

11215 16



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO

**ELECTROCOAGULACION CON ARGON PLASMA
PARA LA TERAPIA DE PACIENTES CON ESOFAGO
DE BARRETT**

**EXPERIENCIA TERAPEUTICA EN EL HOSPITAL ESPAÑOL DE
MEXICO DE OCTUBRE DE 1997 A JULIO DEL 2000**

T E S I S

**PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGIA**

P R E S E N T A :

DR. BRAULIO VOLGA TACATIC CACERES



MEXICO, D. F.

200

HOSPITAL ESPAÑOL



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.


ELECTROCOAGULACION CON ARGON PLASMA PARA LA TERAPIA DE PACIENTES CON ESOFAGO DE BARRETT

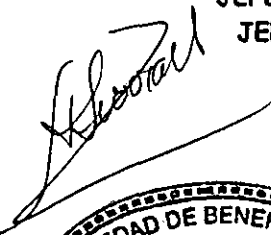
EXPERIENCIA TERAPEUTICA EN EL HOSPITAL ESPAÑOL DE
MEXICO DE OCTUBRE DE 1997 A JULIO DEL 2000

TESIS DE GRADUACION PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGIA

PRESENTADO POR:

DR. BRAULIO VOLGA TACATIC CACERES


DR. ALBERTO GARCIA MENENDEZ
SERVICIO DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA
HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO
TUTOR DE TESIS


DR. JORGE PEREZ MANAUTA
JEFE DE SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA
JEFE DE CURSO DE GASTROENTEROLOGIA
HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO

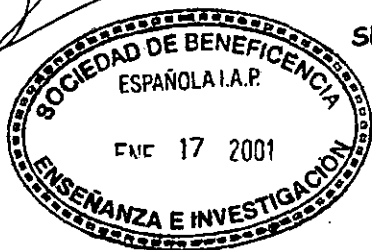


FACULTAD DE MEDICINA
Sec. de Serv. Escolares

SEPTIEMBRE DEL 2000

ENE. 17 2001

Unidad de Servicios Escolares
MMM de (Posgrado)



SINCERAMENTE

A JEANNETTE, DIEGO FERNANDO Y JOSE PABLO

Por su apoyo, comprensión y larga espera

A MIS PADRES

Con amor y respeto

A MIS MAESTROS

Quienes despojaron su tiempo para continuar su legado

Muy especialmente a:

DR. ALBERTO GARCIA MENENDEZ

DR. JORGE PEREZ MANAUTA

A MIS AMIGOS:

Dra. Blanca Pérez Burquette

Dr. Erick Hernández Mogollón

Dr. Eular Bautista Soto

Por su desinteresada **AMISTAD**

INDICE

	Página
TITULO	1
RESUMEN	2
ANTECEDENTES	3
JUSTIFICACION	19
OBJETIVOS	20
METODOLOGIA Y PACIENTES	21
RESULTADOS	22
DISCUSION	23
GRAFICAS	24
ANEXOS	31
BIBLIOGRAFIA	32

RESUMEN

El esófago de Barrett es una condición secundaria a enfermedad por reflujo gastroesofágico que aumenta la incidencia de adenocarcinoma esofágico hasta un 40%. El manejo del esófago de Barrett ha estado enfocado a controlar el reflujo de ácido; esto normalmente se logra con inhibidores de la bomba de protones que curan la esofagitis y controlan los síntomas. La terapia quirúrgica con funduplicatura, presenta resultados variables; sin embargo, ni la terapia médica ni quirúrgica han logrado revertir en forma permanente el epitelio columnar metaplásico por epitelio escamoso normal. Es por ello que a partir de 1991 se han intentado nuevas modalidades terapéuticas para el tratamiento del esófago de Barrett, entre las que destacan: Láser Nd:YAG, terapia fotodinámica, electrocoagulación multipolar y electrocoagulación con argón plasma. Estas terapias se realizan junto con una supresión adecuada de ácido. Los resultados de dichas técnicas son variables, sin embargo, la gran mayoría de ellas son alentadoras. **Objetivos:** destrucción del epitelio de Barrett con electrocoagulación con argón plasma más terapia antisecretora para inducir regeneración escamosa. **Métodos y pacientes:** Quince pacientes con diagnóstico de esófago de Barrett ingresaron al estudio. Se inició tratamiento de ablación más omeprazol 40 mg y cisaprida 30 mg al día. Se realizó seguimiento endoscópico hasta por 18 meses con toma de biopsias "jumbo" y tinción con ácido acético. **Resultados:** Trece pacientes demostraron reversión completa del epitelio de Barrett; dos pacientes mostraron presencia de metaplasia intestinal por debajo del epitelio escamoso aparentemente normal; cuatro pacientes fueron sometidos a funduplicatura laparoscópica; dos pacientes reportaron dolor torácico y tres reportaron pirosis postablación. El promedio de sesiones de ablación de cuatro por paciente cada cuatro semanas. **Conclusiones:** La terapia de ablación con argón plasma para pacientes con epitelio de Barrett es segura y efectiva con resultados prometedores.

ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

ESOFAGO DE BARRETT

Definición: es una complicación de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico, en la cual la mucosa escamosa normal del esófago es reemplazada por un epitelio columnar especializado, conteniendo característicamente células caliciformes ("globet"), y la presencia de criptas ocultas que semejan el revestimiento del intestino delgado conocido como metaplasia intestinal (1-6)

En 1950, Norman Barrett describió una afección del esófago inferior, representada por el hallazgo de una región tubular originado del estómago. Aunque él desconocía la presencia de la metaplasia intestinal en su reporte original, esto ha cambiado y se ha sometido a un continuo debate, especialmente en lo que respecta a la descripción, clasificación, tratamiento y seguimiento (6-7).

La consecuencia histológica más severa de Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE) crónica es el esófago de Barrett. La mucosa de Barrett es un epitelio columnar metaplásico que ha reemplazado el epitelio escamoso nativo, proporcionando mayor resistencia a los efectos del reflujo gastroesofágico. Puede aparecer endoscópicamente como una lámina circunferencial, como isla de mucosa columnar interpuesta con mucosa escamosa, con proyecciones que semejan lengüetas, originadas de la unión escamocolumnar (4, 9-11).

Una amplia variedad del tipo celular y cuadro histopatológicos son encontrados en la mucosa de Barrett, incluyendo constituyentes de epitelio gástrico, intestino delgado, páncreas y colon. Un paciente puede mostrar uno o más cuadros histológicos en una distribución en mosaicos o segmentaria.

El patrón histológico del epitelio de Barrett, visto en una vasta mayoría de pacientes adultos con esta entidad es muy distintivo. Es un epitelio columnar especializado y caracterizado por células caliciformes y estructura vellosa. Las células columnares carecen de la capacidad absorptiva intestinal y de las características intraestructurales de las verdaderas células intestinales, haciendo de ellas un verdadero ejemplo de metaplasia intestinal incompleta (1-10).

Otro patrón histopatológico común del epitelio de Barrett incluye un tipo de mucosa de la unión o cardial, semejando el epitelio normal del cardias (excepto porque éste es atrófico). Otro tipo es el fúndico, el cual es solo una variedad que contiene tanto células parietales como principales con glándulas atróficas y escasas; una categoría indeterminada que muestra un amplio espectro de cuadros mucosos e histopatológicos. Estas células pueden secretar ácido clorhídrico y pepsina (1-4).

Un número importante de casos y series publicados, han establecido la relación entre el epitelio columnar de Barrett y adenocarcinoma del esófago; justificando la designación del Barrett como una condición premaligna, ya que lo predispone con una frecuencia de hasta 40 veces más que la población general (9-13).

En muchos pacientes el adenocarcinoma que surge del epitelio de Barrett está acompañado por áreas contiguas de displasia, mostrando así la evidencia que apoya la secuencia displasia-carcinoma. Las alteraciones displásicas del epitelio columnar han sido clasificadas como de bajo o alto grado, dependiendo del pleomorfismo nuclear, hiperchromatismo y alteraciones de la polaridad. La displasia de alto grado representa la inquietante existencia de neoplasia que incluye el adenocarcinoma in situ (7-12).

ESOFAGO DE BARRETT DE SEGMENTO CORTO

Definición: La unión escamocolumnar puede tener una forma lineal horizontal no ondulante o puede mostrar un contorno irregular con proyecciones digitiformes, referidas como lengüetas. Estas extensiones cortas se consideraron que eran normales, y se creía que al menos 1-2 cm del esófago estaba delineado por un epitelio columnar tipo gástrico conteniendo sólo glándulas mucosas que protegían la mucosa escamosa. Pero recientemente, Sharma y col. , propusieron una definición para esta lesión: una lámina esofágica anormal menor de 3 cm con metaplasia intestinal documentada por biopsia (4, 5, 7, 8).

Al contrario del esófago de Barrett de segmento corto, la metaplasia intestinal del cardias no tiene características distintivas de la mucosa normal del cardias y es definida como evidencia histológica de metaplasia intestinal por biopsia del estómago proximal a 2 cm de la unión gastroesofágica. Esta última está asociada a infección por *H. pylori*, mientras que el esófago de segmento corto está asociado con síntomas de reflujo, esofagitis erosiva y sexo masculino (7-13)

Comparado con el esófago de Barrett de segmento largo (longitud >3 cm), el esófago de Barrett de segmento corto (longitud $<$ de 3 cm) está caracterizado por pirois de menor duración, presencia menos frecuente de Hernia Hiatal, más esofagitis, menores niveles de pH, mayor presión del Esfínter Esofágico inferior (LES) y menor prevalencia de displasia y cáncer (12, 13).

Los resultados de estudios previos han sugerido que la prevalencia del esófago de Barrett de segmento corto es aproximadamente de 18%. Aunque ésta se ha establecido únicamente con tinción de hematoxilina-eosina(12, 13).

ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFAGICO Y ESOFAGITIS

El término de Esfagitis Péptica data desde 1935, cuando Winkelstein sugirió que las secreciones gástricas eran la causa del daño mucoso observado en la esofagitis. El término Esfagitis por Reflujo fue introducido en 1946 por Allison, indicando que el jugo gástrico irritante era refluído desde el estómago hacia el esófago. Desde entonces, ha existido gran controversia en la relación entre esofagitis, pirois y hernia hiatal (6-10, 14-17).

De todo ello, se derivó el término de Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE), el cual describe a cualquier persona con una condición clínica sintomática o una alteración histopatológica resultado de episodios de reflujo del material ácido del estómago hacia el esófago (14, 15).

El término de Esofagitis por Reflujo describe una condición en la cual un individuo con enfermedad por reflujo gastroesofágico tiene cambios histológicos demostrables en la mucosa esofágica (14, 15).

La Hernia Hiatal es una anomalía anatómica caracterizada por desplazamiento de la unión gastroesofágica sobre el diafragma (19).

Aunque se ha reportado ampliamente que la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico es una de las condiciones clínicas más prevalentes que afecta el tracto gastrointestinal, su incidencia y su prevalencia, junto con Esofagitis, están basados en estimaciones más que en datos reales. Esta dificultad es debida en parte, a que tanto la esofagitis como enfermedad por reflujo gastroesofágico, no pueden ser diferenciados por una historia clínica y, particularmente, porque no se ha aceptado un "standard de oro" para el reconocimiento o exclusión de ERGE. Sólo el monitoreo ambulatorio del pH esofágico se ha utilizado como un método objetivo, aunque su sensibilidad es sólo del 88%, y su especificidad ha tenido poco valor (4, 7, 9-12).

Los síntomas de Reflujo gastroesofágico son extremadamente comunes; y se ha utilizado como un indicador, la presencia de pirosis (12).

Los últimos datos indican que 1 de cada 5 adultos sufre de síntomas de pirosis y/o regurgitación semanalmente; y 40% o más, tienen los mismos síntomas mensualmente. Esta prevalencia del reflujo gastroesofágico está basada sólo por la presencia de "síntomas clásicos" y así representa una estimación de la verdadera prevalencia de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en la población general (12-17).

Existe poca información sobre la incidencia de los diferentes estadios de la esofagitis, pero algunas series sugieren que del 65% al 97% de los pacientes afectados sufren formas leves o moderadas de esofagitis. Los análisis de la relación sexo - ERGE demuestran una proporción igual entre hombres y mujeres; pero hay una mayor predisposición de esofagitis en los hombres (2:1 a 3:1); y del esófago de Barrett con una proporción de hasta 10:1(12-17).

ESOFAGO DE BARRETT Y HELICOBACTER PYLORI

Desde que se aisló el *Helicobacter pylori* de la mucosa gástrica por Warren y Marshall en 1993, ha tomado gran interés la posible causa bacteriana en enfermedades gastrointestinales, especialmente en gastritis antral y en muchos casos de enfermedad ulcerosa péptica (17, 18).

Aunque algunos investigadores han examinado la posible asociación entre este organismo y el esófago de Barrett, no han logrado determinar la exacta relación. Henihan y col. estudiaron un grupo de 82 pacientes con esófago de Barrett; 19 con adenocarcinoma del esófago y 40 con esofagitis por reflujo sin metaplasia columnar. Demostraron que el *H. pylori* estaba presente en el 23% de los pacientes con esófago de Barrett, pero estaba ausente en todos los pacientes con adenocarcinoma y en pacientes con esofagitis por reflujo sin metaplasia. Ellos concluyen que la presencia de mucosa tipo gástrico en el esófago es un prerequisite para la colonización por *H. pylori* y puede contribuir a la severidad de la inflamación en epitelio de Barrett, probablemente debido a la producción

de varios agentes que incluyen ureasa, citoxina vacuolizante (VacA); gene asociado a citoxina (CagA) y fosfolipasas, los cuales pueden lesionar directamente la mucosa (17, 18). La prevalencia de la infección por *H. pylori* varía en diferentes poblaciones, pero parece ser poco común en pacientes con esófago de Barrett. En un estudio de 36 pacientes con esófago de Barrett en Nuevo México, el *H. pylori* se detectó en el estómago en el 10% de los pacientes, pero no se encontró en el epitelio de Barrett. Otro estudio de Hong Kong reportó una asociación negativa entre el *H. pylori* y ERGE, lo cual demostró una alta prevalencia de organismos CagA (18).

Pacientes con *H. pylori* CagA-positivos desarrollan severa gastritis del cuerpo y tienen baja secreción de ácido. Colectivamente, estas observaciones llevan a la hipótesis que ciertas cepas de *H. pylori* podrían proteger al esófago contra la lesión al inducir gastritis atrófica y reducir la secreción de ácido junto con la producción de amonio (18, 19).

HISTOLOGIA Y PATOLOGIA DE LA ESOFAGITIS

El esófago está delineado por un epitelio escamoso estratificado no queratinizado. La capa de células basales está compuesta, predominantemente, de células con una alta relación núcleo - citoplasma, citoplasma basófilo y una coloración oscura del núcleo; además, es el sitio de proliferación celular. Generalmente comprende menos del 10 al 15% del engrosamiento total del epitelio (4, 5, 20).

La zona basal está en continuidad con las células columnares del estómago en la unión escamo columnar. Hacia la superficie luminal del epitelio escamoso, la zona basal se combina abruptamente con las células escamosas estratificadas de las capas superiores diferenciadas. La placa de células espinosas, adyacentes a la placa basal, tiene puentes o uniones intercelulares prominentes. Las células escamosas muestran un aplanamiento progresivo conforme migran hacia la superficie. Además, el núcleo llega a ser progresivamente más pequeño y elongado, y las células contienen lípidos, fosfolípidos y glucógeno, el que no se encuentra en las células basales (20, 21).

Las papilas contienen vasos sanguíneos de pared delgada y hendiduras en el revestimiento epitelial escamoso. El largo de la papila normalmente es menor de 2/3 del engrosamiento del epitelio, y son mayores en la porción distal del esófago (20, 21).

La esofagitis por reflujo es una condición en la cual el epitelio esofágico está dañado por reflujo gastroesofágico, predominantemente por ácido y pepsina. Los cambios de Alto Grado del reflujo gastroesofágico están caracterizados por severa lesión epitelial o destrucción, acompañada por infiltración neutrofílica o eosinofílica de la mucosa. Las erosiones epiteliales o ulceraciones que acompañan a la infiltración de la mucosa, están confinadas predominantemente a la mucosa esofágica, lámina propia y muscularis mucosa (4-6, 20-22).

La perforación es inusual; los linfocitos también pueden ser vistos en espacios intercelulares del epitelio. La estenosis péptica, el pseudodivertículo, la formación de escaras y el esófago de Barrett, son el resultado de la reparación de la ulceración. Las pseudomembras, pólipos inflamatorios con tejido de granulación y cambios reactivos, pueden parecer algunas veces como displasia (20-22).

En la mucosa de Barrett se puede ver un espectro de cuadros histopatológicos: La mucosa tipo **cardial** que semeja la mucosa del cardias gástrico, y al contrario de la mucosa normal gástrica, muestra frecuentemente distorsión glandular, edema e inflamación crónica. La mucosa de Barrett tipo **fúndico**, como su nombre lo implica, semeja la mucosa del fondo gástrico con hendiduras poco profundas delineadas por células columnares que contienen glándulas mucosas de células parietales y principales. Las glándulas pueden estar alteradas o cortas y la superficie vellosa. La mucosa de Barrett tipo **distintivo** también llamada metaplasia intestinal y caracterizada por la presencia de células caliciformes. Este tipo de mucosa tiene configuración vellosa y glándulas en forma de criptas. Está presente en la mayoría de los pacientes con esófago de Barrett, pero en menor proporción en los niños. El tipo distintivo se encuentra localizado en porciones más próximas, el tipo fúndico en porciones distales y el tipo cardinal en región intermedia entre las dos primeras. Sin embargo, en especímenes resecados se muestra una distribución en mosaico de los varios tipos de mucosa (14, 20-22).

La esofagitis por Reflujo de Bajo Grado, se detecta por cambios epiteliales reactivos, más que por células inflamatorias. La presencia de muchos neutrófilos polimorfonucleares intraepiteliales muy raros o eosinófilos, son más consistentes con cambios de alto grado (1).

Los criterios histopatológicos de esofagitis de Bajo Grado son: 1. La zona basal que comprende más del 15% del total del engrosamiento del epitelio y 2. La extensión de la papila de más de 2/3 de la distancia a la superficie; aunque algunos autores aplican algunas modificaciones que incluyen figuras mitóticas incrementadas, vascularización del epitelio con vasos dilatadas o lagunas en la porción superior de la papila, aumento del número de papilas, pérdida de la orientación longitudinal de la superficie de células epiteliales debido a la presencia de células ovoides inmaduras en la superficie, y células en balón. Excepto para las lagunas vasculares y células en balón, estas características adicionales son consecuencia morfológica de la proliferación epitelial incrementada que resulta de una lesión leve por reflujo. Las células en balón probablemente resultan de un incremento de la permeabilidad celular debido a la lesión por reflujo (22-24).

La displasia se define como un epitelio neoplásico que está confinado a la membrana basal de la glándula o a la superficie epitelial de la cual han surgido. En la biopsia ésta puede ser negativa, indefinida o puede ser descrita como displasia de bajo grado o displasia de alto grado. Y su presencia identifica a pacientes con riesgo alto de desarrollar adenocarcinoma del esófago (20-25).

La displasia de alto grado se caracteriza por un núcleo agrandado e hipercromático y que alcanza la superficie celular, con alteración de la arquitectura de las criptas. La displasia de bajo grado se caracteriza por un núcleo agrandado e hipercromático en las células basales, pero con la arquitectura de las criptas normal. La displasia indefinida tiene cambios que son indeterminados. Por todo lo anterior, la tasa de progresión de la displasia varía en diferentes individuos y los reportes en la literatura han estimado que el intervalo de progresión de displasia de bajo grado a displasia de alto grado es de 1.5 a 4 años; y la progresión de displasia de alto grado a cáncer es de 5 a 21 meses (20-23).

EPIDEMIOLOGIA

EL esófago de Barrett está asociado con reflujo gastroesofágico. Los estudios endoscópicos en pacientes con sintomatología de reflujo frecuente, (al menos semanalmente), muestran que cerca del 50% tienen esofagitis por reflujo no complicada y cerca del 5% tienen esófago de Barrett de segmento largo, definido como epitelio columnar de 3 cm o más, con confirmación histológica de metaplasia intestinal. Algunos pacientes con Barrett no tienen pirosis ni regurgitación. Cuando un paciente con esófago de Barrett previamente diagnosticado y se presenta con disfagia y pérdida de peso se ha encontrado que desarrollan adenocarcinoma y solo el 60% de ellos tienen historia de pirosis (3, 9-10).

En una gran serie de pacientes sometidos a gastroscopia, la prevalencia del esófago de Barrett fue dos veces más en hombres que en mujeres, la prevalencia es muy baja en la infancia y aumenta con la edad, encontrándose en el 1% de los adultos mayores de 60 años sometidos a gastroscopia por cualquier indicación (21, 24).

La mitad de la prevalencia máxima se encuentra a los 40 años, pudiendo ser la edad media en la que se desarrolla esta condición; aunque es a los 60 años cuando se diagnostica más frecuentemente (21-24, 39,40).

Muchos casos de esófago de Barrett en la población en general no son diagnosticados a menos que se desarrolle cáncer. En un estudio publicado en 1990, la prevalencia estimada de Barrett, basado en los casos clínicamente diagnosticados fue 22,6 X 100,000. En la misma población, la prevalencia estimada en necropsias fue 336 X 100,000, al mismo tiempo que sólo uno de los 16 casos había sido diagnosticado. Hoy día, los datos más recientes indican que la prevalencia clínica es cerca de 50 X 100,000 (9-12, 21, 39,40).

La "verdadera" prevalencia estimada de Barrett (3 cm o más) es resumida así:

1 en 250 de la población total

1 en 100 en adultos mayores de 60 años

1 en 20 en adultos con síntomas frecuentes de reflujo

RIESGO DE DESARROLLAR CANCER

SECUENCIA: METAPLASIA - DISPLASIA - CARCINOMA

Hoy se sabe que en estos pacientes el riesgo ha aumentado de 30 a 125 veces más que en la población en general, indicando que en los casos tempranos el riesgo es cerca de 1 cáncer por 100 pacientes /año de seguimiento (4, 22, 39,40).

Gammon y col. compararon 293 pacientes con adenocarcinoma esofágico con controles marcados, concluyendo que el tabaquismo podía aumentar hasta 40% el riesgo de adenocarcinoma en un tiempo de 30 años después de abandonar el hábito (4, 6, 22, 39,40).

Chow y col. del mismo estudio examinaron la correlación con obesidad, mostrando un riesgo mayor de 2.9 veces, concluyendo que podría aumentar en 33% para carcinoma. Del mismo modo, se ha documentado una estrecha relación entre el índice de masa corporal (IMC) y el riesgo de desarrollar adenocarcinoma del esófago, cuando el IMC es mayor de 30 (4, 6, 22, 25-30).

También se ha demostrado que existen alteraciones genéticas que incluyen pérdidas y ganancias cromosómicas en todos los cánceres. En adenocarcinoma esofágico ocurre pérdida de 14q 31-32.1, y específicamente la pérdida del cromosoma Y hasta en el 64% en este padecimiento. De ahí, la importancia del papel que tienen los genes supresores de tumor p21, p53 y la proteína de choque de calor 27 (Hsp27). El daño en el control del ciclo celular y la regulación de la apoptosis, pueden ser responsables de la progresión del esófago de Barrett a displasia y adenocarcinoma. Estos datos demuestran que la transformación neoplásica de la metaplasia intestinal en el esófago, puede resultar de cambios secuenciales en la expresión de proteínas involucradas en el control de apoptosis y del ciclo celular (22-30, 35).

Zimmerman y col. , observaron que la expresión de ciclooxigenasa-2 (COX-2) se detecta en el 91% de células escamosas y en el 78% en adenocarcinoma esofágico; sugiriendo que las prostaglandinas juegan un importante papel en la regulación de la proliferación y apoptosis de células tumorales en el esófago. Además, agrega que los inhibidores de COX-2 pueden ser de ayuda como agentes quimiopreventivos potenciales para cáncer de esófago(12-16, 25-30).

PATOFISIOLOGÍA

El esófago de Barrett probablemente se origina células primitivas multipotenciales indiferenciadas de origen esofágico. Usualmente, el esófago de Barrett se encuentra en pacientes que tienen Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE), debido a un esfínter esofágico inferior (LES) defectuoso o a la presencia de hernia hiatal. Aunque no todos los pacientes con ERGE desarrollan esófago de Barrett (1-9, 26).

Existe, además, la hipótesis que el contenido del reflujo duodenobiliar alcalino está involucrado en la patogénesis del esófago de Barrett. Del mismo modo, pacientes con complicaciones de ERGE como estenosis, esófago de Barrett y adenocarcinoma podrían tener principalmente reflujo duodenogastro-esofágico (1-4, 9-14).

Se han estudiado los efectos dinámicos de ácido en la mucosa de Barrett sistemáticamente sugiriendo que la exposición continua de ácido induce diferenciación celular y reduce la proliferación; mientras que la exposición de ácido en tiempos cortos incrementa la proliferación. Se han encontrado algunas dificultades en los diferentes estilos de vida como potenciales factores de riesgo para desarrollar esófago de Barrett, y en algunos factores de riesgo ambientales para el desarrollo de adenocarcinoma en la mucosa de Barrett: periodos prolongados y de alta frecuencia de reflujo ácido, tabaquismo, consumo de alcohol excesivo y obesidad con IMC alto (>30) (3, 9-14).

Todos estos cambios se basan en los efectos de la lesión inflamatoria en el epitelio escamoso causados por reflujo de ácido y de otros constituyentes del material refluído. El área erosionada o ulcerada es reepitelizada por las células basales multipotenciales, las cuales pueden diferenciarse hacia el epitelio metaplásico característico del esófago de Barrett. Sawhney y col. , describieron unas "células distintivas" que caracterizan tanto a las células escamosas como a las células columnares y que pueden resultar de la transformación de las ya mencionadas células basales multipotenciales del epitelio

escamoso nativo. Estas células, las cuales pueden representar células intermedias entre las células multipotenciales y el epitelio columnar, son identificadas en la unión escamocolumnar en algunos pacientes con esófago de Barrett pero no en pacientes sanos (9-14).

Los pacientes con esófago de Barrett, usualmente tienen severo reflujo gastroesofágico. Las pruebas de motilidad esofágica en el Barrett muestran un esfínter esofágico inferior débil, que sumado a hernia hiatal, permitirá que ocurra el reflujo. La peristalsis esofágica frecuentemente está alterada; así, el ácido refluido permanece más tiempo y causa más daño, dando como resultado una esofagitis por reflujo, con erosiones superficiales en el epitelio escamoso por encima del segmento columnar. Pueden aparecer cráteres benignos que semejan úlceras gástricas sobre el área columnar. La inflamación y la fibrosis resultante pueden llevar a estenosis esofágica; frecuentemente en la parte superior del esófago de Barrett (9-20).

La principal barrera al reflujo es el gradiente de presión a través del esfínter esofágico inferior (LES), el cual es formado por el músculo crural estriado del diafragma, la mucosa, el ángulo de His y el músculo liso engrosado y contraído del esófago inferior. La relajación apropiada al final de la onda peristáltica necesita una coordinación peristáltica precisa. La red neuronal involucra a los nervios vago y frénico; el nervio vago modula la relajación del esfínter esofágico inferior accionado por la deglución. El neurotransmisor presináptico es la acetilcolina y el neurotransmisor postsináptico es el ácido nítrico. También se cree que contribuye el polipéptido intestinal vasoactivo, pero el mecanismo preciso es desconocido. El pilar diafragmático es innervado por el nervio frénico. Esta barrera protectora juega un importante papel, limitando la frecuencia y volumen del reflujo hacia el lumen esofágico. En pacientes con hernias hiales que no han sido reducidas, la anatomía alterada promueve un flujo retrógrado de contenido gástrico hacia el esófago y retarda el aclaramiento ácido del esófago. En efecto, se ha demostrado que el tamaño de la hernia hiatal parece ser el determinante principal de la severidad de esofagitis por reflujo (19-24).

Las relajaciones pasajeras del esfínter esofágico inferior, son la causa más común del reflujo gastroesofágico. Estas relajaciones pasajeras se definen como una disminución abrupta en la presión del esfínter que no está relacionada con la deglución o peristalsis. También ocurre en sujetos sanos, pero en pacientes con ERGE, la frecuencia y duración de estas relajaciones están incrementadas (19-21)

Además, los pacientes con esofagitis pueden experimentar un lento empuje a la presión basal del LES, inclusive a cero, permitiendo que se produzca el reflujo (19-21).

El mecanismo de las relajaciones pasajeras del LES y del empuje de las presiones no está bien establecido, pero aparentemente la resolución de la esofagitis con el uso de inhibidores de la bomba de protones no corrige la alteración de la motilidad. Esto puede sugerir que el trastorno primario del tono del esfínter esofágico inferior no está relacionado a la lesión de la mucosa. Además, los investigadores han demostrado que la distensión gástrica es un potente estímulo para la relajación del LES, demostrando que la causa del reflujo es multifactorial (9-15).

En pacientes con reflujo, el aclaramiento luminal del ácido gástrico alterado pareciera ser otro factor predisponente para los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Las causas del aclaramiento luminal alterado incluyen dismotilidad esofágica y vaciamiento gástrico alterados (10-16).

MANIFESTACIONES CLINICAS

La metaplasia de Barrett no da síntomas. Sin embargo, pueden presentarse algunas como consecuencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico y de sus complicaciones. Las más comunes son pirosis, regurgitación y disfagia. La pirosis se presenta como una sensación de quemadura retroesternal con irradiación hacia el cuello, frecuentemente después de comer. La regurgitación es el retorno, sin esfuerzo, de contenido gástrico o esofágico hacia la faringe sin causar náusea. La disfagia se presenta en un 30% a 50% de pacientes con enfermedad por reflujo. Esta puede ser causada por estenosis péptica, anillo de Schatzki o alteraciones peristálticas; aunque puede ocurrir sin una causa identificable(1-9, 15-21).

Otros síntomas de enfermedad por reflujo incluyen dolor torácico, hipersalivación, sensación de globus y, raramente, odinofagia. También pueden presentarse manifestaciones extraesofágicas que incluyen asma, laringitis posterior, tos crónica, neumonitis recurrente, "ahogo" nocturno, ronquera crónica, faringitis y enfermedad dental (14-18).

Las complicaciones mayores son formación de estenosis, hemorragia y perforación (muy rara). De mayor importancia es la presencia de displasia como factor predisponente para desarrollar adenocarcinoma esofágico (1-10).

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de Esófago de Barrett es histológico. Por lo tanto, la detección de metaplasia intestinal en las muestras de biopsia obtenidas por endoscopia hace el diagnóstico. La mucosa de Barrett puede parecer, endoscópicamente, como una lámina circunferencial; como islas de mucosa columnar interpuestas con mucosa escamosa o como proyecciones en forma de dedos que se originan de la unión escamocolumnar. Una amplia variedad de tipos celulares y de patrones histopatológicos se encuentran en la mucosa de Barrett, incluyendo componentes de epitelio gástrico, intestino delgado, páncreas o colon (1-7, 20).

Una técnica fácilmente accesible y de bajo costo es la cromoendoscopia o tinción vital de los tejidos por aplicación tópica con pigmentos o tintes químicos, que alteran la apariencia tisular y así mejoran la localización, caracterización y diagnóstico. Con esófago de Barrett, la cromoendoscopia puede mejorar la capacidad de detectar epitelio columnar e identificar a pacientes con riesgo de cáncer. El diagnóstico certero y la estimación del largo del esófago de Barrett por inspección visual en la endoscopia pueden ser muy impreciso, con una sensibilidad menor del 60% y con falsos positivos tan altos como del 31% (1-7, 26).

Se han usado varias tinciones vitales en pacientes con esófago de Barrett: solución de lugol, azul de metileno, azul de toluidina, índigo carmina, azul alciano y ácido acético. La solución de lugol contiene yodo y yoduro de potasio; y es una tinción que se ha usado para mejorar la detección en forma temprana de carcinoma epidermoide (26).

Se aplica una solución al 1.5% o 4% en forma dispersa en el esófago, tiñendo la mucosa escamosa normal a un color marrón oscuro, como resultado de la unión del yodo al glucógeno presente en el epitelio escamoso no queratinizado. Por lo tanto, las células que están inflamadas, displásicas o malignas no se tiñen. Comparada con los datos histológicos, la sensibilidad, especificidad y certeza para el diagnóstico del esófago de Barrett es de 89%, 93% y 91%, respectivamente (26).

El azul de toluidina es una tinción absorbtiva básica que colorea el núcleo. Se ha usado para diagnosticar células inflamatorias y malignas debido a su relación incrementada núcleo: citoplasma. Se acompaña de una aplicación de ácido acético al 1% y se ha usado para ayudar a diagnosticar carcinoma epidermoide esofágico. Se ha reportado una sensibilidad del 98% y una especificidad del 80% para el diagnóstico de esófago de Barrett. Tiñe la mucosa tipo columnar con una azul fuerte (26).

El índigo carmina es una tinción azul contrastado y que no se absorbe por las células. Stevens y col. , lo describen para el diagnóstico de esófago de Barrett en combinación con una alta magnificación endoscópica. Usando esta técnica, el epitelio de Barrett se visualiza como una superficie ligeramente elevada, con un patrón villiforme (similar a la mucosa del intestino delgado) (26).

El azul de metileno es una tinción que se absorbe activamente en los tejidos, como el intestino delgado y el epitelio colónico. Tiene una sensibilidad del 94% para metaplasia intestinal. Se ha usado para ayudar al diagnóstico de cáncer gástrico temprano y para cambios de la mucosa del intestino delgado ligeramente sutiles (enfermedad celiaca) y de colon (adenomas grasos y carcinomas). Esta tinción involucra a un agente mucolítico seguido de un tinte fuerte, el cual debe lavarse posteriormente para remover el exceso. El agente mucolítico ayuda a eliminar el moco de la superficie, incrementando así, la captación del tinte en las células epiteliales. Canto y col. , demostraron que el azul de metileno tiñe la metaplasia intestinal en esófago de Barrett con una alta certeza y sin efectos secundarios (26).

El ácido acético es otra modalidad fácil, segura y económica que produce una desnaturalización de las proteínas citoplasmáticas intracelulares en forma reversible, pasajera y superficial. Guelrud y Herrera utilizaron ácido acético durante el seguimiento endoscópico luego de tratar a 21 pacientes con epitelio de Barrett sometidos a electrocoagulación multipolar, demostrando que esta tinción mejoró la identificación de islas remanentes de epitelio columnar en el 48% de los pacientes estudiados las cuales se observaron de color rojo, en tanto que el epitelio escamoso normal se mostraba de color blanco. Algunos pacientes (3%) tuvieron espasmo del tercio inferior del esófago que duró de 3 a 5 minutos y resolvió de manera espontánea. Ellos concluyeron que el ácido acético se puede utilizar como una tinción que identifica islas remanentes de epitelio de Barrett y que tiene ventajas sobre otras tinciones debido a que no tiene reacciones alérgicas potenciales y su uso es muy fácil y económico (1-7, 26).

Para una detección más precisa de metaplasia intestinal, las muestras de biopsia se pueden realizar utilizando una tinción de Azul Alciano a un pH de 2.5. El uso rutinario de la tinción de azul alciano puede ser de mucha ayuda para reconocer el epitelio de Barrett, especialmente de segmento corto, cuando las muestras son tomadas cerca de la unión gastroesofágica (1-7, 26).

Otra alternativa diagnóstica es la citología de balón, principalmente, por su menor costo comparado con la endoscopia. Usando este método antes de biopsia por endoscopia, Falk y col. , confirmaron la presencia de adenocarcinoma en pacientes con esófago de Barrett, presencia de displasia de bajo y alto grado, demostrando que la sensibilidad de este método para la displasia de alto grado o adenocarcinoma era de 80%, y para la displasia de bajo grado de 25% (1-7, 25-34, 36-38).

El valor de la citología por cepillado, al momento de realizar la endoscopia, para detectar metaplasia intestinal en el esófago distal también se ha valorado. Se debe obtener muestras para biopsia a ambos lados de la unión escamocolumnar para confirmar el diagnóstico (25-34, 36-38).

Otro método de ayuda diagnóstica ha sido la detección de biomarcadores específicos como el p53 y el p21, aunque su mayor uso es para la vigilancia y seguimiento por al gran riesgo de desarrollar adenocarcinoma (25-33, 36-38).

TRATAMIENTO

Para el tratamiento del esófago de Barrett es necesario tratar la enfermedad por reflujo gastroesofágico, ya que es ésta la origina todo el cuadro. Se han descrito varias modalidades de tratamiento que pueden ayudar a su erradicación. Dentro de ellos se describen el tratamiento médico, quirúrgico y terapia de ablación (41-47).

TERAPIA MEDICA CON SUPRESION DE ACIDO

Sólo la terapia médica raramente, si es que nunca, causa una consistente regresión del epitelio de Barrett como lo han demostrado múltiples estudios (41, 42).

El jugo gástrico ácido regurgitado generalmente es considerado como el principal agente dañino en enfermedad por reflujo. Sin embargo, el esófago de Barrett está asociado a exposición reflujo ácido y alcalino. De tal manera que, los paciente con esófago de Barrett tienen mayor exposición esofágica a la bilirrubina, más que los pacientes con esofagitis erosiva o aquellos que no tienen lesión. La bilirrubina actúa meramente como un marcador duodenal, aunque aún no está claro cual de los constituyentes del jugo duodenal es el más dañino. A pesar de la anormalidad fisiológica anormal, la terapia médica para la enfermedad por reflujo está dirigida a suprimir el componente ácido (41, 42, 46).

A principios de 1980, los antagonistas de los receptores H2 fueron los agentes más usados para el manejo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Muchos estudios durante este periodo evaluaron la efectividad de los bloqueadores H2 para inducir regresión del esófago de Barrett, sin embargo, ninguno de estos mismos estudios documentó una regresión del epitelio de Barrett con cimetidina ni con ranitidina a dosis que variaron de 300 a 1600 mg por día por un periodo de 2 a 180 meses (41-44).

A finales de 1980 se introdujeron los inhibidores de la bomba de protones, tal como el omeprazol, que demostraron ser más efectivos que los bloqueadores H2 para el manejo de esofagitis moderada o severa y para úlceras de Barrett resistentes. Estudios posteriores analizaron la efectividad de los inhibidores de la bomba de protones para la regresión del epitelio de Barrett (1-6, 41-46).

Hubo optimismo inicial luego de un reporte de un caso que demostró regresión completa de 16 cm de longitud de epitelio de Barrett luego de 18 meses de tratamiento con inhibidores de la bomba de protones. Sin embargo, estudios posteriores no mostraron resultados muy consistentes. Sólo dos investigaciones demostraron regresión parcial o completa, y muchos investigadores no demostraron ninguna regresión. Sharma y col trataron a 13 pacientes con altas dosis de lanzoprazol (60 mg por día) periodo medio de 5.7 años. Sólo 8 pacientes demostraron normalización del monitoreo ambulatorio del pH en 24 horas. Aunque hubo mejoría sintomática, resolución de esofagitis y un incremento en el número de islas escamosas, no hubo regresión en el largo del epitelio columnar a pesar de un adecuado control ácido (1-6, 41-47).

Aunque no hay estudios que evalúen específicamente el uso de agentes procinéticos para inducir regresión del epitelio de Barrett, hay dos estudios en los cuales la metoclopramida se usó junto con antagonistas de los receptores H₂, no se demostró regresión en ninguno de los dos estudios (46-48).

TRATAMIENTO QUIRURGICO

En adición al reflujo ácido, la presencia de jugo biliar y pancreático está implicada en la patogénesis del esófago de Barrett. Aunque la terapia médica es efectiva para suprimir el ácido, no se ha demostrado que la terapia quirúrgica (funduplicatura) tenga ventajas adicionales para limitar el reflujo pancreático y biliar hacia el esófago (41-48).

En dos estudios prospectivos, Attwood y col, y Ortiz y col, compararon la efectividad de la cirugía antireflujo (funduplicatura tipo Nissen sin vagotomía) con tratamiento médico, demostrando mejoría sintomática a largo plazo en pacientes con esófago de Barrett. En ambos grupos, los autores concluyeron que el tratamiento quirúrgico era superior que la terapia médica para el control de los síntomas. Ni el grupo de Attwood ni el de Ortiz, demostraron que el tratamiento médico o quirúrgico causaran regresión consistente del epitelio de Barrett. Sin embargo, el tratamiento médico fue con un antagonista H₂ (ranitidina 600 mg por día) y el estudio de pHmetría se realizó a algunos pacientes, por lo que la información acerca de la reducción del reflujo ácido no se demostró que hubiese sido la adecuada (41, 42, 48-50).

Otros dos estudios evaluaron el papel combinado de la terapia médica junto con la quirúrgica para inducir regresión del esófago de Barrett. La terapia quirúrgica consistió en la inserción de una prótesis antireflujo de Angelchik o funduplicatura de Nissen con hiatoplastia. En ambos estudios la terapia médica fue con omeprazol, pero no se realizó pHmetría asesorando una adecuada supresión de ácido. Ninguno de los dos estudios demostró una regresión completa del esófago de Barrett (48-50).

El éxito de la cirugía antireflujo puede ser objetivamente demostrada, no por la resolución de los síntomas reflujo, sino por la normalización de la presión en el esófago inferior determinado por manometría esofágica; normalización de los parámetros del reflujo de ácido, determinado por pHmetría de 24 horas y normalización del reflujo duodenogastro-esofágico (48-51).

TRATAMIENTO ABLATIVO

El objetivo de la ablación endoscópica es lograr una lesión con profundidad suficiente para eliminar la metaplasia intestinal en su totalidad y permitir el crecimiento del epitelio escamoso nuevo. Al parecer se requiere un medio sin ácido (42, 43, 61-56).

Varias modalidades de ablación han sido probadas, usualmente en combinación con terapia médica y quirúrgica. Estas incluyen coagulación con argón plasma, varias formas de láser (KTP, Nd: YAG), terapia fotodinámica (PDT), coagulación térmica (multipolar, bipolar, sonda de calor), y ablación ultrasónica que ha sido ensayada en modelos porcinos (42, 52-57).

COAGULACION CON ARGON PLASMA

La electrocoagulación con argón plasma es un método de No Contacto con una corriente de coagulación de alta frecuencia. Su ventaja radica en que la destrucción tisular es de profundidad limitada, lo cual minimiza el riesgo de perforación y formación de estenosis. El láser argón es un ejemplo de gas láser ionizado. El medio láser es ionizado por el gas argón localizado en un tubo sellado a cada extremo por ventanas de cristal. Una corriente alta, encerrada por un campo magnético y esparcido entre electrodos colocados a cada extremo del tubo, ioniza el gas y excita los iones a un estado de alta energía. La transición entre el estado de alta energía y el nivel de baja energía del sistema atómico libera fotones en la región azul verde del espectro. La salida de este láser es de un rayo de luz hecho de un número de líneas espectrales o de longitud de ondas situado entre 347 y 527 nm. El 80% de este poder está dividido igualmente entre dos bandas espectrales, una a 488 nm y la otra a 514.5 nm, en la porción azul verde del espectro visible (58-66).

El primer reporte usando fotocoagulación con láser argón vía endoscopio flexible fue hecho en Munich por Nath y colaboradores en 1973 (42).

La ablación con argón plasma ha sido estudiada en combinación con terapia de supresión ácida con omeprazol. Berenson y col trataron a 10 pacientes con omeprazol 40 mg por día durante 2 semanas antes de ablación láser de diferentes áreas de mucosa de Barrett inicialmente de una simple localización. Ellos no realizaron ablación de otras localizaciones hasta que aquellas previamente tratadas habían mostrado evidencia de reepitelización escamosa completa. La reepitelización escamosa satisfactoria fue examinada por medio de correlación de videos y biopsias dirigidas. Treinta y ocho segmentos de 40 tratados con láser mostraron reepitelización completa o parcial con tejido escamoso (58-66).

Los estudios analizados demostraron la necesidad de múltiples sesiones con láser argón para ablación de la metaplasia de Barrett. Aunque la terapia con argón plasma tiene ventajas por la profundidad limitada de la lesión mucosa, la estenosis, ulceración esofágica profunda con hemorragia masiva, perforación y aún muerte han sido reportadas en la literatura. Una inadecuada profundidad de ablación ha causado persistencia residual del esófago de Barrett debajo de una capa epitelial neoescomosa en 22% a 29% de los pacientes (58-66).

LASER KTP

Los láser potasio-titanyl-fosfato (KTP) son de doble frecuencia con relación al neodymium: yttrium-aluminio-garnet (Nd: YAG) con un cristal de KTP colocados en el láser para reducir su longitud de onda de 1064 nm a 532 nm. Ha mostrado que produce temperaturas en la superficie de la mucosa esofágica a más de 65° C y con temperaturas en la serosa de sólo 21° C. Existen pocas publicaciones con láser KTP para el manejo de esófago de Barrett. Barham y col usaron terapia con láser KTP para tratar a 16 pacientes con esófago de Barrett y sin displasia. Aunque la reepitelización escamosa ocurrió en todos los pacientes tratados, el examen histológico reveló glándulas columnares debajo de áreas de regeneración escamosa en muchos pacientes. Estos hallazgos también fueron reportados por Gossner y col en un 20% de los pacientes que trató con láser KTP. La persistencia de elementos glandulares pueden ser causados por una inadecuada profundidad del daño térmico. Aunque los efectos secundarios son leves, se requieren varias sesiones para una reversión del epitelio de Barrett (67-75).

LASER Nd: YAG

Existen pocos reportes de terapia con láser Nd: YAG en combinación dosis altas de omeprazol. Brandt y Kauvar reportaron reversión pasajera de 1.5 cm de lengüeta de epitelio de Barrett en un reporte de un caso. Aunque la completa reversión se encontró endoscópica e histológicamente a las 8 semanas, la recurrencia del epitelio de Barrett ocurrió a las 14 semanas. Sin embargo, el tratamiento láser repetido con un control ácido más agresivo (omeprazol 40 mg por día) resultó en una reversión más sostenida (71-77).

Al contrario, Luman y col reportaron ineficacia en la reversión con terapia láser Nd: YAG combinada con dosis altas de omeprazol, aunque este estudio incluye un número pequeño de pacientes (n= 8), sólo 4 pacientes fueron sometidos a la terapia láser (71-77).

La técnica actual usada en ablación puede ser poco optima. Berenson y col reportaron que la probabilidad de obtener reepitelización después de ablación depende del número de bordes escamosos adyacentes al epitelio columnar. Ellos postulan que la reepitelización escamosa ocurre cuando las células se dispersan del epitelio escamoso contiguo (71-73).

Esta hipótesis está basada en su observación que las lengüetas con tres bordes escamosos tienen mayor probabilidad (93%) de desarrollar epitelio escamoso después de ablación, mientras que los parches sin bordes escamosos no responden. Otra desventaja es la necesidad de supresión ácida agresiva de por vida debido a que un inadecuado control puede causar una recurrencia rápida del epitelio de Barrett (70-75).

TERAPIA FOTODINAMICA

La terapia fotodinámica (PDT) involucra el uso de un agente fotosensibilizador que se acumula en el tejido e induce necrosis local por medio de producción oxígeno después de exposición a la luz a una longitud de onda específica. La protoporfirina es un fotosensibilizador que tiene mayor tiempo de retención en el tejido neoplásico (y su estroma intersticial) que en el tejido normal con una relación aproximada de 2:1. Esto lleva a una destrucción preferencial de más tejido maligno que benigno. Al contrario, el tiempo

de retención del ácido 5-aminolevulínico (ALA) no difiere en el tejido canceroso que no canceroso, pero el ALA tiene una selectividad para la mucosa sobre las capas profundas de la submucosa. Así que la terapia fotodinámica con ALA resulta en una destrucción del epitelio superficial con escasez al tejido oculto o subyacente, haciéndolo un candidato ideal para la inducción de reversión del esófago de Barrett. La profundidad limitada de la lesión con ALA puede permitir pocas complicaciones, tal como estenosis. Debido a que la PDT no requiere dirigirse a áreas blanco limitadas, grandes áreas pueden ser tratadas en una simple sesión (75-79).

Laukka y col trataron a 5 pacientes con PDT y omeprazol 20 mg por día y demostraron una marcada reversión del epitelio de Barrett en 2 pacientes y reversión mínima en los otros. Barr y col trataron a 5 pacientes con displasia de alto grado con PDT usando luz láser a 630 nm junto con supresión ácida (omeprazol 40 mg por día). Todos los pacientes tuvieron regeneración, pero en 2 de ellos el epitelio de Barrett se encontraba por debajo del epitelio escamoso. Esto sugiere que la PDT destruye el epitelio de Barrett superficial, pero que las células pluripotenciales colocadas profundamente pueden ser preservadas (42, 75-78).

La PDT requiere la menor cantidad de sesiones comparadas con las otras modalidades de ablación. Los efectos secundarios incluyen dolor torácico, disfagia, odinofagia, estenosis y derrame pleural, los cuales ocurren cuando se usan los fotosensibilizadores de primera generación. Debido a que estos fotosensibilizadores externos inducen fotosensibilización clínicamente relevante de la piel, los efectos tóxicos en las áreas expuestas a la luz no pueden ser evitados en las primeras semanas después del tratamiento y los pacientes necesitan no exponerse a la luz solar por lo menos durante un mes. Sin embargo, el uso del ALA parece causar menos efectos secundarios debido a su especificidad mucosa y una duración más corta de la fotosensibilización (79).

COAGULACION TERMICA

Aunque es el método terapéutico más económico y la profundidad de la lesión no es excesiva, la electrocoagulación multipolar (MPEC) está asociada con serios efectos colaterales como: odinofagia, disfagia, dolor torácico y hemorragia gastrointestinal. Los pacientes también requieren más sesiones (promedio 9.5 por paciente) que con los otros métodos (42, 80, 81).

SONDA DE CALOR

Michopoulos y col usaron sonda de calor para tratar a 13 pacientes con esófago de Barrett a quienes se les dio omeprazol 40 mg por día. Diez pacientes fueron tratados exitosamente, pero la metaplasia intestinal se encontró debajo del epitelio escamoso en 3 pacientes. La displasia de bajo grado desarrolló en 1 paciente durante el seguimiento del estudio. Aunque no hubo complicaciones serias, tales como perforación o hemorragia, un paciente desarrolló ulceración (42, 80, 81).

ASPIRACION QUIRURGICA CON CAVITRON ULTRASONICO

Bremner y col usaron aspirador quirúrgico con cavitron ultrasónico (CUSA) para disección ultrasónica de la superficie mucosa en modelos porcinos. El epitelio superficial fue

denudado, y las capas profundas permanecieron intactas. Los resultados mostraron ablación completa del epitelio escamoso en una simple sesión. Estudios posteriores serán necesarios para determinar la eficacia y seguridad de esta técnica para tratar a los humanos. Aunque esta técnica para ser prometedora en ablación, su efectividad como terapia para el esófago de Barrett aún es desconocida (42).

VIGILANCIA ENDOSCOPICA

La vigilancia endoscópica en pacientes con Barrett está recomendada para detectar displasia y cáncer temprano, sobre todo en aquellos con riesgo alto para desarrollar cáncer. Streitz y colaboradores reportaron que pacientes con esófago de Barrett y adenocarcinoma dentro de un programa de vigilancia tenían una tasa de sobrevida a 5 años de 62% comparados con una tasa de sobrevida de 20% en aquellos que no estaban dentro de un programa de vigilancia endoscópica. Debido a que la sobrevida de cáncer esofágico es dependiente del estadio, estos estudios sugieren que la tasa de sobrevida puede ser aumentada con vigilancia endoscópica (81-83).

El riesgo de cáncer parece estar limitado a pacientes con epitelio columnar especializado. Este hallazgo parece ser explicado por el incremento en la tasa de proliferación celular de este epitelio comparado con el epitelio cardíaco o fúndico. Existe fuerte evidencia demostrando que la secuencia displasia-carcinoma en esófago de Barrett progresa de epitelio columnar especializado a displasia de bajo grado, displasia de alto grado y carcinoma invasivo. Algunos investigadores, como Hameeteman y colaboradores, han encontrado que el tiempo en que se ve displasia de bajo grado y desarrolla a displasia de alto grado y luego a adenocarcinoma varía de 1.5 años a 4 años (84, 85).

Un problema de la vigilancia endoscópica es el costo. Provenzale y colaboradores demostraron que la vigilancia anual era una estrategia preferida solo en base a la expectativa de vida; que la vigilancia cada 2-3 años era preferida solo para la calidad y tiempo de vida, y que la vigilancia cada 5 años era una estrategia más costo-efectiva. Se recomienda la vigilancia cada 2-3 años para pacientes sin displasia; cada 6 meses a 1 año cuando hay presencia de displasia de bajo grado; y cada 3 meses en pacientes con displasia de alto grado cuando no se ha realizado esofagectomía. La técnica recomendada en esta vigilancia es la toma de biopsias en forma sistémica en los 4 cuadrantes con intervalos cada 2 cm en la región involucrada (81-90).

En resumen, la evidencia circunstancial sugiere que la vigilancia del esófago de Barrett es costo-efectiva y mejora la tasa de sobrevida para adenocarcinoma esofágico (81-90).

Anteriormente se consideraba que los candidatos a vigilancia endoscópica eran los pacientes "sanos" con esófago de Barrett que presentaban displasia de alto grado o adenocarcinoma, excluyendo a los pacientes ancianos o con enfermedades comórbidas. Sin embargo, con las nuevas técnicas de ablación bajo investigación, hay más pacientes elegibles para vigilancia endoscópica. En quienes se recomienda, además, realizar determinaciones de marcadores biológicos, citometría de flujo o técnicas fluorescentes (82-84).

JUSTIFICACION

La predisposición que el Esófago de Barrett tiene para desarrollar Adenocarcinoma Esofágico, ha aumentado en los últimos años hasta un 40%, principalmente cuando hay cambios metaplásicos y displásicos de alto grado.

Es por ello, que la conducta terapéutica actual se enfoca en dichos cambios, con la intención de revertir la metaplasia y/o displasia a un epitelio escamoso normal del esófago.

Con el advenimiento de nuevos abordajes endoscópicos, como la ablación con electrocoagulación ARGON - PLASMA, pretendemos demostrar que se puede realizar una regresión completa del epitelio de Barrett, siendo esta terapéutica segura y eficaz.

OBJETIVOS

1. Regresión del epitelio de Barrett a epitelio escamoso.
2. Demostrar la eficacia y seguridad de la terapia de ablación con Argón - Plasma, para el tratamiento del Esófago de Barrett a largo plazo.
3. Eliminar el riesgo futuro de adenocarcinoma esofágico al realizar ablación del epitelio de Barrett.
4. Establecer una adecuada vigilancia endoscópica para el monitoreo del epitelio a posibles cambios metaplásicos y/o displásicos.

METODOLOGIA Y PACIENTES

Se realizó un protocolo de investigación de ablación del esófago de Barrett con Electrocoagulación con Argón Plasma, aprobado por las autoridades del Hospital y consentimiento previo de los pacientes. Ingresaron al estudio 15 pacientes con diagnóstico endoscópico de Esófago de Barrett; confirmando, por histología, la presencia de metaplasia intestinal en las biopsias tomadas al momento del diagnóstico. Luego se iniciaron las sesiones de ablación con Electrocoagulación con Argón Plasma cada mes hasta la desaparición macroscópica del epitelio de Barrett. Se realizaron tinciones con ácido acético durante la ablación y se tomaron múltiples biopsias con pinza jumbo al final del tratamiento para verificar la utilidad del mismo.

Todos los pacientes recibieron tratamiento con omeprazol a dosis de 40 mg al día y cisaprida a dosis de 30 mg al día durante el tratamiento. A aquellos pacientes con persistencia de reflujo se les recomendó someterse a tratamiento quirúrgico (Funduplicatura tipo Nissen) como tratamiento adyuvante.

Se utilizó un equipo de Electrocoagulación con Argón Plasma marca ERBE, con una potencia de 60 watts y un flujo de gas de 2 litros por minuto por una sonda de 2.3 mm; y con un equipo de videoendoscopia terapéutico de doble canal, marca Olympus (GIF 2T100). La técnica usada para la ablación fue la siguiente: administración de una corriente de alta frecuencia de "No Contacto" con la mucosa, a una distancia de aproximadamente 1 cm y dirigiendo el gas Argón sobre la lesión esofágica.

Se evaluaron las complicaciones como dolor torácico, disfagia, odinofagia, perforación, estenosis y alteraciones cardiopulmonares durante el tratamiento. Todas las biopsias fueron examinadas por un mismo patólogo. A todos los pacientes del estudio se les incorporó en un programa de vigilancia endoscópica por un tiempo máximo de 18 meses con toma de biopsias en los casos que se consideró necesario.

RESULTADOS

El protocolo de ablación se inició en octubre de 1997 y continúa hasta el momento. Se incluyeron 15 pacientes, 11 hombres y 4 mujeres (gráfica No.1). Las edades variaron de 31 años a 71 años con una media de 43 años.

La longitud del esófago de Barrett varió de 2.5 cm a 12 cm. En 3 pacientes (20%) la longitud fue de 2.5 cm; en 7 pacientes (46.66%) la longitud era de 3 a 5 cm; 4 pacientes tenían una longitud de 6 a 8 cm (26.66%), y 1 paciente tenía una longitud de 12 cm (gráfica No. 2). Al iniciar el tratamiento a todos los pacientes se les había confirmado el diagnóstico por histología; sólo 2 pacientes (13.33%) tenían evidencia de displasia de bajo grado (gráfica No. 3).

Todos los pacientes terminaron el estudio y fueron sometidos a vigilancia endoscópica e histológica post-ablación a los 3 meses, 8 meses y 12 meses. Después del tratamiento, 13 pacientes (86.66%) mostraron restauración completa del epitelio esofágico normal confirmados por histología (gráfica No. 4). En los dos pacientes que inicialmente se les había detectado displasia de bajo grado, ésta desapareció y se encontró metaplasia intestinal por debajo del epitelio escamoso aparentemente normal a la vista endoscópica. Uno de estos pacientes (mujer) desarrolló poliposis gástrica secundaria al tratamiento con omeprazol, el cual se suspendió e inició tratamiento ácidosupresor con ranitidina a dosis de 300 mg dos veces al día. Ella terminó 4 sesiones de ablación, y en el seguimiento endoscópico no ha desarrollado displasia. En el otro paciente (hombre), el tratamiento supresor de ácido con omeprazol no fue efectivo, recibiendo 4 sesiones de ablación. Este mismo paciente desarrolló posteriormente displasia de alto grado, detectado en el seguimiento endoscópico a los 12 meses post-ablación, por lo que fue sometido a esofagectomía, falleciendo posteriormente por complicaciones quirúrgicas (gráfica No. 5).

El máximo seguimiento fue de 18 meses con toma de biopsias en los 4 cuadrantes en el primer paciente que ingresó al estudio; en el resto el seguimiento fue de 12 meses, sin evidencia endoscópica de Barrett en sus múltiples controles. Doce pacientes del total (80%) tenían presencia de hernia hiatal (gráfica No. 6), la que varió de 2.5 cm a 5 cm de longitud. Solo 4 pacientes (26.66%) de ellos habían sido sometidos a funduplicatura previamente al tratamiento de ablación (uno de ellos con reintervención quirúrgica). En otro paciente la funduplicatura estaba abierta. A todos estos pacientes con hernia hiatal se les recomendó someterse a funduplicatura post-ablación, pero sólo 4 pacientes aceptaron el procedimiento quirúrgico.

No se reportaron complicaciones serias durante la terapia de ablación: 2 pacientes (13.33%) reportaron ligero dolor torácico en las primeras 24 horas y 3 pacientes (20%) presentaron pirosis en las primeras 6 horas después de la terapia (gráfica No. 7). El procedimiento en general fue bien tolerado, seguro y se realizó siempre en forma ambulatoria. El número de sesiones de argón plasma fue de 2 a 8, con un promedio de 4 sesiones por paciente realizadas a intervalos de 4 semanas.

DISCUSION

La terapia de ablación del Esófago de Barrett se ha intentado desde hace varios años (1991), con resultados variables en la literatura. Sin embargo, la gran mayoría de ellos con resultados promisorios. La técnica de Electrocoagulación con Argón Plasma (APC) tiene algunas ventajas sobre las otras técnicas, como el relativo bajo costo del equipo, su facilidad de uso y su ventaja de ser una técnica de "No Contacto", lo cual disminuye la incidencia de complicaciones severas como la perforación o estenosis.

Desde septiembre de 1997, iniciamos nuestra experiencia en el Hospital Español de México, con un protocolo de investigación, en donde se han incluido un total de 15 pacientes con un éxito en 13 (86.66%) y quienes han sido seguidos endoscópica e histológicamente al menos por un año; demostrando una clara utilidad de esta técnica para la ablación del esófago de Barrett. Sin embargo, es conveniente recordar que un porcentaje importante, según algunos reportes de la literatura, la metaplasia intestinal persiste por debajo del epitelio escamoso aparentemente normal hasta en un 30 %. En nuestro estudio fue de 13.33% que coincide con otros estudios en donde el porcentaje de metaplasia intestinal por debajo del epitelio normal es similar. Nosotros consideramos que esto podría deberse a una inadecuada supresión de ácido durante la terapia de ablación y creemos que es fundamental para el éxito de esta modalidad de tratamiento. Quizá, sea conveniente realizar pHmetría a estos pacientes antes y durante la ablación, para poder ajustar la dosis de los inhibidores de la bomba de protones cuando sea requerido.

En relación a la conducta a seguir, existe controversia. Creemos que es indispensable continuar con la terapia de supresión de ácido para evitar en un futuro la recidiva del esófago de Barrett.

En 4 pacientes de nuestra serie, que fueron sometidos a funduplicatura laparoscópica al término de la terapia de ablación, consideramos que éste puede ser un camino a seguir. Sin embargo, esto aún no se ha aceptado en forma general y necesitamos mayor experiencia y seguimiento de estos pacientes para poder considerar cuál es la conducta más apropiada después de la ablación completa de la metaplasia intestinal.

En cuanto al seguimiento de estos pacientes, posterior a la terapia de ablación del epitelio de Barrett, no existe un consenso mundial; sin embargo, consideramos que por el momento tienen que ser vigilados endoscópica e histológicamente, por lo menos una vez al año.

Por último, aunque parece ser que esta técnica podría ofrecer resultados satisfactorios a largo plazo, es conveniente que se realice dentro de un protocolo de investigación con seguimiento a largo plazo para poder dar conclusiones y lineamientos certeros para la terapia de ablación del esófago de Barrett en un futuro.

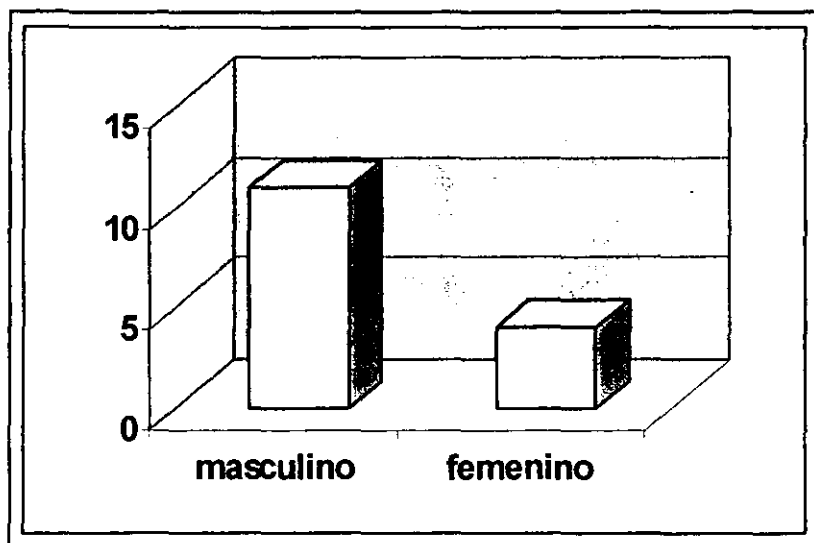
GRAFICAS

ELECTROCOAGULACION CON ARGON PLASMA PARA LA TERAPIA DE PACIENTES CON ESOFAGO DE BARRETT

experiencia terapéutica en el Hospital Español de México
agosto 1997 a julio del 2000

DISTRIBUCION POR SEXO

GRAFICA No. 1



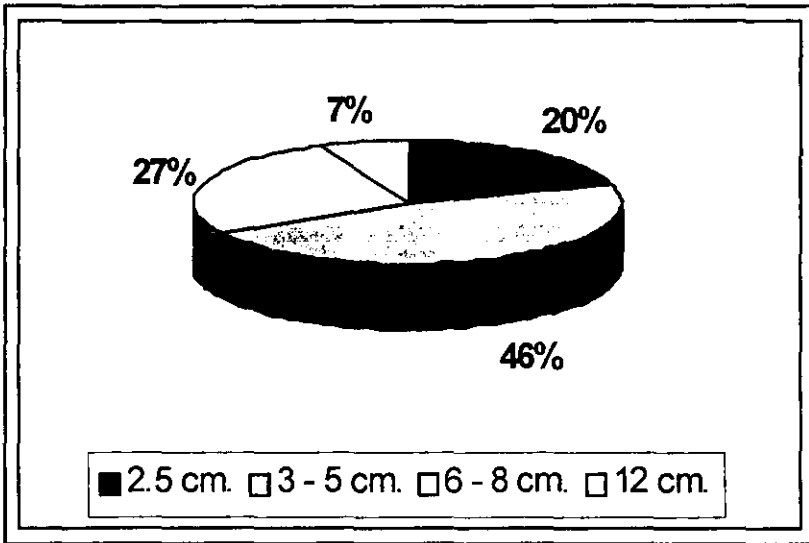
FUENTE: boleta de recolección de datos.

ELECTROCOAGULACION CON ARGON PLASMA PARA LA TERAPIA DE PACIENTES CON ESOFAGO DE BARRETT

experiencia terapéutica en el Hospital Español de México
agosto 1997 a julio del 2000

LONGITUD DEL ESOFAGO DE BARRETT AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO

GRAFICA No. 2



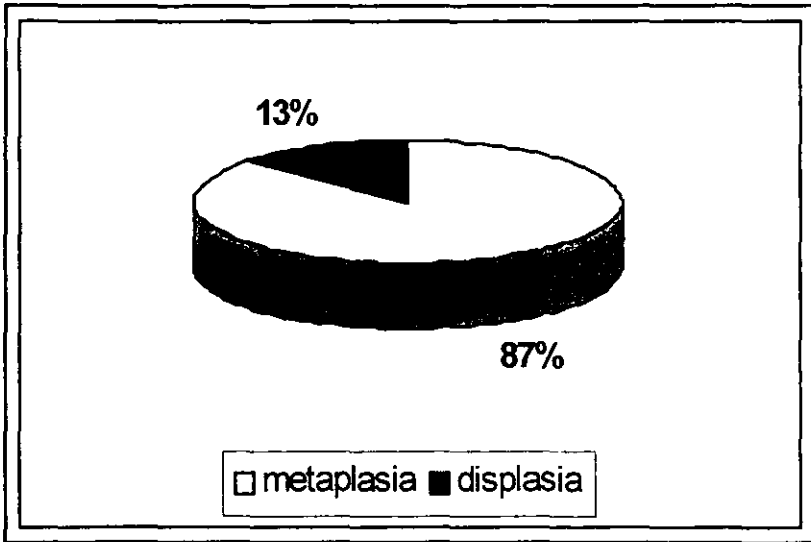
FUENTE: boleta de recolección de datos.

ELECTROCOAGULACION CON ARGON PLASMA PARA LA TERAPIA DE PACIENTES CON ESOFAGO DE BARRETT

experiencia terapéutica en el Hospital Español de México
agosto 1997 a julio del 2000

CARACTERISTICA HISTOLOGICA AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO

GRAFICA No. 3



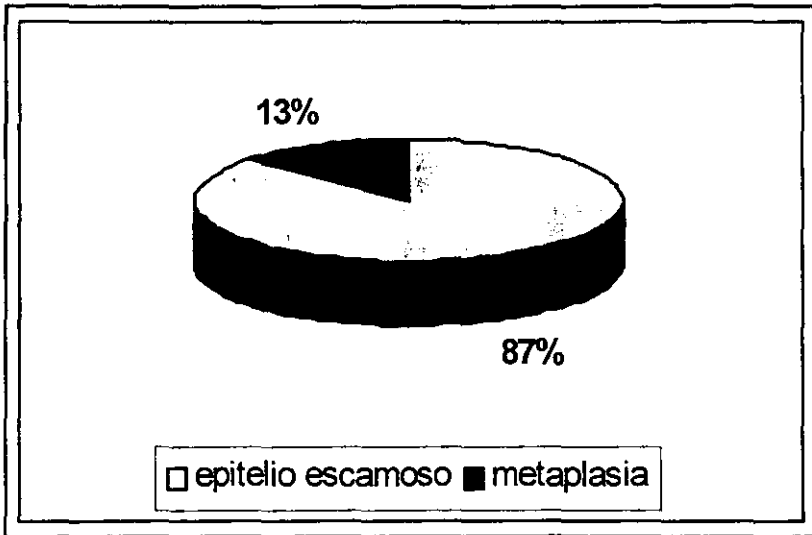
FUENTE: boleta de recolección de datos.

ELECTROCOAGULACION CON ARGON PLASMA PARA LA TERAPIA DE PACIENTES CON ESOFAGO DE BARRETT

experiencia terapéutica en el Hospital Español de México
agosto 1997 a julio del 2000

CARACTERISTICA HISTOLOGICA AL FINALIZAR
EL TRATAMIENTO ABLATIVO

GRAFICA No. 4



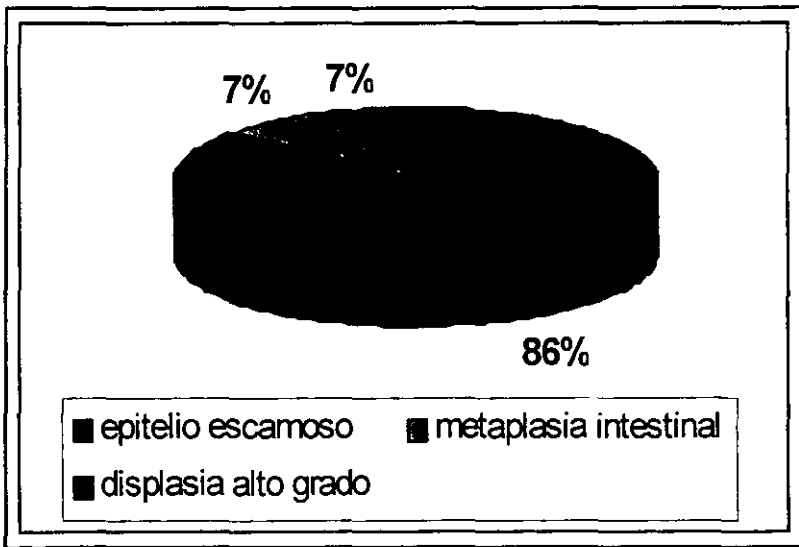
INTERPRETACION: Se demuestra la eficacia terapéutica en 13 pacientes luego de concluir el tratamiento de ablación con un porcentaje representativo.

ELECTROCOAGULACION CON ARGON PLASMA PARA LA TERAPIA DE PACIENTES CON ESOFAGO DE BARRETT

experiencia terapéutica en el Hospital Español de México
agosto 1997 a julio del 2000

CARACTERISTICA HISTOLOGICA DURANTE LA VIGILANCIA ENDOSCOPICA

GRAFICA No. 5



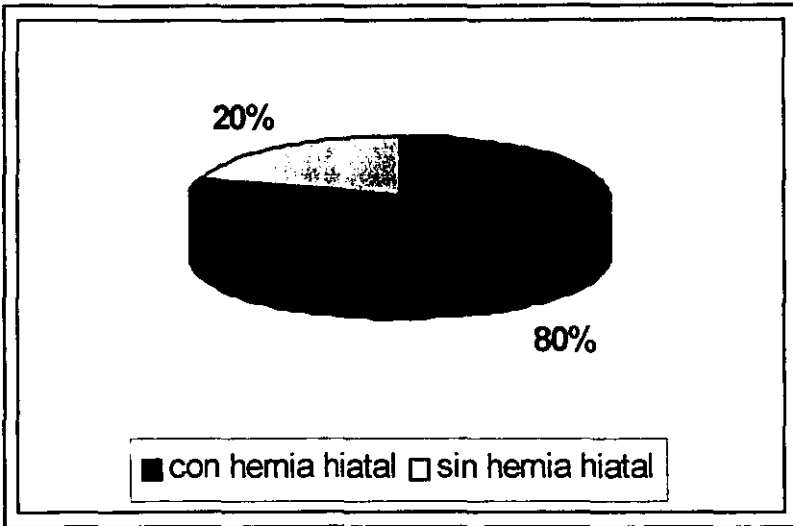
INTERPRETACION: Se demuestra que el tejido regenerado después de la ablación se mantuvo intacto en 13 pacientes durante el seguimiento máximo de 18 meses.

**ELECTROCOAGULACION CON ARGON PLASMA
PARA LA TERAPIA DE PACIENTES CON
ESOFAGO DE BARRETT**

experiencia terapéutica en el Hospital Español de México
agosto 1997 a julio del 2000

**PRESENCIA DE HERNIA HIATAL AL MOMENTO
DEL DIAGNOSTICO ENDOSCOPICO**

GRAFICA No. 6



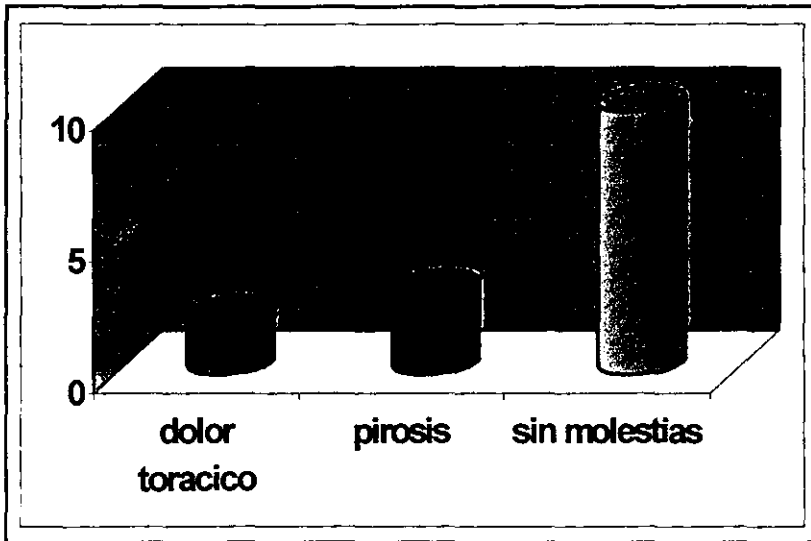
FUENTE: Boleta de recolección de datos.

ELECTROCOAGULACION CON ARGON PLASMA PARA LA TERAPIA DE PACIENTES CON ESOFAGO DE BARRETT

experiencia terapéutica en el Hospital Español de México
agosto 1997 a julio del 2000

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LA ABLACION CON ARGON PLASMA

GRAFICA No. 7



FUENTE: boleta de recolección de datos.

ANEXOS

PROTOCOLO DE INVESTIGACION DE ELECTROCOAGULACION CON ARGON PLASMA PARA LA TERAPIA DE PACIENTES CON ESOFAGO DE BARRETT (APC)

NOMBRE:

EDAD:

SEXO:

TELEFONO:

FECHA DE DIAGNOSITICO:

ESTUDIO HISTOPATOLOGICO:

TRATAMIENTO MEDICO:

A) ESPECIFICAR MEDICAMENTOS:

B) DURACION DE TRATAMIENTO:

TRATAMIENTO QUIRURGICO:

A) CIRUGIA REALIZADA

B) FECHA DE CIRUGIA

FORMA ENDOSCOPICA DEL ESOFAGO DE BARRETT:

A) EN ISLOTES:

B) EN LENGÜETAS:

C) CIRCUNFERENCIAL:

LONGITUD ENDOSCOPICA DEL ESOFAGO DE BARRETT:

A) EN CENTIMETROS:

B) EN TERCIOS:

NUMERO DE SESIONES DE APC: 1 2 3 4 5 6 7 8

TINCION CON ACIDO ACETICO POST-ABLACION:

BIOPSIAS POST-ABLACION

SEGUIMIENTO ENDOSCOPICO E HISTOLOGICO POST-ABLACION:

A) 3 MESES

B) 8 MESES

C) 12 MESES

EFFECTOS SECUNDARIOS POST-ABLACION:

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO ENDOSCOPICO CON APC:

BIBLIOGRAFIA

1. Van Eyken P. Definition of Barrett's oesophagus. *Acta Gastro-enterologica Belgica*. Vol LXIII January- March 2000.
2. Morales T G. and Sampliner RE. Barrett's esophagus. *Current Opinion in Gastroenterology* 1977; 13:343-348.
3. Sharma, Prateek and Sampliner, Richard E. Barrett's esophagus. *Current Opinion in Gastroenterology* 2000; 16:374-379.
4. Farhad Navab. Barrett's Esophagus: Clinical Implications. *Am. J. Gastroenterol.* 2000, 95, vol 2, No. 1.
5. De Mas Chr. R. Krämer M. Seifert E. Rippin G. Vieth E. and Stolte M. Short Barrett: Prevalence and Risk Factors. *Scand J. Gastroenrol.* 1999; 11:1065-1070.
6. Castell Donald O. and Katzka David A. Barrett's esophagus: continuing questions and controversy. *Gastrointest. Endosc.* 1999; 49:S5-S8.
7. Nandurkar S and Talley NJ. Barrett's Esophagus: The Long and the Short of it. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94: 30-40.
8. Nandurkar S, Talley NJ, Martin CJ, Ng THK and Adams S. Short segment Barrett's esophagus: prevalence, diagnosis and associations. *Gut* 1977; 40:710-715.
9. Van den Boogert J, van Hillegersberg R, de Bruin RWF, and Tilanus HW. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33:449-453.
10. Sharma P, Sampliner RE. Barrett's esophagus. *Curr Opin Gastroenterol* 1998; 14: 345-349.
11. Navaratnam RM, Winslet MC. Barrett's Oesophagus. *Postgrad Med J.* 1998; 74:653-657.
12. Rai AM and Orlando RC. Gastroesophageal reflux disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2000; 16:351-359.
13. Orlando RC: Reflux esophagitis. In textbook of Gastroenterology, edn 3. Edited by Yamada T, Alpers DH, Laine L, Owyang C, and Powell DW. Philadelphia: Lippincott Wilkins and Wilkins, 1999:1235-1262.
14. Stal P, Linderg G, Ost A, Iwarzon M and Seensalu R. Gastroesophageal Reflux in Healthy subjects. Significance of endoscopic findings, histology, age and sex. *Scan J Gastroenterol* 1999,2:121-128.
15. Mujica VR and Rao Satish SC. Recognizing atypical manifestations of GERD. Asthma, chest pain, and otolaryngologyc disorders may be due to reflux. *Postgrad Med J* 1999; 105(1): 53-67.
16. Faubion WA, Jr., and Zein NN. Gastroesophageal reflux in infants and children. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 166-173.
17. Pace F, Bianchi Porro G. Gastro-oesophageal reflux and Helicobacter Pylori. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30(supl 3):S289-293.
18. Henihan RDJ, StuartRC, Nolan N, Gorey TF, Hennessy TPJ and O'Morain CA. Barrett's Esophagus and the presence of Helicobacter pylori. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(4):542-546.
19. Cameron Alan J. Barrett's Esophagus: Prevalence and Size of Hiatal Hernia. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(8):2054-2059.
20. Haggitt Rodger C. Pathology of Barrett's Esophagus. *J of Gastrointest Surg.* 2000; 4(2):117-118.
21. Low DE, Levine DS, Dail DH and Kozarek RA. Histological and Anatomic Changes in Barrett's Esophagus after antireflux surgery. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94(1):80-85.

22. Geboes K. Barrett's Esophagus: The Metaplasia - Dysplasia - Carcinoma sequence: Morphological aspects. *Acta Gastroenterologica Belgica*, 2000; Vol LXIII. January-March: 13-18.
23. Ransford RAJ and Jankowski JAZ. Genetic versus environmental interactions in the oesophagitis-metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence (MCS) of Barrett's Oesophagus. *Acta Gastroenterologica Belgica*, 2000; Vol LXIII January-March:18-21.
24. Jon Spechler S. The Role of Gastric Carditis in Metaplasia and Neoplasia at the Gastroesophageal Junction. *Gastroenterol* 1999; 117:218-228.
25. Carlsson R, Fändriks L, Jönsson L, Lundell L and Orlando RC. Is the Esophageal Squamous Epithelial Barrier Function Impaired in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease? *Scand J Gastroenterol* 1999; 5:454-458.
26. Dent J. Approaches to Oesophageal Columnar Metaplasia (Barrett's Oesophagus). *Scand J Gastroenterol* 1989; 24(suppl 168): 60-66.
27. Canto Marcia Irene. Vital staining and Barrett's Esophagus. *Gastrointest Endosc* 1999; 49(3): S12-S16.
28. Alikhan M, Rex D, Khan A, Rahmani E, Cummings O and Ulbright TM. Variable pathologic interpretation of columnar lined esophagus by general pathologists in community practice. *Gastrointest Endosc* 1999; 50(1):23-26.
29. Kubba AK, Poole NA and Watson A. Role of p53 Assessment in Management of Barrett's Esophagus. *Digest Dis Scien* 1999; 44(4):659-667.
30. De Backer AI, De Schepper AM and Pelckmans P. The value of medical imaging in uncomplicated and complicated Barrett's esophagus. *Acta Gastroenterologica Belgica* 2000; Vol LXIII January-March:22-28.
31. Reid BJ, Levine DS, Longton G, Blount PL and Rabinovitch PS. Predictors of Progression to cancer in Barrett's Esophagus: Baseline Histology and Flow Cytometry identify Low- and High-Risk Patient subsets. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(7): 1669-1676.
32. Weston AP, Badr AS and Hassanein RS. Prospective Multivariate Analysis of Clinical, Endoscopic and Histological Factors predictive of the Development of Barrett's Multifocal High-Grade Dysplasia or Adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(12):3413-3419.
33. Lam KY, Law S, Tin L, Tung PHM, and Wong J. The Clinicopathological Significance of p21 and p53 Expression in Esophageal Squamous Cell Carcinoma: An Analysis of 153 patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(8):2060-2068.
34. Katz D, Rothstein R, Schned A, Dunn J, Seaver K, and Antonioli D. The Development of Dysplasia and Adenocarcinoma during Endoscopic Surveillance of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(4): 536-541.
35. Wetscher GJ, Schwelberger H, Unger A, Offner FA, Profanter C, Glaser K, Klingler A, Gadenstaetter M, Klinger P. Reflux-induced apoptosis of the esophageal mucosa is inhibited in Barrett's epithelium. *Am J Surg* 1998; 176(6): 569-573.
36. Weinstein Wilfred M. Predicting who will develop cancer: role of biopsy, flow cytometry, cell and genetic markers. *Gastrointest Endosc* 1999; 49(3):S9-S11.
37. Trotter JF and Brazer SR. Rapid Progression to High-Grade Dysplasia in Barrett's Esophagus after liver transplantation. *Liver Transplantation and Surg* 1999; 5(4):332-333.
38. Palanca-Wessels MC, Barrett MT, Galipeau PC, Rohrer KL, Reid BJ, and Rabinovitch PS. Genetic Analysis of long-term Barrett's Esophagus Epithelial Cultures exhibiting Cytogenetic and Ploidy Abnormalities. *Gastroenterol* 1998; 114:295-304.
39. Lightdale Charles J. Esophageal Cancer. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(1):20-28.
40. Law S, and Wong J. Esophageal Cancer. *Curr Opin Gastroenterol* 2000; 16:386-391.

41. Cameron Alan J. Management of Barrett's Esophagus. *Mayo Clin Proc* 1998; 73:457-461.
42. Haag S, Nandurkar S, and Talley NJ. Regression of Barrett's Esophagus: the role of acid suppression, surgery, and ablative methods. *Gastrointest Endosc* 1999; 50(2).
43. Spechler Stuart Jon. Medical Treatment of Barrett's Esophagus. *J Gastrointest Surg* 2000; 4(2):119-121.
44. The SSAT, AGA, ASGE Consensus Panel. Management of Barrett's Esophagus. *J Gastrointest Surg* 2000; 4(2):115-117.
45. Gross GP, Canto MI, Hixson J, and Powe NR. Management of Barrett's Esophagus: A National Study of Practice Patterns and their Cost Implications. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(12):3440-3447.
46. DeVault KR, Castell DO, and The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updated Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(6):1434-1442.
47. Genta Roberth. Treatment versus Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(11):1959-1961.
48. DeMeesters Tom R. Antireflux Surgery in the Management of Barrett's Esophagus. *J Gastroenterol Surg* 2000; 4(2): 124-128.
49. Luketich JD, Nguyen NT, Schauer PR. Laparoscopic transhiatal esophagectomy for Barrett's Esophagus with high grade dysplasia. *J Soc Laparoendosc Surg* 1998; 2(1): 75-77.
50. Luostarinen ME, Mattila JJ, Auvinen LO, Matikainen MJ, Isolauri JO. Histological improvement of oesophagitis after Nissen fundoplication. *Ann Med* 1998; 30(6): 547-552.
51. Bolton JS, Fuhrman GM, Richardson Ws. Esophageal Resection for Cancer. *Surg Clin North Am* 1998; 78(5): 773-794.
52. Van den Boogert J, van Hillegersberg R, Siersema PD, de Bruin RWF, and Tilanus HW. Endoscopic Ablation Therapy for Barrett's Esophagus with High-Grade Dysplasia: A Review. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(5):1153-1160.
53. Schembre DB, and Kozarek RA. Endoscopic Therapeutic Esophageal Interventions. *Curr Opin Gastroenterol* 2000; 16:380-385.
54. Fennerty M Brian. Perspectives on endoscopic eradication of Barrett's esophagus: Who are appropriate candidates and what is the best method? *Gastrointest Endosc* 1999; 49(3): S24-S28.
55. Binmoeller KF, Bohnacker S, and Soehendra N. Endoscopic therapeutic esophageal interventions. *Curr Opin Gastroenterol* 1998; 14:350-358.
56. Lightdale CJ. Ablation therapy for Barrett's esophagus: Is it time to choose our weapons? *Gastrointest Endosc* 1999; 49(1): 122-125.
57. Grund KE, Storek D, Farin G. Endoscopic Argon Plasma Coagulation. First clinical experiences in flexible endoscopy. *End Surg* 1994; 2: 42-46.
58. Mörk H, Barth T, Kreipe HH, Kraus M, Al-Taie O, Jakob F, and Scheurlen M. Reconstitution of squamous epithelium in Barrett's Oesophagus with endoscopic Argon Plasma Coagulation: A prospective Study. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33:1130-1134.
59. Van Laethem JL, Cremer M, Peny MO, Dihaye M, Deviere J. Eradication of Barrett's mucosa with argon plasma coagulation and acid suppression: Immediate and mid term results. *Gut* 1998; 43:747-751.
60. Werner J, Werner L, Janssen J, Stefan K, and Greiner L. Argon Plasma Coagulation (APC) in Gastroenterology: experimental and clinical experiences. *Europ J Gastroenterol and Hepat* 1997; 9(6):581-587.

61. Pereira-Lima JC, Busnello JV, Saul C, Tonelato EB, Lopes CV, Rynkowski CB, and Blaya C. High Power Setting Argon Plasma Coagulation for the Eradication of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(7): 1661-1668.
62. Grade AJ, Shah IA, Medlin SM, Ramirez FC. The efficacy and safety of argon plasma coagulation therapy in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 1999; 50(1): 18-22.
63. Fantin AC, Binek J, Suter WR, Meyenberger Ch. Argon beam coagulation for treatment of symptomatic radiation-induced proctitis. *Gastrointest Endosc* 1999; 49(4):515-518.
64. Dumoulin FL, Terjung B, Neubrand M, Scheurlen C, Fischer HP, Sauerbruch T. Treatment of Barrett's Esophagus by endoscopic argon plasma coagulation. *Endoscopy* 1997; 29(8):751-753.
65. Johanns W, Luis W, Janssen J, Kahl S, and Greinner L. Argon Plasma Coagulation (APC) in Gastroenterology: experimental and clinical experiences. *Gastrointest Endosc* 1998; 48(1):109-110.
66. Wahab PJ, Mulder CJ, den Hartog G, Thies JE. Argon Plasma Coagulation in Flexible Gastrointestinal Endoscopy Pilot Experiences. *Endoscopy* 1997; 29:176-181.
67. Sampliner Richard E. Reversal of Barrett's Esophagus with Electrocoagulation and laser. *J Gastrointest Surg* 2000; 4(2):122-124.
68. Swain C. Paul. Laser Therapy for Gastrointestinal Bleeding. *Gastrointest Endosc North Am* 1997; 7(4):611-639.
69. Sampliner Richard E. Barrett's Esophagus: Electrocoagulation. *Gastrointest Endosc* 1999; 49(3):S17-S19.
70. Gossner L, May A, Stolte M, Seitz G, Hahn E, Eil C. KTP laser destruction of dysplasia and early cancer in columnar-lined Barrett's Esophagus. *Gastrointest Endosc* 1999; 49(1): 8-12.
71. McBride MA, Vanagunas AA, Breshnahan JP, and Barch DB. *Am J Gastroenterol* 1995; 90(11): 2029-2032.
72. Salo JA, Salminen JT, Kiviluoto TA, Nemlander AT, Ramo J Farkkila MA, et al. Treatment of Barrett's esophagus by endoscopic laser ablation and antireflux surgery. *Gastrointest Endosc* 1999; 49(1): 129-131.
73. Sharma P, Jaffe PE, Bhattacharyya A, Sampliner RE. Laser and multipolar electrocoagulation ablation of early Barrett's adenocarcinoma: long-term follow-up. *Gastrointest Endosc* 1999; 49(4):442-446.
74. Kovacs BJ, Chen YK, Lewis TD, DeGuzman LJ, Thompson KS. Successful reversal of Barrett's esophagus with multipolar electrocoagulation despite inadequate acid suppression. *Gastrointest Endosc* 1999; 49(5):547-553.
75. Overholt Berein F. Photodynamic Therapy in the Management of Barrett's Esophagus with Dysplasia. *J Gastrointest Surg* 2000; 4(2):129-131.
76. Overholt BF, Panjehpour M, Haydek JM. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus: follow-up in 100 patients. *Gastrointest Endosc* 1999; 49(1):1-8.
77. Kubba AK. The Emerging Role of Photodynamic Therapy in the Management of Barrett's Oesophagus. *Scan J Gastrointerol* 1998; 33:1121-1129.
78. Wang Kenneth K. Current status of photodynamic therapy of Barrett's Esophagus. *Gastrointest Endosc* 1999; 49(3): S20-S23.
79. Overholt BF, and Panjehpour M. Photodynamic Therapy for Barrett's Esophagus. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 1997; 7(2):207-220.
80. Kumar Punnet and Fleischer David E. Thermal Therapy for Gastrointestinal Bleeding. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 1997; 7(4):593-609.

81. Barham CP, Jones RL, Biddlestone LR, Hardwick RH, Shephered NA, Barr H. Photothermal laser ablation of Barrett's Oesophagus: Endoscopic and Histological evidence of squamous re-epithelialisation. *Gut* 1997; 41:281-284.
82. Falk Gary W. Endoscopic surveillance of Barrett's esophagus: Risk stratification and cancer risk. *Gastrointest Endosc* 1999; 49(3):S29-S34.
83. De Looze D. Endoscopic Follow-up of Barrett's Esophagus: Protocol and implications. *Acta Gastroenterologica Belgica* 2000; Vol LXIII January-March:29-35.
84. Provenzale D, Schmitt C, and Wong JB. Barrett's Esophagus: A New Look at surveillance Based on Emerging Estimates of Cancer Risk. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(8):2043-2053.
85. Pellegrini Carlos and Pohl Dieter. High-Grade Dysplasia in Barrett's Esophagus: Surveillance or Operation? *J Gastrointest Surg* 2000; 4(2): 131-134.
86. Weston AP, Badr AS, and Hassanein RS. Prospective Multivariate Analysis of Factors Predictive of Complete Regression of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(12):3420-3426.
87. Messmann H, Knüchel R, Bäumler W, Holstege A, Schölmerich J. Endoscopic Fluorescence detection of dysplasia in patients with Barrett's Esophagus, Ulcerative Colitis, or adenomatous polyps after 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX sensitization. *Gastrointest Endosc* 1999; 49(1):97-101.
88. Lundel LR, Dent J, Bennett J, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, Johnson F, Hongo M, Richter JE, Spechler SJ, Tytgat GNJ, Wallin L. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999; 45:173-180.
89. Falk GW, Rice TW, Goldblum JR, Richter JE. Jumbo biopsy forceps protocol still misses unsuspected cancer in Barrett's Esophagus with high-grade dysplasia. *Gastrointest Endosc* 1999; 49(2):170-176.
90. Levine Douglas S. Management of Dysplasia in the Columnar-lined Esophagus. *Gastroenterol Clin North Am* 1997; 26(3):613-630.