aceptado que es la causa principal de adenocarcinoma en el esófago en Occidente. Por el contrario, es raro en Japón.

La incidencia de adenocarcinoma en esófago de Barrett es significativa (Csendes et al 1983), unas 30 a 40 veces mayor que en la población normal, del orden de 14-15% (Cameron et al 1985; DeMeester & Barlow 1988) hasta 46% (Fekété y col 1989). Sin embargo no está bien establecido el riesgo de desarrollar adenocarcinoma en aquellos pacientes que no lo tienen en el momento del diagnóstico del esófago de Barrett. Estudios sobre pacientes seguidos por varios años después establecido el diagnóstico de esófago de Barrett, relatan incidencias bajas, del orden de 1/441 (Cameron et al 1985) y 1/175 (Spechler et al 1984), con un rango de 1/56 a 1/441 (Peters & DeMeester 1994) paciente-años.

El American College of Gastroenterology estima una incidencia anual de cáncer en pacientes con esófago de Barrett de 1% a 2% anual, aunque estudios recientes revelan más bien una incidencia de 0,5% por año (Spechler 2001).

El riesgo de desarrollar carcinoma en un esófago de Barrett ha sido comparado con el riesgo de desarrollar carcinoma pulmonar en un fumador empedernido (Peters & DeMeester 1994).

Aunque la mayoría de los pacientes con esófago de Barrett no desarrolla adenocarcinoma (Cameron et al 1985), ello en ninguna forma disminuye la importancia de un seguimiento riguroso mediante endoscopia y citología a intervalos regulares (cada 6 meses a 2 años según los hallazgos histológicos iniciales y otros factores de riesgo individual), con el fin de detectar displasia severa o adenocarcinomas incipientes aún en pacientes sin lesión neoplásica visible.

Actualmente disponemos de pocas medidas para prevenir la aparición de carcinoma en un esófago de Barrett. En general éstas se reducen a tamizaje y a control endoscópico periódico y a esofagectomía profiláctica en presencia de displasia severa. El desarrollo de marcadores epiteliales, de estudios de DNA nuclear y de análisis molecular puede llegar a identificar los pacientes de alto riesgo de degeneración maligna (Pera et al 1994).

Vigilancia y seguimiento

El seguimiento, o vigilancia, en pacientes con esófago de Barrett permite detectar y tratar lesiones malignas tempranas, con beneficio en cuanto a supervivencia. Pero apenas en unos pocos pacientes, 3,9%, con cáncer de esófago se establece el diagnóstico de Barrett con anterioridad al del cáncer, por lo cual los métodos actuales de vigilancia, que han demostrado ser efectivos, no habrán de lograr una modificación sustancial en la mortalidad por cáncer esofágico (Corley et al 2002). En el estudio de Dalai et al (2002), la prevalencia preoperatoria del Barrett en pacientes con carcinoma de esófago fue apenas 5%, lo cual reafirma el bajo impacto de la vigilancia endoscópica en la salud pública: el beneficio potencial de la vigilancia endoscópica parece estar limitados a unos pocos individuos en riesgo.

Como una entidad que se presenta en enfermos que padecen reflujo gastroesofágico crónico, es perentorio el seguimiento endoscópico durante el manejo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, ERGE. La razón para el seguimiento endoscópico es que a pesar del pronóstico ominoso del cáncer esofágico, la vigilancia endoscópica permite la detección precoz del cáncer o de lesiones precancerosas; la supervivencia a 5 años de un adenocarcinoma esofágico detectado en programas de vigilancia endoscópica es mayor que cuando se lo diagnostica en la fase sintomática, 62% versus 20% (Elkhoury & Sahai 2002).

La recomendación de la American Society for Gastrointestinal Endoscopy (1998) es que durante la vigilancia endoscópica se tome biopsia de cualquier hallazgo macroscópico anormal y que en un epitelio de Barrett de apariencia benigna se tomen biopsias de los cuatro cuadrantes a intervalos de 2 cm, comenzando a 1 cm por debajo de la unión gastroesofágica y hasta 1 cm por encima de la unión escamocolumnar. La frecuencia con que se debe efectuar el examen depende de la severidad de la displasia que se encuentre (Elkhoury & Sahai 2002).

A.J. Cameron (1997), de la Mayo Clinic, ha analizado en un editorial el dilema sobre cuál debe ser el protocolo de vigilancia por endoscopias secuenciales en pacientes con esófago de Barrett. Se refiere a dos estudios, uno por Provenzale et al (1994) y el otro por Drewitz et al (1997).

En el primero, los autores revisan los factores que pueden tener impacto sobre la eficacia de la vigilancia. Tales factores fueron: historia natural del esófago de Barrett y del adenocarcinoma, costos e implicaciones de la endoscopia, costo y morbilidad y mortalidad de la resección del esófago y el efecto de las diversas estrategias de manejo sobre la calidad de vida. La conclusión fue que, al considerar tanto la calidad como la duración de la vida, la endoscopia cada 2 a 3 años sería la más efectiva, aunque costosa. Si el costo es una consideración mayor, la endoscopia cada 5 años aumentaría la expectativa de vida con una efectividad del costo similar a la de otras conductas médicas comunes. Con base en la incidencia de cáncer de 1 por 75 paciente-año, Provenzale y colegas predicen que 27% de los pacientes con Barrett desarrollarían cáncer en el curso de la vida, una tasa que es superior a la de muertes por cáncer en pacientes con esófago de Barrett.

El otro estudio referido por Cameron es por Drewitz y asociados (1997). Es un estudio prospectivo sobre 177 pacientes con esófago de Barrett seguidos por un lapso promedio de 4,8 años. Cuatro desarrollaron adenocarcinoma, lo cual corresponde a una incidencia de 4%, 1 por 208 paciente-año, incidencia que no es significativamente diferente de la informada por Tytgat en una revisión de 18 informes previos, en que el riesgo de cáncer osciló entre 1 en 46 y 1 en 441 paciente-año. Uno de los pacientes de Drewitz tuvo un cáncer que no fue visible en la endoscopia.

Anota Cameron que la vigilancia a corto plazo, o sea, de unos pocos años, puede sobrestimar el riesgo de cáncer a largo plazo. Es posible que adenocarcinomas microscópicos que ya están presentes en el momento de ingreso al protocolo de seguimiento, pueden no ser detectados por una inadecuada toma de la biopsia. Por otra parte, estudios retrospectivos pueden subestimar el riesgo, por cuanto la presencia de células caliciformes (características de la metaplasia intestinal) no eran un requerimiento de ingreso al protocolo, lo cual quiere decir que pacientes calificados como Barrett realmente no lo eran.

Y como lo anota Sprung en un comentario al editorial de Cameron, pacientes con un tumor indolente pueden sobrevivir 5 a 8 años después del diagnóstico, aunque la mayoría muere en los primeros 2 años.

Katz et al (1998), de la Universidad de Wisconsin, recomiendan seguimiento endoscópico cada ≥ 2 años luego de la biopsia inicial, cuando ésta es negativa o indeterminada para displasia, lo cual ha probado ser un método seguro, en su experiencia, y que reduce costos al comparar con el protocolo de seguimiento anual.

La vigilancia endoscópica es costosa. Según Achkar et al (1988) de la Clínica Cleveland, el costo directo del seguimiento de pacientes con epitelio columnar en el esófago es de US\$62.000 por cada carcinoma detectado.

DeMeester y DeMeester (2000), quienes preconizan seguimiento endoscópico anual en pacientes con Barrett de cualquier longitud, y cada 3 a 6 meses cuando hay displasia de bajo grado, calculan el costo de la vigilancia con el de la mamografía: el de la endoscopia por cada cáncer de esófago detectado es US\$37.928, contra US\$54.513 por cada cáncer mamario detectado; por

cada vida salvada, la diferencia es dramática: US\$4.151 para la endoscopia y US\$57.926 para la mamografía.

¿Qué hacer? La recomendación clásica ha sido un seguimiento endoscópico anual. El beneficio de esta conducta ha sido puesto en duda, y el costo es alto. El seguimiento a intervalos de 2 a 5 años podría ser más apropiado en pacientes con un Barrett en que no haya anomalías focales y no se demuestre displasia en la biopsia. En nuestros servicios de la Fundación Santa Fe de Bogotá seguimos practicando la endoscopia anual como conducta general en todos los pacientes con esófago de Barrett.

Por otra parte, algunos autores han aconsejado un protocolo de seguimiento en displasia de alto grado a fin de evitar la resección quirúrgica (Levine et al 1993). Hoy se acepta universalmente que el seguimiento *no está indicado* en pacientes con diagnóstico de displasia de alto riesgo, por cuanto un porcentaje muy considerable alberga carcinoma invasor oculto, más del 40%, como se discute más adelante. Por ello, tales pacientes deben ser sometidos a resección “profiláctica”; en el espécimen de resección se halla un alto número de carcinomas que no habían sido detectados en las biopsias preoperatorias (Ferguson & Naunheim 1997; Nigro et al 1999; Peters et al 1994; Reid et al 1988).

El desarrollo de métodos que permitan diferenciar los pacientes de más alto grado de transformación neoplásica permitiría establecer mejores protocolos de seguimiento

La progresión neoplásica se caracteriza por la aparición secuencial de células que asumen, sucesivamente, fenotipos más aberrantes. Tales fenotipos pueden ser detectados mediante técnicas histológicas y de citometría de flujo, en la medida que el proceso avanza de la metaplasia especializada del Barrett negativa para displasia, hacia displasia de bajo grado, displasia de alto grado y adenocarcinoma. La aneuploidia y una mayor población de G2/tetraploidia son precursores de carcinoma en el esófago de Barrett, e indican inestabilidad genómica, según Reid et al (1992), quienes proponen usar una combinación de histología y citometría de flujo para identificar los subgrupos de pacientes que por ser de mayor riesgo, ameriten protocolos de seguimiento más estricto. Evidentemente, la citometría de flujo permite determinar

el contenido nuclear de ADN y sus cambios según la progresión de la secuencia metaplasia-displasia-carcinoma (Casson 2002; Guindi & Riddell 2002), como se describió en párrafos anteriores.

R.E. Sampliner (2002), de la Universidad de Arizona, recomienda el siguiente esquema de seguimiento en pacientes con displasia, reconociendo que ésta representa el primer paso en la progresión hacia carcinoma:

• Displasia negativa en dos endoscopias	Endoscopia cada 3 años
• Displasia de bajo grado, confirmada por segunda biopsia	Endoscopia cada año
• Displasia de alto grado	Intervención quirúrgica

Tratamiento

El manejo del paciente con esófago de Barrett, en principio, es igual al manejo del paciente con ERGE (Peters 1997). En la ERGE la cirugía anti-reflujo se emprende cuando la enfermedad es severa o con el propósito primario del control de los síntomas a largo plazo, o sea, en pacientes en quienes es previsible la necesidad de tratamiento médico prolongado (Parilla et al 2002). Prácticamente todos los pacientes con esófago de Barrett exhiben la sintomatología de la ERGE –pirosis, agrieras, regurgitación, epigastralgia– (Melguizo 2001), lo cual es evidente cuando se realiza un cuidadoso interrogatorio en aquellos pacientes que han sido señalados como asintomáticos.

DeMeester y DeMeester (2000) señalan tres propósitos en el tratamiento de pacientes con esófago de Barrett:

1. controlar el reflujo;
2. estimular la curación o la regresión del epitelio metaplásico en tal forma que la mucosa de alto riesgo (metaplasia intestinal) sea eliminada;
3. detener la progresión hacia displasia y cáncer.

La mayoría de los pacientes con Barrett reciben tratamiento médico, pero como lo afirma M.K. Kline (2001), no existe una terapia médica de total eficacia comprobada. Los agentes inhibidores de la bomba de

protones (AIBP) han confirmado su eficacia en cuanto a disminuir el reflujo gástrico y duodenal, y numerosos estudios demuestran cicatrización de esofagitis, tanto leve como severa; su uso continuado logra prevenir el relapso. El estudio de Klinkenberg-Knoll et al (2000) muestra que en 11 años de tratamiento de ERGE con severa esofagitis erosiva con AIBP, sólo 12% de los pacientes desarrollaron esófago de Barrett y ninguno adenocarcinoma. Kline (2001) refiere numerosos estudios que señalan un cuadro mixto: en unos se describe regresión completa del Barrett, en otros no se observa cambio, mientras en otros se observa la aparición de islas de epitelio escamoso, en las cuales se ha encontrado metaplasia intestinal. En conclusión, aunque la hipótesis de la regresión del Barrett mediante supresión ácida es válida, en la práctica es difícil pensar que el tratamiento médico sea totalmente satisfactorio. Hoy es generalmente aceptado que contrario a lo que se logra con regímenes antiácidos fuertes, la funduplicación quirúrgica sí parece prevenir la progresión de un RGE no complicado a Barrett (Collard 2002).

Tal vez el régimen farmacológico más aceptado, por su alta efectividad, es la combinación de omeprazol con un proquinético, cisapride (Vigneri et al 1995). Sampliner (1994) ha utilizado lansoprazol, un inhibidor de la bomba de protones, en dosis altas (60 mg/día) por largo tiempo (hasta 3 años), en pacientes con Barrett (metaplasia) de no menos de 3 cm de longitud. Se observó mejoría de los síntomas (70%) y cicatrización de la gastritis erosiva (100%), pero no hubo reducción significativa en la longitud del epitelio de Barrett, y en 77% se observó extensión y la aparición de islas de epitelio escamoso.

Se ha demostrado que el control de los síntomas de pirosis con omeprazol (20-60 mg/día) no asegura que se haya logrado el adecuado control del reflujo ácido. Katzka y Castell (1994) lo comprobaron mediante medición ambulatoria de pH.

El tratamiento médico, orientado a reducir la exposición ácida no controla los defectos consecuentes a un EEI defectuoso, por lo cual debe ser mantenido en forma indefinida. Además, el control de la producción de ácido no impide el reflujo de contenido alcalino, el cual también ejerce efectos nocivos sobre la mucosa del esófago.

Varios son los problemas con el tratamiento médico: el primero es el costo y la fidelidad del paciente; el segundo es el interrogante sobre la seguridad de un tratamiento de supresión de ácido prolongado, de por vida; y el tercero es la rápida recurrencia de la sintomatología una vez que la terapia se suspende.

Además, el control de la producción de ácido no impide el reflujo de contenido alcalino, el cual también ejerce efectos nocivos sobre la mucosa del esófago.

Por el contrario, el tratamiento quirúrgico ha probado ser definitivo, eficaz, durable y menos costoso a largo plazo, como lo prueban estudios prospectivos y aleatorizados (McCallum et al 1991; Ortiz et al 1996; Spechler et al 1992). Por ello hoy se acepta que, "dados los defectos anatómicos y funcionales que se encuentran casi universalmente en los pacientes con esófago de Barrett, la cirugía anti-reflujo es el método más confiable para controlar el reflujo, tanto ácido como no ácido (alcalino)." (DeMeester SR 2001; Jamieson 2002; Parrilla et al 2002). Además, "la evidencia disponible sugiere que, en comparación con el tratamiento médico, la cirugía anti-reflujo resulta en reducción de la incidencia de displasia y adenocarcinoma." (DeMeester, Peters, DeMeester 2001).

En el pasado la cirugía anti-reflujo se reservaba para pacientes con ERGE y complicaciones asociadas, tales como ulceración, estenosis o progreso a metaplasia. Ahora, con el advenimiento de la cirugía mínimamente invasora, la funduplicación laparoscópica, y su control exitoso del reflujo en más del 90% de los casos, se ha liberalizado su indicación (Peters 1997). En el tratamiento de la ERGE el procedimiento más común es, tal vez, la funduplicación laparoscópica de 180°, o sea el procedimiento de Toupet. Pero cuando hay Barrett, se debe hacer una funduplicación de 360° y de 1-2 cm de longitud por la técnica de Nissen o de Nissen-Rossetti (Melguizo 2001), por cuanto la plicación parcial resulta en un número significativo de reflujo persistente (Peters 1997).

Parrilla y colaboradores (2002) de la Universidad de Murcia, España, insisten en la necesidad de individualizar el tratamiento quirúrgico en el esófago de Barrett. En general la mejor opción es la funduplicación de Nissen, y sólo en casos de acortamiento del esófago se considera una gastroplastia de Collis asocia-

da con la funduplicación. Otros procedimientos más complejos sólo están indicados en pacientes muy seleccionados.

La gastroplastia de Collis-Nissen, que combina la elongación del esófago con una funduplicación, está indicada en pacientes que presentan acortamiento del esófago por un severo proceso cicatricial con fibrosis y retracción. Chen y asociados (2002) de la Universidad de Montreal ilustran el procedimiento y discuten sus indicaciones en un artículo reciente.

Algunos autores (DeMeester 2001) plantean reconsiderar la justificación de la funduplicación parcial en el tratamiento de la ERGE, o sea el procedimiento de Toupet, la cual ha tenido preferencia en el manejo de pacientes con alteración de la función contráctil del esófago (Lund et al 1997; Patti et al 1997). En efecto, aproximadamente 25% de los pacientes con RGE suficientemente severo para ser considerados para cirugía anti-reflujo sufren disfunción de la peristalsis esofágica y del esfínter esofágico inferior, por lo cual una funduplicación estándar de Nissen puede resultar en severa disfagia postoperatoria (Lund et al 1997). Por ello se recomienda la funduplicación parcial, y los resultados parecen ser similares, según la experiencia de R.J. Lund y asociados (1997), y de M.G. Patti y asociados (1997). Lund et al encuentran buenos resultados con el procedimiento de Toupet y lo favorecen, por cuanto la tasa de disfagia postoperatoria es apenas 9%, contra 44% del procedimiento de Nissen. En la serie de Patti et al, la exposición al ácido convirtió a normal en 92% de los pacientes sometidos a funduplicación total y en 91% de los sometidos a funduplicación parcial; sólo la funduplicación parcial resultó en mejoría de la función peristáltica del esófago (Patti et al 1997).

Sin embargo, se ha informado mayor tasa de recurrencia de la sintomatología con la funduplicación parcial de Toupet, como lo reportan Farrell et al (2000). Bell et al (1999) han informado resultados eficaces en 96% de los pacientes con enfermedad leve sometidos a funduplicación parcial, pero apenas 50% en los pacientes con enfermedad severa. Jobe y asociados (1997) también encuentran resultados menos satisfactorios con el procedimiento de Toupet en pacientes con ERGE severa.

Hoy se considera que el esófago de Barrett, con o sin displasia, se debe manejar *siempre* con cirugía anti-

reflujo, y teniendo en cuenta lo anterior, la absoluta mayoría de los cirujanos evita la funduplicación parcial (DeMeester 2001) y prefiere el procedimiento laparoscópico de Nissen-Rosetti de funduplicación total (Melguizo 2001).

El segundo propósito en el manejo del Barrett es la cicatrización de la mucosa lesionada y la prevención del progreso de la enfermedad. Los pacientes con un epitelio de Barrett estable y mínima sintomatología son excelentes candidatos para cirugía anti-reflujo (Peters 1997).

En efecto, el epitelio de Barrett es una entidad premaligna; alrededor del 10% de los casos presenta carcinoma en el momento de la primera endoscopia (Pellegrini & Way 1994). Se estima que la incidencia de cáncer varía entre 1 caso por 52 años-pacientes hasta 1 por 441 años-pacientes de seguimiento (Stein & DeMeester 1992). El tumor es más frecuente en los hombres.

Por lo tanto, el tratamiento del esófago de Barrett tiene un propósito que va más allá del control de los síntomas de la ERGE: la prevención del progreso del proceso de transformación epitelial hacia adenocarcinoma. La demostración histológica de displasia de bajo grado debe orientar el manejo, aun más, hacia prevenir la progresión (Hagen 2001).

Pero la cirugía anti-reflujo no ha demostrado en forma consistente lograr la regresión del epitelio metaplásico del esófago de Barrett (Bremner 1989; DeMeester et al 1990; Melguizo 2001; Peters 1997; Seabrook et al 1992; Williamson et al 1990, 1991).

En la serie de M. Melguizo (2001), de la Universidad Pontificia Bolivariana de Medellín, Colombia, se observó regresión parcial del Barrett en 9% y completa en 4,8%, mientras el 4,8% mostró progresión; no hubo progresión a cáncer o displasia, ni regresión de displasia. Melguizo cita el trabajo de DeMeester y DeMeester (2000), una revisión de la literatura inglesa, en que se observó que en 74% de los pacientes el epitelio no cambió y se detectó regresión en 17%: parcial en 12%, completa en 4% y en 1% desapareció la displasia de bajo grado.

En el estudio de seguimiento endoscópico e histológico luego de cirugía anti-reflujo por Low et al

(1999), se demostró que el procedimiento puede producir reepitelialización de la metaplasia y estabilización, o aparente mejoría, de la displasia en algunos pacientes sin necesidad de medicación a largo plazo.

DeMeester et al (1998) y DeMester y DeMeester (2000) informan regresión completa de la metaplasia de la unión gastroesofágica (cardias) luego de cirugía anti-reflujo.

El esófago de Barrett generalmente persiste luego de la cirugía, por lo demás eficaz en cuanto al control del reflujo (Johansson et al 1993). Ello, unido a la creciente incidencia del esófago recubierto de epitelio columnar (Cameron et al 1990), plantea la preocupación de que el actual enfoque terapéutico en la ERGE sea todavía inadecuado (Peters 1997).

Hay informes que indican la aparición de adenocarcinoma después de una operación anti-reflujo; en la serie de Williamson et al (1991), cinco pacientes desarrollaron adenocarcinoma entre 2 y 8 meses luego del diagnóstico de severa displasia; la progresión de displasia leve a displasia severa tomó entre 6 meses y 4 años en estos pacientes. La mayoría de estos cánceres aparecen dentro de los primeros 3 años, lo cual hace pensar en la posibilidad de que ya estuvieran presentes pero fueron detectados en el momento de la operación anti-reflujo (DeMeester et al 2001). En nuestra institución recientemente tuvimos un paciente con tal situación.

Pero se acepta universalmente que la cirugía anti-reflujo es eficaz en prevenir el progreso del esófago de Barrett hacia adenocarcinoma (DeMeester & DeMeester 2000).

Attila Csendes y colaboradores (2002) de la Universidad de Chile, Santiago, con su vasta experiencia en el manejo de la ERGE y el esófago de Barrett han publicado una didáctica revisión y anotan cómo se registra una alta incidencia de falla en pacientes con esófago de Barrett que han sido sometidos a operaciones anti-reflujo. En efecto, en pacientes con ERGE incipiente, la cirugía logra eliminar el reflujo en el 90% de los casos; pero en los pacientes con esófago de Barrett, en quienes el esfínter inferior es incompetente, de baja presión y con un corto, o ausente, segmento intraabdominal, por una dilatada unión gastroesofágica, el reflujo es disminuido pero no

abolido. Es por ello que los autores chilenos proponen una alternativa quirúrgica: un procedimiento que combina la cirugía anti-reflujo (funduplicación) con vagotomía supraselectiva o vagotomía con antrectomía para supresión de la secreción ácida y la completa eliminación del reflujo duodenal mediante gastroyeyunostomía de Roux-en-Y con un asa de 60 cm. También han utilizado un “*duodenal switch*”, que combina la funduplicación de Nissen (o gastropexia posterior) con una vagotomía supra-selectiva y duodenoyeyunostomía término-terminal de Roux-en-Y con un asa de 60 cm. Un cuidadoso seguimiento de los pacientes revela que la esofagitis de reflujo ha sido completamente controlada en casi 91% de los casos, lo cual contrasta con los pobres resultados, por recurrencia asignificante a largo plazo, de la cirugía anti-reflujo clásica. Los autores recomiendan tal alternativa quirúrgica para pacientes con Barrett complicado o con un largo segmento de epitelio de Barrett.

El tratamiento de la displasia de alto grado, que es una entidad maligna limitada al epitelio de la mucosa esofágica sin traspasar la membrana basal, es la resección quirúrgica. La displasia de alto grado, que incluye al carcinoma in situ, o que es sinónimo, presenta una variedad de cambios según su severidad, los cuales pueden ser observados en las diferentes biopsias tomadas en un mismo paciente. Por ello se recomienda tomar múltiples biopsias a intervalos de 2 cm a lo largo de toda el área de metaplasia. El diagnóstico de displasia de alto grado debe ser siempre reconfirmado por un patólogo experto, por cuanto tal diagnóstico implica esofagectomía (Collard 2002).

J.M. Collard (2002), de la Universidad de Lovaina, Bruselas, ha publicado una excelente revisión del tema del tratamiento quirúrgico de la displasia de alto grado en el esófago de Barrett. En un Barrett de segmento corto se puede realizar una esofagectomía limitada al segmento distal, pero en uno de segmento largo se requiere una resección bastante más amplia, una esofagectomía subtotal, lo cual significa una anastomosis en el ápex del tórax o, de preferencia, en el cuello. Sin embargo, por razón de que la displasia de alto grado en un Barrett de segmento corto con frecuencia ha producido acortamiento del esófago, también en estos casos se requiere una esofagectomía subtotal. La calidad del confort alimentario luego de una resección esofágica es una consideración primor-

dial. Luego de una resección subtotal del esófago, el estómago es el mejor sustituto del esófago, y puede ser utilizado para tal propósito en su totalidad o en forma de un tubo construido a expensas de la curvatura mayor. Una alternativa es usar el colon como reemplazo del esófago, como lo han preconizado DeMeester y colaboradores (1988).

El adenocarcinoma que se desarrolla en un esófago de Barrett es una neoplasia de reconocida malignidad, por lo cual los pacientes con esófago de Barrett deben ser seguidos en forma metódica mediante endoscopias y biopsias múltiples repetidas a fin de detectar displasia (un indicador de gran importancia), carcinoma in situ o franco carcinoma invasor. La progresión hacia carcinoma es significativamente alta, 26% en 58 pacientes con displasia de alto grado seguidos por Levine et al (1996), y 19% en la serie de Schnell et al (1996). Por ello autores contemporáneos recomiendan esofagectomía cuando se establece la presencia de displasia de alto grado en la biopsia endoscópica (Edwards et al 1996; Ferguson & Naunheim 1997; Hagen 2001; Heitmiller et al 1996; Rice et al 1993).

En efecto, se ha demostrado una elevada prevalencia de cáncer invasor en los especímenes de resección esofágica realizada por displasia de alto grado, del orden de 38-50% (Cameron & Carpenter 1997; DeMeester & DeMeester 2000; Ferguson et al 1997; Hagen 2001; Nigro et al 1999; Peters et al 1994). En la serie 16 pacientes sometidos a resección por displasia de alto grado de Rice y colaboradores (199), se encontraron 6 casos de carcinoma intramucoso (36%), aunque ninguno de carcinoma invasor.

Varias publicaciones recientes han destacado el hallazgo de cáncer invasor en el espécimen de esofagectomía en una elevada proporción de los pacientes que en la endoscopia preoperatoria sólo muestran alto grado de displasia: 41% en la experiencia de Edwards y asociados (1996) y 43% en la de Heitmiller y asociados (1996). En un meta-análisis por Ferguson y Naunheim (1997) se encontró carcinoma invasor en 53% de pacientes operados por displasia de alto grado. En ese mismo estudio, sobre 199 pacientes sometidos a resección, la tasa de mortalidad operatoria fue 2,6% y la tasa de supervivencia 5 años fue 82%. Los autores concluyen que la resección se asocia con baja mortalidad operatoria, logra un excelente resultado a largo plazo y

debe ser la modalidad estándar de tratamiento en el paciente con esófago de Barrett y displasia de alto grado. Según DeMeester, Peters y DeMeester (2001), hasta en 60% de los pacientes sometidos a esofagectomía por displasia de alto grado se encuentran, mediante cuidadoso examen histopatológico, focos no previamente identificados de carcinoma, ello a pesar de que numerosas biopsias preoperatorias habían demostrado solamente displasia de alto grado.

De hecho, la presencia de displasia de alto grado se considera actualmente como el indicador más confiable de cáncer oculto, lo cual es válido a pesar de rigurosos protocolos de biopsia para detectar cáncer oculto. Por lo tanto, se plantea la resección como la conducta más aconsejable en pacientes con displasia de alto grado (Hagen 2001). Por supuesto, la extensión de la resección, en estos casos de displasia de alto grado, es motivo de debate. Globalmente, la operación más común es la esofagectomía transhiatal con ascenso gástrico o interposición de colon para anastomosis cervical.

También se ha empleado la ablación de la mucosa en el manejo de la metaplasia (García 1999; Bremmer & Bremmer 2001; Oberholt et al 1999; Sampliner et al 2002), lo cual se puede realizar por diferentes técnicas: electrocirugía, láser, argón, crioablación, terapia fotodinámica, ultrasonografía y resección endoscópica de la mucosa. El método más común en la actualidad es la terapia fotodinámica. Aunque todavía no existe seguimiento a largo plazo, se han identificado algunos problemas con el método: una tasa significativa de estenosis del esófago, hasta en 46% de los casos, y, lo más preocupante, persistencia del epitelio de Barrett hasta en 41% (Ferguson et al 1997; Hagen 2001). La estenosis del esófago luego de ablación es un problema difícil de resolver, por cuanto la mayoría de los pacientes con metaplasia intestinal exhiben ubicación circunferencial, y con frecuencia sobre un área extensa. Además, las técnicas de ablación tienen dificultad para determinar la profundidad de la lesión. Todo esto explica la alta tasa de estenosis (DeMeester & DeMeester 2000), que puede llegar hasta el 34% (Overholt et al 1999).

La técnica de resección endoscópica de la mucosa ha sido empleada en forma exitosa en lesiones premalignas y malignas tempranas (invasión mucosa solamente) del tracto gastrointestinal (Rey 2001).

Todo lo anterior indica que la ablación no es la opción primaria en el manejo de la displasia de alto grado o del carcinoma, aunque es probable que mediante el uso de endosonografía de alta resolución se podría esperar que una muy precisa estadificación haga posible su utilización en casos bien seleccionados.

Al considerar el tratamiento del adenocarcinoma que se desarrolla en esófago de Barrett, se debe tener en cuenta que éste es un carcinoma del esófago distal, pero del *esófago*. Los términos “cardias” y “unión gastroesofágica” han dado lugar a confusión, por cuanto se refieren a una región amplia que incluye lo que hay alrededor de la interfaz esófago-estómago, o sea de la unión de los epitelios escamoso del esófago y columnar oxíntico del estómago. Por ello, a veces se considera que un carcinoma del esófago por transformación maligna del epitelio de Barrett, lo cual ocurre en el esófago, es un “carcinoma de la unión gastroesofágica”. En forma laxa, ello podría considerarse así, por cuanto está en la región vecina a la interfaz, pero es incorrecto: el carcinoma del esófago es diferente del carcinoma de la unión gastroesofágica, y se trata en forma diferente. En mi texto *Lecciones de Cirugía* (Patiño 2001c) y en mi capítulo Neoplasias del esófago en el *Manual de Oncología Quirúrgica* (B. Salvadori y col., editores. Buenos Aires 1991) así se explica: “Alrededor del 90% de los cánceres de la región del cardias son adenocarcinomas que se originan en la mucosa del estómago o en la mucosa metaplásica del esófago. Pero en general estos adenocarcinomas de la unión gastroesofágica, aunque comparten algunas características epidemiológicas con el cáncer del esófago, también tienen otras similares a las del estómago, y realmente deben ser considerados en una categoría aparte, tanto de los carcinomas esofágicos como de los gástricos”. (Patiño 2001c). “El carcinoma que se desarrolla en un esófago de Barrett debe ser tratado con cirugía radical, lo cual significa esofagectomía total”. (Patiño 1991). Por el contrario, el tratamiento del carcinoma de la unión gastroesofágica, considerado como una entidad aparte, incluye técnicas que pueden preservar parte del esófago, y también del estómago.

Para evitar este tipo de confusión, que podrá dar lugar a errores en la toma de decisiones sobre el tratamiento quirúrgico, vale la reiterar las definiciones que ya fueron mencionadas anteriormente en este texto:

Cardias: es el orificio esofágico del estómago, según el Diccionario Médico Salvat, o un “área de pocos centímetros, inmediatamente por debajo de la línea Z”, según T. Lembo et al (1999). Al hablar de la región del cardias, se significa vagamente una zona, cuyos límites no están definidos. Es diferente de la unión gastroesofágica.

Unión gastroesofágica: un punto imaginario donde termina el esófago y comienza el estómago; en la endoscopia se identifica como la parte más proximal a los pliegues gástricos del fundus del estómago, según S.J. Spechler (2002).

Línea Z: la interfaz entre el pálido epitelio escamoso y el rojizo epitelio columnar marca una línea visible, la llamada línea Z, que es la unión escamocolumnar, según S.J. Spechler (2002).

La línea Z puede estar ubicada proximalmente a la UGE cuando existe *mucosa cardial*, o sea epitelio columnar, en la porción distal del esófago, la cual se interpone. Es la mucosa que constituye el primer paso en la secuencia epitelio columnar ⇒ metaplasia ⇒ displasia ⇒ adenocarcinoma.

El tratamiento del carcinoma que se desarrolla en esófago de Barrett es la cirugía radical, lo cual significa esofagectomía total (Fekéte 1989; Ferguson & Naunheim 1997; Harle 1985; Patiño 1991,2001c; Stanfey et al 1986). Actualmente se prefiere la esofagectomía transhiatal con ascenso gástrico y esófago-gastrostomía cervical (Ferreira 1997; Muñoz y col 1994). DeMeester y DeMeester utilizan la esofagectomía con conservación del estómago e interposición isoperistáltica de colon izquierdo, procedimiento que en su experiencia es mejor tolerado gracias a la preservación gástrica.

Swanson et al (2001) plantean la esofagectomía transtorácica con disección ganglionar mediastinal y abdominal y esófago-gastrostomía cervical en pacientes con cáncer avanzado, combinada con quimioterapia neoadyuvante. Los pacientes que mostraron respuesta completa a la quimioterapia de inducción tuvieron una mejor supervivencia.

E.B. Ferreira y asociados (1997) de San Pablo, Brasil, han descrito la esofagectomía por toracoscopia, que

permite una disección nodal. También la esofagectomía transhiatal cervicoabdominal video-asistida, con la cual su grupo tiene importante experiencia (De Paula y col. 1995; Ferreira y col 1997).

Agradecimientos

El autor agradece la colaboración del Dr. Roosevelt Fajardo, del Departamento de Cirugía, del Dr. Jaime Solano, cirujano endoscopista, y del Dr. Rafael Andrade jefe del Departamento de Patología, por las imágenes de endoscopia y microscopia que ilustran este artículo.

Referencias

1. ACHKAR E, CAREY WC: The cost of surveillance for adenocarcinoma complicating Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 291-4.
2. ALLISON P, JOHNSTONE A: The oesophagus and 'oesophagitis'. *Thorax* 1953; 8: 87-101.
3. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. The role of endoscopy and histology in the evaluation of Barrett's esophagus in a community hospital. *Gastrointest Endosc* 1997; 46: 147-51.
4. ANTONIOLI DA, WANG HHJ: Morphology of Barrett's esophagus and Barrett's associated dysplasia and adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 1997; 26: 495-506.
5. ATTWOOD SEA, DE MEESTER TR, BREMNER CG, et al Alkaline gastroesophageal reflux: implications in the development of complications in Barrett's columnar-lined lower esophagus. *Surgery* 1989; 106: 764-70.
6. AVID B, SONNENBERG A, SCHNELL TG, SONTAG SJ: Gastric surgery is not a risk for Barrett's esophagus or esophageal carcinoma. *Gastroenterology* 2001; 121: 1502-06.
7. BARRETT NR: Chronic peptic ulcer of the oesophagus and "oesophagitis". *Br J Surg* 1950; 38: 175-82.
8. BARRETT N: The lower esophagus lined by columnar epithelium. *Surgery* 1957; 41: 881-94.
9. BELL R, HANNA P, MILLS M, DE BELLIS M, et al: Patterns of success and failure with laparoscopic Toupet fundoplication. *Surg Endosc* 1999; 13: 1189-94.
10. BERENSON MM, JOHNSON TD, MARKOWITZ NR, et al: Restoration of squamous mucosa after ablation of Barrett's esophageal epithelium. *Gastroenterology* 1993; 104: 1686-91.
11. BRAGHETTO MIRANDA I, CSENDES JUHASZ A, PUENTE J y col: Esófago de Barret. *Rev Chil Cir* 1997; 49: 119-129.
12. BREMNER CG: Barrett's esophagus. *Brit J Surg* 1989; 76: 995-6.
13. BREMNER CG, LYNCH VP, ELLIS FH JR: Barrett's esophagus: congenital or acquired? An experimental study of esophageal mucosal regeneration in the dog. *Surgery* 1970; 209-216.
14. BREMMER RM, BREMMER CG: Ablation therapy for Barrett's esophagus. *Prob Gen Surg* 2001; 18: 85-93.
15. CAMERON AJ, OTT BJ, PAYNE WS: THE incidence of adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett's) esophagus. *N Engl J Med* 1985; 313: 857-59.
16. CAMERON AJ, LOMBOY CT, PERA M, et al: Adenocarcinoma of the esophagogastric junction and Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1995; 109: 1541-6.
17. CAMERON AJ, ZINSMEISTER AR, BALLARD DJ, CARNEY JA: Prevalence of columnar-lined (Barrett's) esophagus. Comparison of population-based clinical and autopsy findings. *Gastroenterology* 1990; 918-22.
18. CAMERON AJ, LOMBOY CT: Barrett's esophagus: age, prevalence, and extent of columnar epithelium. *Gastroenterology* 1992; 103: 1241-5.
19. CAMERON AJ, LOMBOY CT, PERA M, et al: Adenocarcinoma of the esophagogastric junction and Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1995; 109: 1541-6.
20. CAMERON AJ: Barrett's esophagus: does the incidence of adenocarcinoma matter? *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 193-4.
21. CAMERON AJ, CARPENTER HA: Barrett's esophagus, high-grade dysplasia, and early adenocarcinoma: a pathologic study. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 586-91.
22. CAMERON AJ: Barrett's esophagus: prevalence and size of hiatal hernia. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2054-59.
23. CARDONA H, GUTIÉRREZ O, BECERRA J y col: Metaplasia intestinal de la unión esofagagástrica. Prevalencia, relación con reflujo gastroesofágico, *Helicobacter pylori* e histología gástrica. *Rev Colomb Gastroenterol* 2000; 15: 95-102.
24. CASAL MA: El esófago de Barrett y los adenocarcinomas. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1998; 28: 44-5.
25. CASSON AG: Role of molecular biology in the follow-up of patients who have Barrett's esophagus. *Chest Surg Clin North Am* 2002; 12: 93-111.
26. CHALASANI N, WO JM, HUNTER JG, et al: Significance of intestinal metaplasia in different areas of esophagus including esophagogastric junction. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 603-7.
27. CHANDRASOMA PT, LOKUHETTY DM, DE MEESTER TR, et al: Definition of histologic changes in gastroesophageal reflux disease. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 344-351.

28. CHANDRASOMA PT, DER R, MA Y, et al: Histology of the gastroesophageal junction. An autopsy study. *Am J Surg Pathol* 2000; 402-9.
29. CHANDRASOMA PT, WICKRAMASINGHE K: Pathology of gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. *Prob Gen Surg* 2001; 18: 43-52.
30. CHEN L-Q, FERRARO P, DURANCEAU A: Results of the Collis-Nissen gastroplasty to control reflux disease in patients who have Barrett's esophagus. *Chest Surg Clin North Am* 2002; 12: 127-47.
31. CLARK GW, AMYRK TC, BURDILES P, et al: Is Barrett's metaplasia the source of adenocarcinomas of the cardia? *Arch Surg* 1994; 129: 609-14.
32. COHEN S, HARRIS LD: Does hiatus hernia affect competence of the gastroesophageal sphincter? *N Engl J Med* 1971; 284: 1053-6.
33. COLLARD J-M: High-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Chest Surg Clin North Am* 2002; 12: 77-92.
34. CORLEY DA, LEVIN TR, HABEL LA, et al: Surveillance and survival in Barrett's adenocarcinomas: a population-based study. *Gastroenterology* 2002; 122: 633-40.
35. CSENDES A, RAMÍREZ C, SMOK G, et al: Adenocarcinoma primario del esófago en pacientes con estenosis esofágica y síndrome de Barrett. *Rev Med Chile* 1983; III: 12255-58.
36. CSENDES A, MALUENDA F, BRAGHETTO I, et al: Location of the lower oesophageal sphincter and the squamous columnar mucosal junction in 109 healthy controls and 778 patients with different degrees of endoscopic oesophagitis. *Gut* 1993; 34: 21-7.
37. CSENDES JUHASZ A, CORONEL M, AVENDAÑO R, y col: Localización endoscópica del cambio de mucosa escamoso-columnar en pacientes con diferentes grados de reflujo gastroesofágico patológico. *Rev Méd Chile* 1996; 124: 320-24.
38. CSENDES A, SEPÚLVEDA A: Invited comment. To: Klingler PJ, Hinder RA, DeVault R. Gastroesophageal reflux. En: *Crucial Controversies in Surgery* 1997. Edited by M Schein and L Wise. Karger Landes Systems, Basel, 1997.
39. CSENDES A, BRAGHETTO I, BURDILES P, et al: A new physiologic approach for the surgical treatment of patients with Barrett's esophagus: technical considerations and results in 65 patients. *Ann Surg* 1997; 26: 123-33.
40. CSENDES JUHASZ A, BRAGHETTO MIRANDA I, BURDILES P y col: Una nueva operación fisiológica para el tratamiento quirúrgico de pacientes con esófago de Barrett. *Rev Chil Cir* 1996; 48: 21-31.
41. CSENDES JUHASZ A, BRAGHETTO MIRANDA I, BURDILES PINTO P y col: Resultados del tratamiento quirúrgico en 362 pacientes con esófago de Barrett. *Rev Chil Cir* 1998; 50: 175-85.
42. CSENDES JUHASZ A, SMOK G, SAGASTUME H, ROJAS J: Estudio prospectivo endoscópico y biopsico de la prevalencia de metaplasia intestinal en la unión gastro-esofágica en controles y en pacientes con reflujo gastroesofágico. *Rev Méd Chile* 1998; 126: 155-61.
43. CSENDES JUHASZ A, BURDILES PINTO P, SMOK S y col: Hallazgos clínicos, endoscópicos y magnitud del reflujo de contenido gástrico y duodenal en pacientes con metaplasia intestinal cardial y esófago de Barrett corto, comparados con controles. *Rev Méd Chile* 1999; 127: 1321-8.
44. CSENDES A, BRAGHETTO I, BURDILES P, KORN O: Roux-en-Y diversion as the first option for patients who have Barrett's esophagus. *Chest Surg Clin North Am* 2002; 12: 157-84.
45. DEMESTER TR, JOHANSSON KE, FRANZIE et al: Indications, surgical techniques, and long-term functional results of colon interposition. *Ann Surg* 1988; 208: 460-74.
46. DEMEESTER SR, CAMPOS GM, DEMEESTER TR, et al: The impact of an anti-reflux procedure on intestinal metaplasia of the cardia. *Ann Surg* 1998; 228: 547-66.
47. DEMEESTER SR, DEMEESTER TR: Columnar mucosa and intestinal metaplasia of the esophagus. Fifty years of controversy. *Ann Surg* 2000; 231: 303-21.
48. DEMEESTER SR: History of Barrett's esophagus and definition of terms. *Prob Gen Surg* 2001; 18: 1-3.
49. DEMEESTER SR, PETERS JH, DEMEESTER TR: Barrett's esophagus. *Curr Prob Surg* 2001; 38: 553-40.
50. DEMEESTER TR, ATTWOOD SEA, SMYRK TC, et al: Surgical therapy in Barrett's esophagus. *Ann Surg* 1990; 212: 528-40.
51. DEMEESTER TR: Barrett's esophagus. *Surgery* 1993; 113: 239-41.
52. DEMEESTER TR: Barrett's esophagus: the process of intestinalization. *Prob Gen Surg* 2001; 18: 31-42.
53. DE PAULA AL, HASHIBA K, FERREIRA EB y col: Laparoscopic transhiatal esophagectomy. *Surg Lap Endosc* 1995; 5: -5.
54. *Diccionario Médico Salvat*. 2ª edición. Salvat Editores SA. Barcelona, 1983.
55. DREWITZ DJ, SAMPLINER RE, GAREWAL HS: The incidence of adenocarcinoma in Barrett's esophagus: a prospective study of 170 patients followed 4.8 years. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 212-5.
56. DULAI GS, GUHA S, KAHN KL, et al: Preoperative prevalence of Barrett's esophagus in esophageal carcinoma: a systematic review. *GASTROENTEROLOGY* 2002; 122: 26-33.
57. EDWARDS MJ, GABLE DR, LENTSCH AB, RICHARDSON JD: The rationale for esophagectomy as optimal therapy for Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Ann Surg* 1996; 223: 585-9.
58. ELKHOURY J, SAHAI AV: Endoscopy in Barrett's esophagus. Surveillance during reflux management and new advances in the diagnosis and early detection of dysplasia. *Chest Surg Cklin North Sam* 2002; 12: 47-58.
59. FARRELL TM, ARCHER SB, GALLOWAY KD, et al: Heartburn is more likely to recur after Toupet fundoplication than Nissen fundoplication. *Am Surg* 2000; 66: 229-37.
60. FEIN M, IRELAND IP, RITTER MP, et al: Duodenogastric reflux potentiates the injurious effects of gastroesophageal reflux. *J Gastrointest Surg* 1997; 1: 27-33.

61. FEKÉTE F, CARDOSO CÚNEO J: Adenocarcinoma en esófago de Barrett. *Rev Argent Cir* 1989; 57: 99-102.
62. FERGUSON MK, NAUNHEIM KS: Resection for Barrett's mucosa with high-grade dysplasia: implications for prophylactic photodynamic therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 824-9.
63. FERREIRA EAB, FERREIRA FO: Câncer do esôfago. *Clin Brasil Cirur Anno II, Vol I*: 133, 1996.
64. FERREIRA EB, DE PAULA AL, DE PAULA RA, HASHIBA K: Esofagectomía por videocirugía. En: J Cervantes, JF Patiño (eds). *Cirugía Laparoscópica y Toracoscópica*. McGraw-Hill Interamericana Editores SA. México, 1997.
65. GARCÍA MENÉNDEZ A, VINAGRERAS BARROSO J, TACATIC CÁCERES B: Terapia de ablación en pacientes con esófago de Barrett utilizando electrocuagulación con argón plasma: Experiencia preliminar en el Hospital Español de México. *Endoscopia (México)* 1999; 10: 151-4.
66. GOLDBLUM JR, VICARI JJ, FALK GW, et al: Inflammation and intestinal metaplasia of the gastric cardia: the role of gastroesophageal reflux and *H. pylori* infection. *Gastroenterology* 1998; 114: 633-9.
67. GOLDBLUM JR, RICHTER JE, VAEZI M, et al: *Helicobacter pylori* infection, not gastroesophageal reflux, is the major cause of inflammation and intestinal metaplasia of gastric cardia mucosa. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 302-11.
68. GOLDMAN MC, BECKMAN RC: Barrett syndrome: case report with discussion about concepts of pathogenesis. *Gastroenterology* 1960; 39: 104-10.
69. GUINDI M, RIDDELL RH: Dysplasia in Barrett's esophagus. New techniques and markers. *Chest Surg Clin North Am* 2002; 12: 59-68.
70. GUTIÉRREZ O, CARDONA HJ, CORAL G: Mucosa gástrica heterotópica en esófago cervical: prevalencia, correlación clínica, endoscópica e histológica. *Rev Colomb Gastroenterol* 1995; 10: 125-31.
71. GUTIÉRREZ O, CARDONA H, CABRERA M. ESÓFAGO DE BARRETT: Estudio clínico, endoscópico e histológico. *Rev Colomb Gastroenterol* 1997; 12: 177-86.
72. HACKELSBERGER A, HACKELSBERGER A, GUNTHER T: Intestinal metaplasia at the gastro-esophageal junction. *Gut* 1998; 344: 1533-6.
73. HAGEN JA: Treatment of Barrett's with dysplasia: low-grade and high-grade. *Prob Gen Surg* 2001; 18: 99-107.
74. HAMILTON SR, YARDLEY JH: Regeneration of cardiac-type mucosa and acquisition of Barrett mucosa after esophagogastrectomy. *Gastroenterology* 1977; 72: 669-75.
75. HARLE IA, FINLEY J, BELSHEIM M, et al: Management of adenocarcinoma in a columnar-lined esophagus. *Ann Thorac Surg* 1985; 40: 330-6.
76. HEITMILLER RF, REDMOND M, HAMILTON SR: Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. An indication for prophylactic esophagectomy. *Ann Surg* 1996; 224: 66-71.
77. HEITMILLER R: Barrett esophagus. En: *Current Surgical Therapy*. Edited by JL Cameron. Sixth edition. Mosby. St. Luis, 1998.
78. HIROTA WK, LOUGHNEY TM, LAZAS DE, et al: Specialized intestinal metaplasia, dysplasia, and cancer of the esophagus and esophagogastric junction: prevalence and clinical data. *Gastroenterology* 1999; 116: 77-85.
79. INC. Câncer de esófago. En: *Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Neoplásicas*. R RAMÍREZ, JF PATIÑO, CJ CASTRO, MC RAMÍREZ, RE TEJADA, A MUÑOZ, A LLAMAS MENDOZA, C MENDIVELSON (Comité Editorial. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, 2001.
80. JAMIESON GG, FRANCE M, WATSON DI: Results of laparoscopic antireflux operations in patients who have Barrett's esophagus. *Chest Surg Clin North Am* 2002; 12: 149-55.
81. JOBE B, WALLACE J, HENSEN P, SWANSTROM L: Evaluation of laparoscopic Toupetfundoplication as a primary repair for all patients with medically resistant gastroesophageal reflux. *Surg Endosc* 1997; 11: 1089-93.
82. JOHNSTON MH, HAMMOND AS, LASKIN W, JONES D: The prevalence and clinical characteristics of short segments of specialized intestinal metaplasia in the distal esophagus on routine endoscopy. *Am J Gastroenterol* 1996; 1: 1507-11.
83. KATZ D, ROTHSTEIN R, SCHNED A, et al: The development of dysplasia and adenocarcinoma during endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 536-41.
84. KATZKA DA, CASTELL DO: Successful elimination of reflux symptoms does not insure adequate control of acid reflux in patients with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 989-91.
85. KAUER WKH, PETERS JH, DEMEESTER TR, et al: Mixed reflux of gastric juice is more harmful to the esophagus than gastric juice alone. The need for surgical therapy reemphasized. *Ann Surg* 1995; 222: 525-33.
86. KAUER WKH, STEIN HJ: Role of acid and bile in the genesis of Barrett's esophagus. *Chest Surg Clin North Am* 2002; 12: 39-45.
87. KILGORE SP, ORMSBY AH, GRAMLICH TL, et al: The gastric cardia: fact or fiction? *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 921-4.
88. KLEIN G, WEINHOUSE S: *Advances in Cancer Research*. Academic Press, New York, 1973.
89. KLINE MM: Medical therapy for Barrett's esophagus. *Prob Gen Surg* 2001; 18: 71-7.
90. KLINKENBERG-KNOLL EC, FESTEN HPM, JANSEN JB, ET AL: Long term treatment with omeprazole for refractory reflux esophagitis: efficacy and safety. *Arch Int Med* 1994; 121: 161-7.
91. KLINKENBERG-KNOLL EC, NELIS F, DENT J, SNEL P: Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000; 118: 61-9.
92. KOGAN Z, CORTI R, CABANE A y col: *Helicobacter pylori* en esófago de Barrett. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1992; 22: 215-19.

93. LAGERGREN J, BERGSTROM R, LINDGREN A, NYREN O: Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 825-31.
94. LEMBERT R, VISCAINE AP: 'Non sum qualis eram' (Horace, Ode IV, 1.3) – The subsite classification of esophagogastric cancer. *Gastroenterology News* November '99, p. 15-19.
95. LEMBO T, IPPOLITI AF, WEINSTEIN WM: Inflammation of the gastro-esophageal junction in patients with symptomatic gastro-esophageal reflux disease. A prospective study. *Gut* 1999; 45: 484-8.
96. LEVINE DS, HAGGITT RC, BLOUNT PL, et al: An endoscopic biopsy protocol can differentiate high-grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1993; 105: 40-50.
97. LEVINE DS, HAGGITT R, IRVINE S, REID B: Natural history of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus [abstract]. *Gastroenterology* 1996; 110: A550
98. LIRA E: Tumores del esófago. En: *Tratado de Cirugía*, Vol 1, segunda edición. R Romero Torres (Editor principal). Segunda edición. Interamericana. McGraw-Hill. México, 1993.
99. LÓPEZ MA, OLAYA J, BOHÓRQUEZ H, y col: Longitud esofágica: correlación con talla y sexo. *Universitas Medica* 1995; 35: 110-2.
100. LÓPEZ ACOSTA ME, PRESENTA MILLER FA: Características del comportamiento del reflujo en pacientes con esófago de Barrett y enfermedad por reflujo gastroesofágico no complicada. *Endoscopia (México)* 1998; 9: 149-52.
101. LOVE SM, GELMAN RS, SILEN W: Fibrocystic «disease» of the breast: A non-disease? *N Engl J Med* 1982; 307: 1010-14.
102. LOW DE, LEVINE DS, DAIL DH, KOZAREK RA: Histological and anatomic changes in Barrett's esophagus after antireflux surgery. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 80-5.
103. LUND RF, WETCHER GF, RAISER F, et al: Laparoscopic Toupet fundoplication for gastroesophageal reflux disease with poor esophageal body motility. *J Gastrointest Surg* 1997; 1: 301-8.
104. LORD RVN: Genetic basis of the Barrett's metaplasia, dysplasia, adenocarcinoma sequence. *Prob Gen Surg* 2001; 18: 53-70.
105. MAHUE-GIANGRECO M, BERNSTEIN L: Epidemiology of Barrett's esophagus. *Prob Gen Surg* 2001; 18: 4-11.
106. MASON RJ: Pathophysiology of Barrett's esophagus: role of stomach in early disease, lower esophageal sphincter, and esophageal body dysfunction with advancing disease. *Prob Gen Surg* 2001; 18: 12-7.
107. MCCALLUM R, POLEPALLE S, DAVENPORT K, et al: Role of anti-reflux surgery against dysplasia in Barrett's esophagus [abstract]. *Gastroenterology* 1991; 100: A21.
108. McDONALD ML, TRASTEK VF, ALLEN MS, et al: Barrett's esophagus: does an antireflux procedure reduce the need for endoscopic surveillance? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 1135-40.
109. Melguizo Bermúdez M. Esófago de Barrett y cirugía antirreflujo. *Rev Colomb Cir* 2001; 16:180-4.
110. MORALES TG, SAMPLINER RE, BHATTACHARYYA A: Intestinal metaplasia of the gastric cardia. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 414-8.
111. MUÑOZ A, REY C, OLARTE H y col: Esofagectomía transhiatal. Experiencia del INC de Bogotá, DC. *Rev Col Cir* 1994; 9: 15-20.
112. NAEF AP, SAVARY M, OZZELLO L, et al: Columnar-lined lower esophagus: an acquired lesion with malignant predisposition. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 70: 826-75.
113. NEHRA D, HOWELL P, WILLIAM CP, et al: Toxic bile acids in gastro-esophageal reflux disease: influence of gastric acidity. *Gut* 1999; 44: 598-602.
114. NIGRO JJ, HAGEN JA, DEMEESTER TR, et al: Occult esophageal adenocarcinoma. Extent of disease and implications for effective therapy- *Ann Surg* 1999; 230: 433-40.
115. NISSEN R: Gastropexy and "fundoplication" in surgical treatment of hiatal hernia. *Am J Dig Dis* 1961; 6: 954.
116. ÖBERG S, DEMEESTER TR, PETERS JH, et al: The extent of Barrett's esophagus depends on the lower esophageal sphincters and the degree of acid overexposure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 572-80.
117. OBERHOLT BF, PANJEHPOUR M, HAYDECK JM: Photodynamic therapy for Barrett's esophagus: follow-up in 100 patients. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 1-7.
118. ORRINGER MB: Esophageal tumors. En: *Current Surgical Therapy*. Edited by JL Cameron. Sixth edition. Mosby. St. Louis, 1998.
119. ORTIZ ESCANDELL A, MARÍNEZ DE HARO LF, PARRILLA PARICIO P, et al: Surgery improves defective oesophageal peristalsis in patients with gastro-oesophageal reflux. *Br J Surg* 1991; 78: 1095-7.
120. ORTIZ A, MARTÍNEZ DE HARO LF, PARRILLA P, et al: Conservative treatment versus antireflux surgery in Barrett's esophagus: long-term results of a prospective study. *Br J Surg* 1996; 83: 274-78.
121. PACÍFICO RJ, WANG KK: Role of mucosal ablative therapy in the treatment of the columnar-lined esophagus. *Chest Surg Clin North Am* 2002; 12: 185-203.
122. PARAF F, FLEJOU JF, PIGNON JP, et al: Surgical pathology of adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 183-91.
123. PARRILLA P, MARTÍNEZ DE HARO LF, ORTIZ A, MUNITIZ V: Standard antireflux operations in patients who have Barrett's esophagus. Current results. *Chest Surg Clin North Am* 2002; 12: 113-126.
124. PATIÑO JF, ANDREONI B, TAVECCHIO L: Neoplasias del esófago. En: *Manual de Oncología Quirúrgica*. Editado por B Salvadori y col. Librería El Ateneo Editorial. Buenos Aires, 1991. Página 340.
125. PATIÑO JF: Enfermedad por reflujo gastroesofágico. En: JF Patiño. *Lecciones de Cirugía*. Editorial Médica Panamericana. Segunda impresión. Bogotá, Buenos Aires, 2001a.

126. PATIÑO JF: Cáncer del esófago. En: JF Patiño. Lecciones de Cirugía. Editorial Médica Panamericana. Segunda impresión. Bogotá, Buenos Aires, 2001b.
127. PATIÑO JF: Carcinoma de la unión gastroesofágica. En: JF Patiño. Lecciones de Cirugía. Editorial Médica Panamericana. Segunda impresión. Bogotá, Buenos Aires, 2001c. Página 455.
128. PATIÑO JF: Lesiones mamarias benignas. En: JF Patiño. Lecciones de Cirugía. Editorial Médica Panamericana. Segunda impresión. Bogotá, Buenos Aires, 2001d.
129. PATTI MG, ARCERITO M, FEO CV, et al: Barrett's esophagus: a surgical disease. *J Gastrointest Surg* 1999; 3: 397-404.
130. PATTI MG, DE PINTO M, DE BELLIS M, et al: Comparison of laparoscopic total and partial fundoplication for gastroesophageal reflux. *J Gastrointest Surg* 1997; 1: 309-15.
131. PAULL A, TRIER JS, DALTON MD, et al: The histologic spectrum of Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 1976; 295: 476-80.
132. PERA M, TRASTEK VF, PAIROLERO PC, et al: Barrett's disease: pathophysiology of metaplasia and adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 1191-6.
133. PERA M, PERA M: Experimental Barrett's esophagus and the origin of intestinal metaplasia. *Chest Surg Clin North Am* 2002; 12: 25-37.
134. PETERS JH, CLARK GWB, IRELAND AP, et al: Outcome of adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus in endoscopically surveyed and nonsurveyed patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 813-22.
135. PETERS JH: The surgical management of Barrett's esophagus. *Gastroenterol Clin North Am* 1997; 26: 647-8.
136. PETERS JH: Pathophysiology of Barrett's esophagus: role of bile and luminal contents. *Prob Gen Surg* 2001; 18: 18-26.
137. PETERS JH, DEMEESTER TR: Carcinoma of the esophagus. En: Principles of Surgery. Sixth edition. Edited by SI Schwartz, GT Shires, FC Spencer, WC Huser. McGraw-Hill Inc. New York, 1994.
138. PETERS JH, CLARK GW, IRELAND AP: Outcome of adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus in endoscopically surveyed and nonsurveyed patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 813-22.
139. PROVENZALE D, KEMP JA, ARORA S, et al: A guide for surveillance of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 670-80.
140. RAMOS AMO: Esôfago de Barrett: caracterização histopatológica e relações com displasia e adenocarcinoma. *J Bras Patol* 1999; 35: 224-8.
141. REID BJ, WEINSTEIN WM, LEWIN KJ, et al: Endoscopic biopsy can detect high-grade dysplasia or early adenocarcinoma in Barrett's esophagus without grossly recognizable neoplastic lesion- *Gastroenterology* 1988; 94: 81-90.
142. REID BJ, BLOUNT PL, RUBIN CE, et al: Flow-cytometric and histological progression to malignancy in Barrett's esophagus: prospective endoscopic surveillance of a cohort. *Gastroenterology* 1992; 102: 1212-9.
143. REY FERRO M: Aplicación de nuevos abordajes en el tratamiento de lesiones malignas y premalignas en esófago, estómago, colon y recto. *Rev Colomb Cir* 2001; 16: 127-136.
144. RICE TW, FALK GW, ACHKAR E, PETRAS RE: Surgical management of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1832-6.
145. RIDDELL RH, GOLDMAN H, RANSOHOFF DF, et al: Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical application. *Human Path* 1983; 14: 931-68.
146. ROSSETTI M, HELL K: Fundoplication for the treatment of gastroesophageal reflux in hiatal hernia. *World J Surg* 1: 439, 1977.
147. RUBIO CA, ABERG B: Barrett's mucosa in conjunction with squamous carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1991; 68: 583-6.
148. RUDOLPH RE, VAUGHAN TL, STORER BE, et al: Effect of segment length on risk for neoplastic progression of patients with Barrett esophagus. *Ann Int Med* 2000; 132: 612-20.
149. SALIS GB, CHIOCCA JC, GARCIA A, MAZZADI S: Epitelio de Barrett: revisión clínica. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2000; 30: 127-39.
150. SAMPLINER RE, HIXSON LJ, FENNERTY B, GAREWAL HS: Regression of Barrett's esophagus by laser ablation in an acid environment. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 365-368.
151. SAMPLINER RE: Effect of up to 3 years of high-dose lansoprazol on Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1844-8.
152. SAMPLINER RE: The Practice Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines on the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1028-32.
153. SAMPLINER RE, CAMARGO L, FASS R: Impact of esophageal acid exposure on the endoscopic reversal of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 270-2.
154. SAMPLINER RE: Appearance and prognosis of dysplasia in Barrett's esophagus. *Chest Surg Clin North Am* 2002; 12: 69-76.
155. SARR MG, HAMILTON SR, MARRONE GC, CAMERON JL: Barrett's esophagus: its prevalence and association with adenocarcinoma in patients with symptoms of gastroesophageal reflux. *Am J Surg* 1985; 149: 187-92.
156. SCHNELL TG, SONTAG S, CHEJEC G, et al: High-grade dysplasia (HGD) is not an indication for surgery in patients with Barrett's esophagus [abstract]. *Gastroenterology* 1996; 110: A590.
157. SEABROOK M, HOLT S, GILRANE T: Barrett's esophagus: observations on diagnosis and management. *South Med J* 1992; 85: 280-8.
158. SEGURA J, DUARTE J, PATIÑO C: Esófago de Barrett. *Trib Médica* 1982; LXV: 41-4.
159. SHAAHEEN N, RANSOHOFF DF: Gastroesophageal reflux, Barrett's esophagus, and esophageal cancer. Scientific review. *JAMA* 2002a; 287: 1972-1981.

160. SHAHEEN N, RANSOHOFF DF: Gastroesophageal reflux, Barrett's esophagus, and esophageal cancer. Clinical applications. *JAMA* 2002b; 287: 1982-1986.
161. SHARMA P, MORALES TG, BHATTACHARYA A, et al: Dysplasia in short-segment Barrett's esophagus: a prospective 3-year follow-up. *Am J Gastroenterol* 1997; 2012-6.
162. SMITH CD: The esophagus. In: *Surgery. Basic Science and Clinical Evidence*. JA Norton, RR Bollinger, AE Chang, SF Lowry, SJ Mylvihill, HI Pass, RW Thompson (Eds). Springer-Verlag, New York, 2001. Page 474.
163. SOTO CATALÁN JC, GARCÍA SAMPER X, CONTRERAS RIVAS O y col: Prevalencia del esófago de Barret y asociación con adenocarcinoma esofágico: experiencia de 25 años. *Rev Fac Med UNAM* 2000; 43: 52-54.
164. SPECHLER SJ, ROBBINS AH, RUBINS HB: Adenocarcinoma and Barrett's esophagus. An overrated risk? *Gastroenterology* 1984; 87: 927-33.
165. SPECHLER SJ: Endoscopic surveillance for patients with Barrett's esophagus: Does the cancer risk justify the practice? *Ann Int Med* 1987; 106: 902-4.
166. SPECHLER SJ: VA Gastroesophageal Reflux Disease Study Group. Comparison of medical and surgical therapy for complicated gastroesophageal reflux disease in veterans. *N Engl J Med* 1992; 326: 786-92.
167. SPECHLER SJ: Laser photoablation of Barrett's epithelium: Burning issues about burning tissues. *Gastroenterolgy* 1993; 104: 1855-8.
168. SPECHLER SJ, ZEROOGIAN JM, ANTONIOLI DA: Prevalence of metaplasia at the gastroesophageal junction. *Lancet* 1994; 344: 1533-6.
169. SPECHLER SJ, ZEROOGIAN J, WAND H, et al: The frequency of specialized intestinal metaplasia at the squamo-columnar junction varies with the extent of columnar epithelium lining the esophagus [abstract]. *Gastroenterolgy* 1995; 108: A224.
170. Spechler SJ: The role of gastric carditis in metaplasia and neoplasia at the gastroesophageal junction. *Gastroenterology* 1999; 117: 218-28.
171. SPECHLER SJ: Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2002a; 346: 836-42.
172. SPECHLER SJ: Columnar-lined esophagus. Definitions. *Chest Surg Clin North Am* 2002b; 12: 1-13.
173. SPRUNG DJ: Consensus conference on surveillance for Barrett's esophagus. Letter. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1948.
174. STANFEEY H, HAMILTON SR, et al: Carcinoma arising in Barrett's esophagus. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 161: 570-4.
175. STREETS CG, CROOKES PF: Pathophysiology of Barrett's esophagus: cardiac mucosa and the development of the columnar-lined esophagus. *Prob Gen Surg* 2001; 18: 27-30.
176. SWANSON SJ, BATIREL HF, BUENO R, et al: Transthoracic esophagectomy with radical mediastinal and abdominal lymph node dissection and cervical esophagogastrostomy for esophageal carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1918-25.
177. SWISHER SG, HUNT KK, HOLMES C, et al: Changes in the surgical management of esophageal cancer from 1970 to 1993. *Am J Surg* 1995; 169: 609-14.
178. THOMPSON JJ, ZINSSER RK, ENTERLINE HT: Barrett's metaplasia and adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. *Human Pathol* 1983; 14: 42-61.
179. TYTGAT GNJ, HAMEETEMAN W: The neoplastic potential of columnar-lined (Barrett's) esophagus. *World J Surg* 1992; 16: 308-12.
180. TYTGAT GNJ: Does endoscopic surveillance in esophageal columnar metaplasia have any real value? *Endoscopy* 1995; 27: 19-26.
181. VALENZUELA JORGIE: Esofagitis, Barret y adenocarcinoma del esófago: ¿dónde estamos en 1999? *Rev Méd Clín Condes* 2000; 11: 20-3.
182. VIGNERI S, TERMINI R, LEANDRO G, et al: A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1106-10.
183. WESTON AP, KRMPOTICH PT, MAKDISI WF, et al: Short segment Barrett's esophagus: Clinical and histologic features, associated endoscopic findings, and association with gastric intestinal metaplasia. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 981-6.
184. WESTON AP, KRMPOTICH PT, CHERIAN R, et al: Prospective long-term endoscopic and histological follow-up of short segment Barrett's esophagus: comparison with traditional long segment Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 407-13.
185. WEINSTEIN WM, IPPOLITI AF: The diagnosis of Barrett's esophagus: goblets, goblets, goblets. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 91-95.
186. WILLIAMSON WA, ELLIS FH, GIBB SP, et al: Effect of antireflux operation on Barrett's mucosa. *Ann Thorac Surg* 1990; 49: 537-41.
187. WILLIAMSON WA, ELLIS FH JR, GIBB SP, et al: Barrett's esophagus: prevalence and incidence of adenocarcinoma. *Arch Int Med* 1991; 151: 2212-6.

Correspondencia:

JOSÉ FÉLIX PATIÑO, MD, FACS (Hon.)
 Correo electrónico: jfpatino@fsfb.org.co
 Bogotá, Colombia