



Efectividad de la mucosectomía endoscópica frente al argón plasma en pacientes con esófago de Barrett y displasia de bajo grado

Ramiro Gálvez Valdovinos,¹ Ernesto Marín Santillán,¹ Juan Francisco Funes Rodríguez,¹ Gustavo López Ambriz,² Francisco Ramírez Arias²

Resumen

Introducción: La evolución del esófago de Barrett (EB) es una displasia de bajo (DBG) o de alto grado. **Objetivo:** Comparar la efectividad de la mucosectomía endoscópica versus la ablación con argón plasma. **Material y métodos:** Estudio prospectivo, aleatorizado y comparativo en 20 pacientes con EB y DBG, divididos en dos grupos, I: diez con resección endoscópica; II: diez con coagulación con plasma de argón vía endoscópica. En todos se realizó funduplicatura tipo Nissen 360° laparoscópica, controles a tres y cinco años con biopsias. Se utilizó la prueba exacta de Fisher. **Resultados:** Edad media: 49 años; 15 masculinos. Todos presentaban enfermedad por reflujo gastroesofágico, pH-metría/24 horas menor de 3.3. Histopatológicamente, se reportó: grupo I: siete pacientes con EB y DBG, un carcinoma *in situ* y dos displasias de alto grado. En el seguimiento a tres y cinco años, nueve del grupo I estaban normales según la endoscopia ($p = 0.04$); en el grupo II, a tres y cinco años, la endoscopia mostró persistencia de EB en nueve casos, sin displasia ($p = 0.3$). **Conclusiones:** La resección endoscópica eliminó el EB y la DBG; la ablación con argón plasma eliminó la DBG en nueve de 10 casos, aunque persistió el EB.

Palabras clave: Esófago de Barrett, displasia de bajo grado, mucosectomía, ablación con argón plasma.

Summary

Introduction and objective: The evolution of Barrett's esophagus is to low (NIBG) or high grade intraepithelial neoplasia. To compare endoscopic mucosectomy versus argon ablation of Barrett's esophagus (EB) with low grade intraepithelial neoplasia. **Material and methods:** In a prospective, randomized, and comparative study of 20 patients with EB and NIBG, two groups were formed; group I: ten with endoscopic mucosectomy; group II: ten with argon plasma ablation. Nissen 360° fundoplication was performed, with three and five-year controls with biopsies. Fisher exact test was used. **Results:** 20 patients with mean age of 49 years and EB and NIBG, 15 males, all with GERD, with pH monitoring/24 hours less than 3.3. The histopathological results of the mucosectomy were: seven patients with EB and NIBG; one patient with *in situ* carcinoma and two patients with high grade intraepithelial neoplasia. In the three and five-year follow-up, nine patients in group I were endoscopically normal ($p = 0.04$); in group II, the follow-up at three and five years showed persistence of EB in nine cases, without dysplasia ($p = 0.3$). **Conclusions:** Endoscopic mucosectomy eliminated EB and NIBG, whereas plasma argon ablation eliminated NIBG in nine of 10 cases, with EB persisting.

Key words: Barrett's esophagus, low grade dysplasia, mucosectomy, argon plasma ablation.

¹ Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. División de Cirugía.

² Servicio de Gastroenterología. División de Medicina.

Hospital Ángeles León, León, Guanajuato. México.

Correspondencia:
Ramiro Gálvez-Valdovinos
Correo electrónico: vgalvez@angelesleon.com

Aceptado: 23-08-2018.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>

Abreviaturas:

EB = Esófago de Barrett.
DBG = Displasia de bajo grado.
DAG = Displasia de alto grado.
GI = Grupo I.
GII = Grupo II.
CAP = Coagulación con argón plasma.
RE = Resección endoscópica.

INTRODUCCIÓN

La evolución de la malignidad del esófago de Barrett (EB) es gradual hacia la displasia de bajo grado (DBG) y también hacia displasia de alto grado (DAG); si esta evolución natural de la enfermedad no se detiene en esta etapa, eventualmente progresa a cáncer invasivo. El EB sin displasia representa un riesgo muy bajo de transformación maligna, con una incidencia anual de 0.33%; con este porcentaje tan bajo, la recomendación es que las terapias de ablación endoscópicas no deben aplicarse.¹ No se sabe aún si la ablación del EB en realidad disminuirá el riesgo de cáncer a largo plazo; sin embargo, recientes publicaciones demuestran que en pacientes con EB y DBG, el tratamiento ablativo reduce de manera significativa la progresión a DAG y al adenocarcinoma de esófago.²⁻⁴ Por tal motivo, se realizó el presente estudio, con el objetivo de comparar la eficacia de la resección endoscópica (RE) versus la coagulación con argón plasma (CPA) endoscópica seguidas de funduplicatura tipo Nissen 360° por vía laparoscópica en pacientes con EB con DBG, así como su seguimiento con biopsias a los tres y cinco años.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se inició un estudio prospectivo en junio de 2005 y terminó en diciembre de 2016; en este periodo se diagnosticaron en forma endoscópica e histológica 165 pacientes con EB en nuestro hospital; de éstos, veinte (12.1%) presentaron DBG. El Comité Bioético del hospital firmó el acuerdo del estudio y el Comité de Investigación aceptó el protocolo. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: pacientes con el diagnóstico endoscópico e histopatológico de EB con DBG, independientemente de edad y género. Criterios de exclusión: pacientes con enfermedades crónicas degenerativas

que comprometieran la vida al momento del procedimiento endoscópico y quirúrgico, y no aceptación de ser parte del estudio. Se elaboró una carta de consentimiento informado que describía el procedimiento a realizar, los beneficios, las complicaciones y el seguimiento de la terapia que se llevaría a cabo. Se hicieron sobres cerrados con el procedimiento por hacer; cada sobre se abrió en la sala de endoscopia y se efectuó el procedimiento que se encontraba en el sobre. Se clasificó endoscópicamente el EB según su longitud: EB de segmento largo cuando la longitud de la metaplasia fue mayor o igual a 3 cm y EB de segmento corto si fue menor de 3 cm. El concepto de ultracorto lo eliminamos de esta pequeña serie. Se conformaron dos grupos. El grupo I (GI) incluyó diez pacientes a los que se les realizaría RE; la técnica de resección endoscópica (realizada por endoscopistas certificados) utilizada fue la siguiente: se inició el procedimiento inyectando la capa submucosa con solución con adrenalina (1:10.000) para elevar el área a resecar; ésta fue aspirada dentro del capuchón acoplado a la punta del endoscopio. El pseudopólipo formado por la aspirada se enlazó con asa de polipectomía y fue resecado con electrocoagulación; las piezas resecadas fueron extraídas con la misma asa (*Figura 1*). El grupo II (GII) incluyó diez pacientes que recibieron ablación con CPA vía endoscópica: iniciamos elevando la mucosa con agua a alta presión; a continuación, se pasó la sonda flexible a través del canal operatorio del endoscopio; una vez localizadas las lesiones a tratar, se aplicó corriente monopolar, que fue transmitida a la superficie mucosa mediante un chorro de gas argón. La potencia del generador fue a 80 W y el caudal de gas argón fue de 3 L/min. la distancia del tejido de la sonda generalmente fue de 2 a 8 mm y se calculó la duración de la aplicación entre 0.5 y 2 segundos en cada disparo (*Figuras 2 y 3*). A todos los pacientes se les realizó pH-metría y manometría antes de

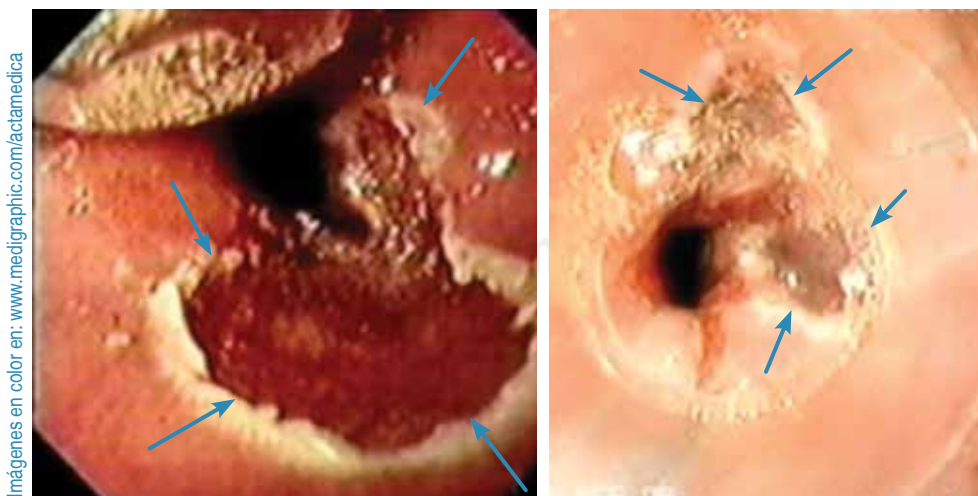


Figura 1:

Resección endoscópica realizada en el grupo I; en la imagen de la izquierda se muestra una sola resección, y en la imagen de la derecha, dos resecciones. Las flechas muestran la quemadura del monopolar y el límite de la resección.

la cirugía antirreflujo; Los 20 individuos fueron sometidos a funduplicatura tipo Nissen 360° por laparoscopia al mes de ambos procedimientos endoscópicos. El seguimiento fue a los tres y cinco años, investigando síntomas digestivos y efectos secundarios de ambos procedimientos endoscópicos efectuados, así como realización de endoscopia con toma de biopsias; éstas se llevaron a cabo según el protocolo de Seattle (biopsias de los cuatro cuadrantes cada 1 o 2 cm). Todas las biopsias fueron examinadas por patólogos certificados. Como análisis estadístico se utilizó la prueba exacta de Fisher por ser una muestra pequeña y valorar variables cuantitativas, considerando el valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. El cálculo del tamaño de la muestra se efectuó con el programa *Survey Monkey*, con nivel de confianza de 95%.

RESULTADOS

De junio 2005 a diciembre 2016 (11 años) se diagnosticaron 165 pacientes con EB; se incluyeron 20 pacientes con

DBG confirmada por el grupo de patólogos del hospital ($n = 20$). Todos los participantes presentaron síntomas típicos de enfermedad por reflujo gastroesofágico de cinco a diez años de evolución; los 20 tomaron inhibidores de la bomba de protones por un tiempo no cuantificable, esporádicamente y sin control médico. Diecisiete pacientes fueron tratados por presentar *Helicobacter pylori*. Se realizó pH-metría de 24 horas preoperatoria a todos y ésta fue positiva para exposición a ácido ($< 3.3\%$) en 100% de los casos; también se efectuó una manometría en los 20 pacientes y el resultado fue insuficiencia del esfínter esofágico inferior en 100% (Tabla 1).

Resultados y seguimiento del GI. La edad media fue 58 (rango 39-68 años); siete pacientes fueron varones y tres mujeres; nueve individuos tenían EB de segmento corto (menores de 3 cm) y uno EB de segmento largo (mayor de 3 cm). La RE de la mucosa se llevó a cabo en un solo evento; en cuatro pacientes, la pieza resecada fue en un solo bloque de mucosa, y en seis, la mucosa extirpada fue en dos y tres segmentos. Un paciente de

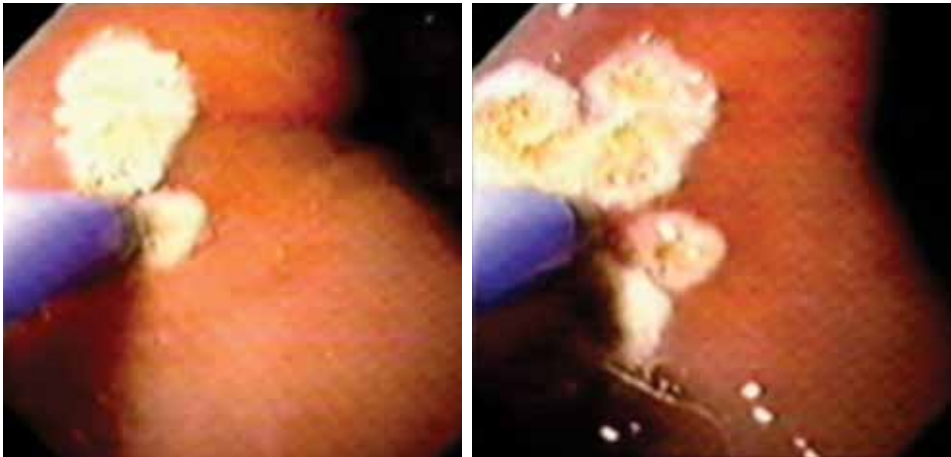


Figura 2:

La imagen muestra la coagulación con argón plasma vía endoscópica.

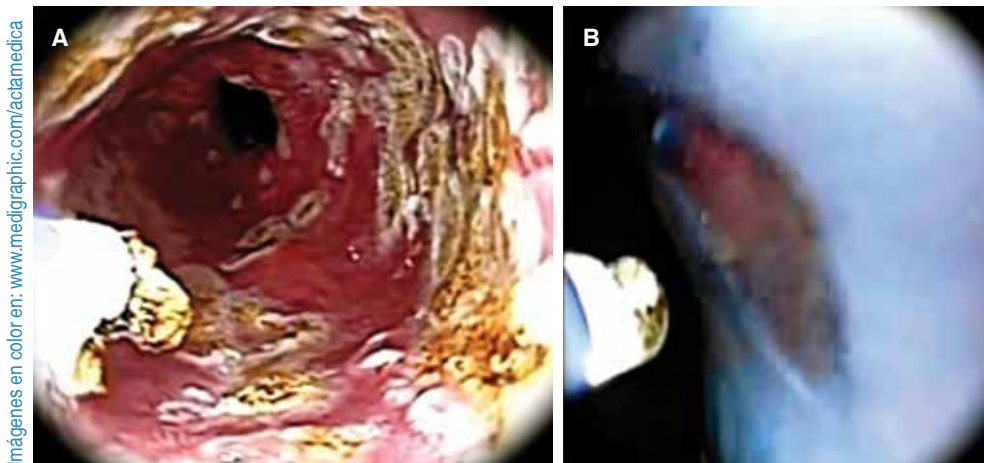


Figura 3 (A) y (B):

Aplicación de coagulación con argón plasma.

Imágenes en color en: www.medicographic.com/actamedica

Tabla 1: Datos demográficos de 20 pacientes con esófago de Barrett.

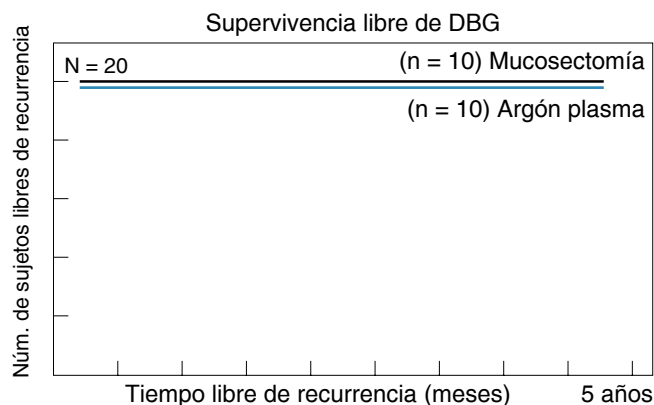
	Total de pacientes N = 20	Grupo I	Grupo II
Edad (años)	49 (31-68)	58 (39-68)	49 (31-61)
Género (M/F)	15/5	7/3	8/2
pH-metría%	m = 3.3	m = 3.5	m = 3.1
Manometría mmHg	m = 4.1	m = 5.2	m = 4.0
Seguimiento (meses)	m = 60	m = 80	m = 60
Detección de cáncer	1/20	1/10	0/10
Detección de DAG	2/20	2/10	0/10

los primeros casos presentó hemorragia que requirió esclerosis y permaneció hospitalizado dos días para observación. Nueve participantes no presentaron complicaciones tras la RE. El resultado histopatológico de las piezas reseadas fueron siete pacientes con EB y DBG. En un individuo masculino de 45 años de edad se reportó carcinoma *in situ* localizado en la profundidad de una de las dos zonas reseadas; el patólogo refirió el borde profundo a 0.1 mm libre de carcinoma. Este paciente con carcinoma *in situ* optó por ser tratado con resección quirúrgica, la cual se efectuó reseando el tercio distal del esófago, con ascenso de tubo gástrico por vía transhiatal laparoscópica. El resultado histopatológico fue resección del tercio distal del esófago sin lesiones demostrables. En las dos pacientes (39 y 53 años) se reportó DAG en la profundidad de la resección y se reclassificó el diagnóstico inicial.

Seguimiento a tres años. Un paciente refería reflujo ácido y tomó IBP frecuentemente, otro presentó disfagia leve y siete se reportaron asintomáticos. En aquél con carcinoma *in situ*, el protocolo de seguimiento fue diferente al referido en este estudio, por lo que quedaron nueve pacientes; la endoscopia dejó ver una mucosa esofágica de aspecto normal, la cirugía antirreflujo se mostró con la fundoplastia completa 360° y competente. El estudio histopatológico de las biopsias esofágicas las reportó sin EB y sin DBG.

Seguimiento a cinco años. El paciente con reflujo persistió con los mismos síntomas, mejorando sólo con IBP; a él se le realizó pH-metría de 24 horas y el reporte mostró que no presentaba reflujo ácido. Los ocho individuos restantes se reportaron como asintomáticos. La endoscopia dejó ver una mucosa esofágica de características normales; la cirugía antirreflujo se evidenció con la fundoplastia completa 360° y competente. La histología de las biopsias

Figura 4: Se muestra que ambos grupos, en el seguimiento a cinco años, se encuentran libres de displasia de bajo grado.



de los nueve pacientes fue reportada como libre de EB y sin displasia (Figura 4).

Resultados del GII. La edad media fue de 49 años (rango: 31-61 años); ocho pacientes fueron varones y dos mujeres; nueve tenían EB de segmento corto y uno de segmento largo. La CAP de todos los pacientes fue en una sola sesión, con una duración de 15 a 45 minutos.

Seguimiento a tres años: Clínicamente, ningún paciente reportó disfagia u otro síntoma; la endoscopia mostró persistencia de EB endoscópico en los 10 individuos del grupo (100%). El resultado histopatológico de las biopsias fue: nueve pacientes con persistencia de EB sin DBG y uno con EB y persistencia de la DBG; éste en particular fue sometido a RE por petición suya y recomendación del Comité del Protocolo. La RE fue llevada a cabo sin complicaciones y el reporte histopatológico fue DAG en la profundidad de una de las resecciones.

Seguimiento a cinco años. Los nueve pacientes que quedaron se reportaron asintomáticos; persistió la presencia de EB endoscópico (presencia de epitelio de aspecto columnar, "metaplasia intestinal", en el extremo distal del esófago) (Figura 5 A y B); nueve pacientes continuaron con EB de segmento corto y uno de segmento largo. El reporte histopatológico se reportó como persistencia del EB sin la presencia de displasia (Figura 6).

DISCUSIÓN

Los pacientes con EB tienen riesgo de evolucionar a adenocarcinoma de esófago de 30 a 40 veces más que un paciente sano. La tasa esperada para desarrollar adenocarcinoma en un paciente con EB y DBG oscila entre 0.33-1.6% por año; en el metaanálisis realizado por Sikkema M,⁵ se concluyó que los pacientes con EB tienen un bajo riesgo de progresión maligna y en su mayoría mueren

Imágenes en color en: www.medigraphic.com/actamedica

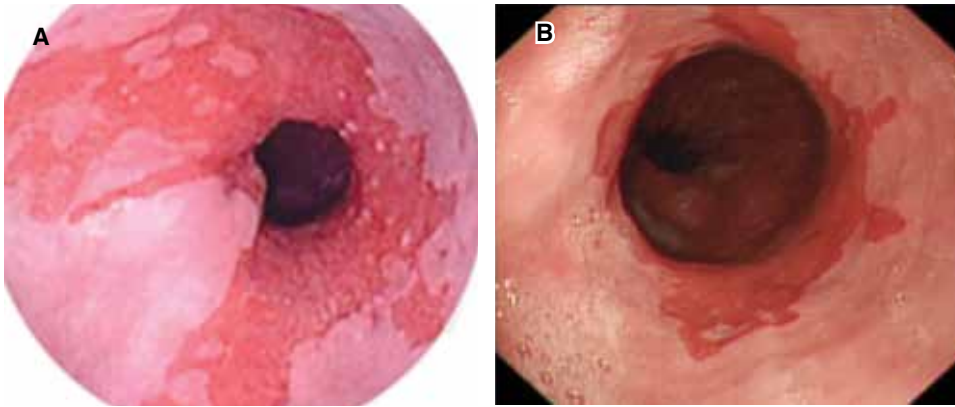
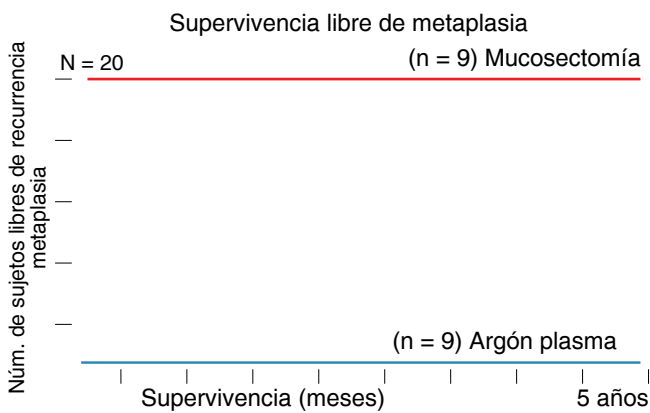


Figura 5 (A) y (B):

Persistencia del esófago de Barrett en los nueve pacientes del grupo II.

Figura 6: Los pacientes con mucosectomía están libres de esófago de Barrett.



debido a otras causas no relacionadas con EB. Las guías clínicas del Colegio Americano de Gastroenterólogos⁶ refieren como nivel de evidencia 1 a la terapia ablativa endoscópica para pacientes con EB y DBG confirmada y persistente. En la publicación de Duits⁷ se concluye que la DBG es altamente predictiva de la progresión maligna en el EB. Wani y sus colaboradores⁸ publicaron una serie de recomendaciones clave para el diagnóstico y manejo de la DBG; refieren que la resección endoscópica se debe realizar en los pacientes con diagnóstico de EB y DBG con anomalías visibles en la endoscopia (sin importar cuán sutiles) para evaluar con precisión el grado de displasia; también aconsejan la terapia de erradicación endoscópica: ésta debe considerarse en pacientes con DBG confirmada y persistente con el objetivo de lograr la erradicación completa de la metaplasia intestinal. Weusten y su grupo⁹ publicaron una serie de recomendaciones y también refieren que todas las anomalías visibles, con independencia del grado de displasia, deben eliminarse mediante técnicas de resección endoscópica para obtener una estadificación histopatológica óptima.

La resección endoscópica de mucosa es una técnica que se ha utilizado para eliminar el EB y ofrece la ventaja de proporcionar un espécimen patológico que puede permitir la reclasificación de los pacientes según los hallazgos histopatológicos. La DBG en el EB es un diagnóstico histológico basado en las siguientes anomalías patológicas: núcleos basales superpuestos muy compactos con hipercromatina y contornos irregulares, estratificación basal de núcleos disminuida de la capa mucosa y células columnares; este hallazgo puede frecuentemente confundirse con cambios inflamatorios regenerativos del esófago, de ahí la importancia de que un segundo patólogo confirme el diagnóstico. En el presente estudio, la mucosectomía auxilió a reclasificar a tres pacientes del GI; uno con carcinoma *in situ*, el cual fue tratado con resección quirúrgica del tercio distal del esófago, y dos con DAG, que fueron abordados con el procedimiento inicial.

Nijhawan y sus colaboradores¹⁰ realizaron mucosectomía endoscópica a 25 pacientes con lesión endoscópica visible dentro del EB; encontraron cáncer superficial en 13 de ellos y neoplasia intraepitelial de alto grado en cuatro. La resección endoscópica de la mucosa es adecuada sobre todo para lesiones visibles o para el EB de segmento corto. Las complicaciones son hemorragia (7%) y estenosis (0-30%). La perforación se reporta en 1-5%.¹¹ La enfermedad puede recurrir en los bordes laterales y los márgenes profundos en más de 50% de los casos.¹² Utilizamos en el GII la AAP; esta técnica es fácil de usar, eficaz y permite aplicar el argón plasma en la zona exacta a tratar. Con AAP se reporta un éxito en la erradicación histológica del EB a corto plazo de entre 55 y 100%;^{13,14} sin embargo, se reporta una recaída de hasta 68% en el seguimiento a largo plazo. Las complicaciones son hemorragia, estenosis y perforación en 10%. La potencia del generador que se aplicó en el GII fue de 80 W en una sola sesión; la finalidad de la intensidad fue llegar a la DBG lo más profundo posible; el objetivo se logró, pues se eliminaron nueve de diez

DBG; sin embargo, no se logró eliminar el EB en ningún paciente: suponemos que se necesita más de una sesión de AAP para ello. No obstante, la AAP aún tiene indicación en la erradicación de EB, siendo necesaria la aplicación híbrida en casos de displasia. Somos conscientes de que el número de casos presentados es pequeño; sin embargo, en México existen escasos reportes al respecto.

CONCLUSIONES

1. El tratamiento endoscópico del EB con DBG es un método seguro.
2. La mucosectomía y la AAP eliminaron en el 100% de nuestros pacientes la DBG, sin presentar recurrencia con seguimiento a cinco años.
3. Al comparar la mucosectomía contra la AAP en pacientes con EB y DBG, la seguridad de la mucosectomía fue superior por permitir el diagnóstico histológicamente correcto de la verdadera lesión oculta en la profundidad del EB.
4. La mucosectomía elimina la metaplasia intestinal sin recurrencias a un seguimiento de cinco años.
5. Es necesario un grupo de pacientes más numeroso y más tiempo de seguimiento para poder establecer cuál es la mejor de las terapias (ablative o de resección), o bien su combinación.

REFERENCIAS

1. Desai TK, Krishnan K, Samala N, Singh J, Cluley J, Perla S et al. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis. *Gut*. 2012; 61 (7): 970-976.
2. Phoa KN, van Vilsteren FG, Weusten BL, Bisschops R, Schoon EJ, Ragunath K et al. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 311 (12): 1209-1217.
3. Small AJ, Araujo JL, Leggett CL, Mendelson AH et al. Radiofrequency ablation is associated with decreased neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus and confirmed low-grade dysplasia. *Gastroenterology*. 2015; 149 (3): 567-576.
4. Luigiano C, Iabichino G, Eusebi LH, Arena M, Consolo P, Morace C et al. Outcomes of radiofrequency ablation for dysplastic Barrett's esophagus: a comprehensive review. *Gastroenterol Res Pract*. 2016; 2016: 4249510.
5. Sikkema M, de Jonge PJ, Steyerberg EW, Kuipers EJ. Risk of esophageal adenocarcinoma and mortality in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010; 8 (3): 235-244.
6. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: diagnosis and management of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111 (1): 30-50.
7. Duits LC, Phoa KN, Curvers WL, Ten Kate FJ, Meijer GA, Seldenrijk CA et al. Barrett's oesophagus patients with low-grade dysplasia can be accurately risk-stratified after histological review by an expert panel. *Gut*. 2015; 64 (5): 700-706.
8. Wani S, Rubenstein JH, Vieth M, Bergman J. Diagnosis and management of low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: expert review from the clinical practice updates Committee of the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. 2016; 151 (5): 822-835.
9. Weusten B, Bisschops R, Coron E, Dinis-Ribeiro M, Dumonceau JM, Esteban JM et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy*. 2017; 49 (2): 191-198.
10. Nijhawan PK, Wang KK. Endoscopic mucosal resection for lesions with endoscopic features suggestive of malignancy and high grade dysplasia within Barrett's oesophagus. *Gastrointest Endosc*. 2000; 52 (3): 328-332.
11. Bird-Lieberman EL, Fitzgerald RC. Barrett's esophagus. *Gastroenterol Clin North Am*. 2008; 37 (4): 921-942.
12. Conio M, Ponchon T, Blanche S, Filiberti R. Endoscopic mucosal resection. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101 (3): 653-663.
13. Manner H, May A, Miehke S, Dertinger S, Wigglinghaus B, Schimming W et al. Ablation of nonneoplastic Barrett's mucosa using argon plasma coagulation with concomitant esomeprazole therapy (APBANEX): a prospective multicenter evaluation. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101 (8): 1762-1769.
14. Kahaleh M, Van Laethem JL, Nagy N, Cremer M, Devière J. Long-term follow-up and factors predictive of recurrence in Barrett's esophagus treated by argon plasma therapy and acid suppression. *Endoscopy*. 2002; 12 (12): 950-954.