1130-0108/2016/108/10/609-617
Revista Española de Enfermedades Digestivas
© Copyright 2016. SEPD y © ARÁN EDICIONES, S.L.
Rev Esp Enferm Dig
2016, Vol. 108, N.º 10, pp. 609-617

TRABAJOS ORIGINALES

Epidemiología del esófago de Barrett y adenocarcinoma esofágico en España. Estudio unicéntrico

Quetzalihuitl Arroyo Martínez[1], Manuel Rodríguez Téllez[1], Antonio García Escudero[2], Javier Brugal Medina[2], Ricardo González Cámpora[2] y Ángel Caunedo Álvarez[1]

[1]Unidad de Gestión Clínica Intercentros de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena-Virgen del Rocío. Sevilla. [2]Unidad de Gestión Clínica de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

RESUMEN

Introducción: el esófago de Barrett (EB) es una enfermedad adquirida definida por la presencia de metaplasia intestinal en el esófago distal. Su prevalencia se ha incrementado de forma alarmante en los últimos años.

Objetivos: los objetivos primarios del presente trabajo fueron analizar el comportamiento del EB y del adenocarcinoma esofágico (ACE) en un área sanitaria española durante el seguimiento del periodo del estudio.

Métodos: se analizaron características sociodemográficas y el consumo de alcohol y tabaco. También se valoró el comportamiento histológico así como las causas de defunción en cada uno de los grupos.

Resultados: se incluyeron 430 pacientes, 338 con EB y 92 con ACE. La tasa de incidencia pasó de 2,25 y 1,25 por 100.000 habitantes en 1996 a 6,5 y 4,75 en 2011, en EB y ACE, respectivamente. Hubo más varones, mayor edad e ingesta etílica en el grupo adenocarcinoma respecto al grupo de Barrett. La supervivencia del ACE fue de 23 meses. Las principales causas de muerte en los pacientes con Barrett fueron el cáncer no esofágico y la enfermedad cardiovascular.

Conclusiones: existe una mayor incidencia y prevalencia tanto del EB como del ACE en los últimos años. Como factores de riesgo encontramos el sexo masculino, mayor edad y consumo de alcohol. El EB largo (> 3 cm) está implicado en la progresión de la displasia. El diagnóstico de ACE se hace, la mayor parte de las veces, con el debut de la enfermedad neoplásica y, en el menor de los casos, sobre un EB previo. La enfermedad cardiovascular y neoplásica no esofágica han sido las principales causas de mortalidad en los pacientes con EB.

Palabras clave: Adenocarcinoma esofágico. Esófago de Barrett. Metaplasia. Displasia.

INTRODUCCIÓN

El esófago de Barrett (EB) es una enfermedad adquirida definida por la presencia de metaplasia intestinal en el esófago distal, habitualmente como resultado de la enfermedad por reflujo gastro-esofágico (ERGE), en donde el epitelio normal de tipo escamoso es remplazado por epitelio de tipo columnar (1,2). Si bien se desconoce la incidencia real de ERGE en la población general, estudios recientes realizados en países de Occidente estiman que aproximadamente el 20-25% de la población adulta experimenta síntomas de ERGE al menos una vez en semana (3,4). En Europa, un 10% de la población sufre síntomas típicos de reflujo al menos un día a la semana y un 20% los sufre de forma ocasional, con una incidencia en torno al 4% anual (5-7). En lo que respecta al EB, se estima que la incidencia global en la población general es del 1 al 2% (8-10). Según estudios epidemiológicos obtenidos desde unidades de endoscopia, cuando la indicación del estudio es por síntomas diferentes el RGE se puede encontrar EB en el 0,05-2% de los casos, mientras que si la indicación es por síntomas de reflujo, la incidencia se ve incrementada de forma significativa, pudiendo alcanzar hasta el 12% de los casos. La prevalencia de EB en el sur de Europa se ha incrementado de forma alarmante en los últimos años, pasando de 6,51/100.000 habitantes a 76,04/100.000 habitantes (1985-2001, respectivamente) (11-13). En otros países la prevalencia de EB en la población general también ha aumentado de forma significativa en los últimos años, pasando del 0,08-2% en el periodo 1987-1996 hasta el 4% en 2004 (14-17). La importancia del EB radica en su potencial carcinogénico. Se estima un riesgo global de transformación hacia adenocarcinoma esofágico (ACE) de entre el 0,5 y el 1% por año (18), sin embargo, pese a todas las medidas de diagnóstico adoptadas hasta la fecha, hasta el 40% de los pacientes con ACE no muestra síntomas de reflujo y, consecuentemente, la mayoría de los casos se diagnostican en fases tardías (19).

Hasta la fecha no está claro por qué unas personas con diagnóstico de ERGE desarrollan EB y ACE y otras, no, aunque parece que ciertos factores (genéticos, edad avanzada, sexo masculino, obesidad, consumo de tabaco y alcohol) podrían aumentar este riesgo.

Los objetivos primarios del presente trabajo fueron analizar el comportamiento del EB y del ACE en un área

Recibido: 29-01-2016
Aceptado: 29-03-2016

Correspondencia: Quetzalihuitl Arroyo-Martínez. Unidad de Gestión Clínica Intercentros de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena-Virgen del Rocío. Avenida Dr. Fedriani, s/n. 41009 Sevilla
e-mail: quetzalihu.arroyo.sspa@juntadenadalucia.es

Arroyo Martínez Q, Rodríguez Téllez M, García Escudero A, Brugal Medina J, González Cámpora R, Caunedo Álvarez A. Epidemiología del esófago de Barrett y adenocarcinoma esofágico en España. Estudio unicéntrico. Rev Esp Enferm Dig 2016;108(10):609-617.

DOI: 10.17235/reed.2016.4229/2016

sanitaria española durante el seguimiento del periodo del estudio. Como objetivos secundarios, estudiar los factores de riesgo asociados al EB, así como analizar el comportamiento histológico del EB a lo largo del periodo de seguimiento y evaluar la supervivencia y causas de defunción en este tipo de pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Previa autorización por el Comité Ético de Investigación Clínica, se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de EB y/o ACE entre enero de 1996 y marzo de 2011 confirmados mediante anatomía patológica. Se excluyeron aquellos pacientes con diagnóstico endoscópico no confirmado por anatomía patológica, cáncer de esófago de otra estirpe histológica y cáncer gástrico con extensión esofágica.

Para la clasificación de la displasia se utilizaron los criterios propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (20) que están basados en los propuestos por el Grupo de Estudio para la Morfología de la Displasia en Enfermedad Inflamatoria Intestinal (21). Todas las muestras fueron valoradas por un patólogo experto para definir el tipo de EB y los cambios sugestivos de displasia. Cuando se sospechó ACE o existieron dudas sobre el grado de displasia, las muestras fueron valoradas por un segundo patólogo como parte del protocolo habitual.

El periodo de seguimiento se calculó desde el diagnóstico de EB hasta la fecha de última endoscopia con biopsia esofágica. El periodo de supervivencia se estableció desde el diagnóstico inicial de EB hasta la fecha de última consulta o defunción. Los pacientes que cumplieron criterios de inclusión fueron divididos, inicialmente, en dos grupos: a) EB; y b) ACE. Se valoraron aspectos demográficos tales como sexo, edad, tabaquismo (considerando como positivo un consumo según índice tabáquico > 10), etilismo (considerando como positivo una ingesta de > 15 unidades/semana hombre y > 12 unidades/semana mujer), tiempo de seguimiento (meses) y supervivencia (meses) de cada uno de los grupos. Posteriormente, los pacientes fueron divididos en cuatro subgrupos según el comportamiento histológico observado y documentado mediante AP a lo largo del seguimiento: grupo 1, "EB sin displasia" (EBSD); grupo 2, "EB con displasia estable" (EBDE), aquellos cuyo análisis histopatológico mostraba displasia, sin progresión y/o regresión de la misma a lo largo del seguimiento; grupo 3, "EB con progresión de la displasia" (EBPD), aquellos cuyas alteraciones histopatológicas iniciales variaron a lo largo del seguimiento en la secuencia metaplasia - displasia de bajo grado (DBG) - displasia de alto grado (DAG) - ACE; y grupo 4, "ACE", sin diagnóstico previo de EB.

Se estudiaron aspectos socio-demográficos (sexo, edad, tabaquismo y etilismo), la longitud del EB en la endoscopia, supervivencia y causas de defunción en cada uno de los grupos. En lo que respecta a la valoración de la extensión del EB, dado que la mayor parte de los resultados obtenidos se recabaron en fecha previa a la inclusión de los criterios de Praga (C, extensión circunferencial, y M, máxima extensión) (22,23), la extensión del EB se calculó en centímetros desde la unión esófago-gástrica hasta el extremo más proximal del desplazamiento en la unión escamo-columnar, definiendo un EB corto (< 3 cm) y uno largo (> 3 cm). Una vez obtenidos los datos respecto a las características sociodemográficas de cada uno de los subgrupos, se realizó un análisis comparativo multivariante de cada uno de ellos, a efectos de identificar posibles factores de riesgo que influyeran en el comportamiento histopatológico del EB y del ACE.

Análisis estadístico

Se analizaron variables cualitativas y cuantitativas. Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar (DE) y las variables cualitativas, como número absoluto y porcentaje. El análisis estadístico de las variables cuantitativas para grupos independientes se realizó con el test paramétrico de la t de Student y el test no paramétrico de la U de Mann Whitney. Para cuantitativas no dicotómicas se empleó el análisis de la varianza (ANOVA). Para el estudio estadístico de las variables cualitativas empleamos el test de Chi-cuadrado de Pearson (χ^2). Se analizó la supervivencia mediante curvas de Kaplan Meier. El análisis estadístico se realizó utilizando el programa estadístico SPSS (Versión 19, IBM®, Chicago, IL), considerándose como estadísticamente significativos valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Tasas de incidencia del EB y ACE

Según los diferentes periodos de tiempo estudiados y tomando en cuenta nuestra población de referencia (400.000 habitantes mayores de 15 años), la mayor tasa de incidencia (TI) para EB se obtuvo entre enero de 2008 y diciembre de 2009 (19/100.000 personas/año), y para ACE, entre enero de 2010 y diciembre de 2011 (4,75/100.000 personas/año). La mayor parte de los pacientes con EB presentaban un EB corto (250 casos, 74%) (Fig. 1).

Calculamos la TI por grupos de edad (Fig. 2A). En el caso del EB, la franja de edad más afectada fue la de 50-59 años, con una TI de 20/100.000 personas/año, mientras que en el caso del ACE, la franja con la mayor TI fue la comprendida entre los 70-79 años (6,5/100.000 personas-año).

En el análisis del comportamiento histológico por grupos de edad (Fig. 2B), el mayor número de casos se corresponde con EB sin displasia, siendo la población principalmente afectada aquella en la franja de edad de los 50-59 años (TI 16,5/100.000 personas-año).

Características sociodemográficas por grupos

Grupo EB vs. *ACE*

Las características sociodemográficas de los grupos se resumen en la tabla I. Se estudiaron un total de 430 pacientes, la mayor parte de ellos con EB (79%) corto (74%), mientras que 92 pacientes (21%) presentaron ACE sin diagnóstico previo de EB. La mayoría fueron hombres, tanto en EB como en ACE (75% y 88%, respectivamente), valores estadísticamente significativos respecto a las

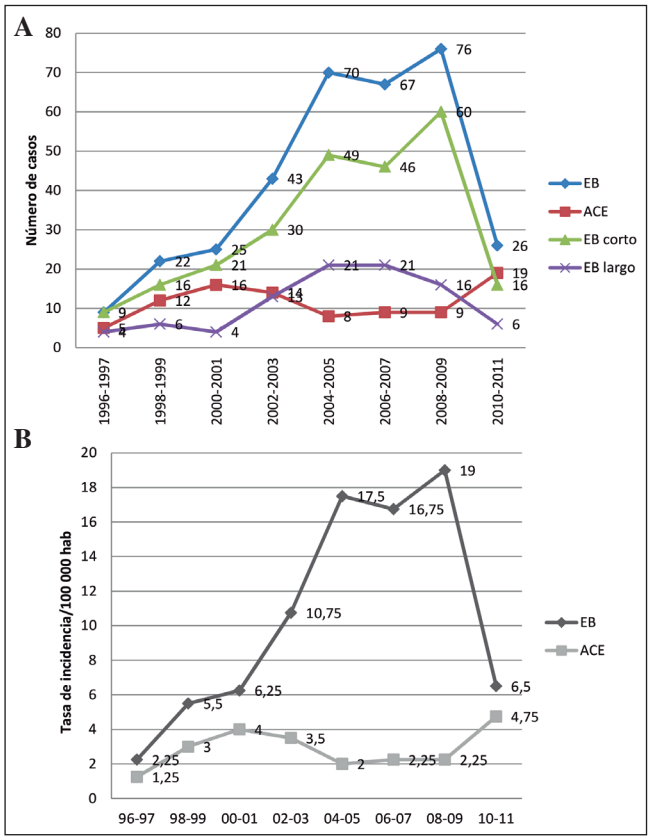

Fig. 1. A. Número de casos de esófago de Barrett (EB), adenocarcinoma esofágico (ACE), EB corto y EB largo por intervalo de tiempo. Los números corresponden a los casos nuevos en cada periodo y se representan en números absolutos. B. Tasa de incidencia de EB y ACE en los diferentes intervalos de tiempo.

mujeres ($p < 0,05$). La media de edad fue de 53 años en EB y de 67 en ACE ($p < 0,05$).

La mayoría de pacientes, tanto en EB como en ACE, presentaba antecedentes de consumo de alcohol (52% y 81%, respectivamente) y tabaco (63% y 76%, respectivamente), valores que resultaron estadísticamente significativos en el caso del alcohol ($p < 0,05$ [IC 95% 1,4-9,5]), mas no en tabaco ($p = 0,16$ [IC 95% 0,7-4,1]).

El seguimiento en el grupo de EB tuvo una media de 30 meses (0-175) y en el de ACE, de 23,9 meses (1-140), siendo este valor estadísticamente significativo ($p = 0,01$). La supervivencia del EB fue estadísticamente superior respecto al ACE (92 *vs.* 24 meses, $p < 0,05$). La mortalidad global para EB fue del 6,2% mientras que para ACE fue del 89% ($p < 0,05$) (Fig. 3A).

Análisis por subgrupos

La mayor parte de pacientes presentaban EBSD 270 (62,7%) y eran predominantemente del sexo masculino en todos los grupos. La población más joven correspondía a EBSD ($\bar{x}$ = 53 años) mientras que el grupo ACE presentaba la mayor edad ($\bar{x}$ = 66,6 años). Se pudo obtener el índice de masa corporal (IMC) en 23 pacientes con EB (el 7% de la población estudiada) y de 11 pacientes con ACE (12%). Se observó que los pacientes con EB y displasia presentaban un IMC mayor (28,09 kg/m^2) respecto al EBSD (25,11 kg/m^2) y al ACE (23,6 kg/m^2).

En el presente trabajo, hubo mayor proporción de pacientes con EB corto en los grupos EB sin displasia y

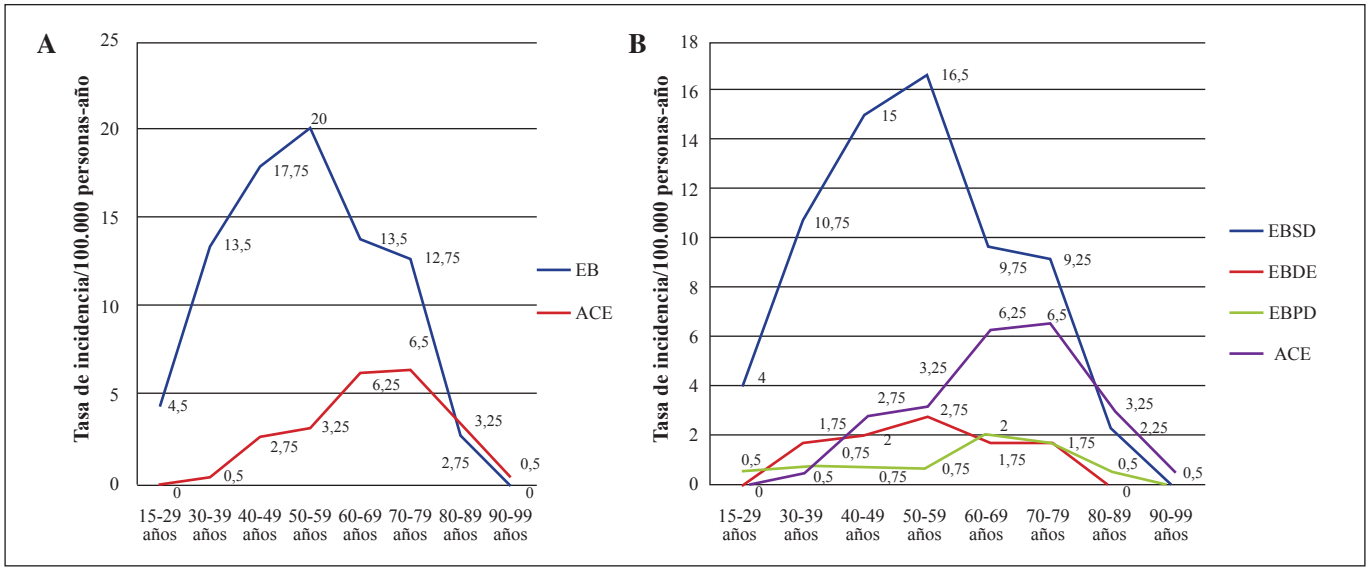

Fig. 2. Tasas de incidencia por grupos de estudio. A. Tasa de incidencia total de EB y ACE. B. TI según el comportamiento histológico observado durante su seguimiento, por grupos de edad/100.000 personas año. Cada intervalo representa una franja de edad de 10 años. EBSD: esófago de Barrett sin displasia; EBDE: esófago de Barrett con comportamiento histológico estable; EBPD: esófago de Barrett con comportamiento histológico hacia la progresión de la displasia; ACE: adenocarcinoma esofágico.

Tabla I. Características sociodemográficas por grupos

	EB sin displasia	*EB con displasia estable*	*EB con progresión de la displasia*	*ACE*	*p*
Nº pacientes (%)	270 (63)	28 (7)	40 (9)	92 (21)	
Parámetros sociodemográficos					
Edad media	52,5	59	53,3	66,6	0,005*
Sexo					
Hombre (%)	199 (74)	22 (79)	33 (83)	81 (88)	0,008*
Mujer	71	6	7	11	
IMC (N) (media)	(11) (25,11)	(10) (28,09)	(2) (27,91)	(11) (23,6)	0,03*
Consumo de tabaco					
Sí (%)	134 (50)	7 (25)	3 (7,5)	22 (24)	0,16
No (%)	77 (29)	5 (18)	1 (2,5)	8 (9)	
Desconocido (%)	59 (22)	16 (57)	36 (90)	62 (67)	
Consumo de alcohol					
Sí (%)	110 (41)	6 (21)	3 (7,5)	25 (27)	0,001*
No (%)	101 (37)	6 (21)	1 (2,5)	6 (6,5)	
Desconocido (%)	59 (22)	16 (58)	36 (90)	61 (66)	
Parámetros endoscópicos					
Tipo de Barrett					
Corto (%)	211 (78)	21 (75)	18 (45)	No aplica	
Largo	59	17	22		
Parámetros de seguimiento					
Vigilancia	27,5 (0-175)	18 (0-152)	58,9 (5-174)	23,9 (1-140)	0,01*
Supervivencia	89,8 (0-210)	77,8 (15-197)	115,3 (31-206)	23,9 (1-140)	< 0,001*
Muertes (%)	9 (3,3)	7 (25)	5 (12,5)	82 (89)	< 0,001*

Los resultados se muestran en números totales y porcentaje. SD: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal (expresado en kg/m^2), vigilancia y supervivencia mostradas en meses; EB: esófago de Barrett; ACE: adenocarcinoma esofágico. *Estadísticamente significativo (p < 0,05).

EBDE respecto al grupo EBPD con valores estadísticamente significativos (p < 0,01 y p = 0,014 [IC 95% 2,2-8,6] y 0,27 [IC 0,09-0,7], respectivamente). También observamos una mayor proporción de consumo de alcohol en el grupo ACE respecto a los grupos EBSD y EBDE (p = 0,003 y p = 0,044, respectivamente).

La mayor supervivencia se observó en el grupo EBPD (115,3 meses), diferencia estadísticamente significativa respecto al resto de los grupos (p < 0,01) (Tabla II y Fig. 3B). La mortalidad fue estadísticamente superior en el ACE respecto al resto de grupos (p < 0,001).

De los 338 pacientes con EB (270 sin displasia, 28 con displasia estable y 40 con progresión de cambios histológicos), 8 (2,4%) evolucionaron a ACE durante el seguimiento; de estos, 2 (25%) fallecieron por complicaciones relacionadas con la enfermedad neoplásica: el primero de ellos debutó con DAG y falleció 31 meses más tarde y el segundo debutó con EB sin displasia, con cambios histológicos evolutivos hacia ACE, siendo *exitus* a los 60 meses del diagnóstico inicial del EB.

Las principales causas de muerte observadas en el EB fueron las relacionadas con enfermedad cardiovascular y cáncer no esofágico (Tabla III).

DISCUSIÓN

A día de hoy, las enfermedades neoplásicas continúan siendo una causa frecuente de morbi-mortalidad en países desarrollados, quizá solo por debajo de las enfermedades cardiovasculares como causa de muerte en la población adulta. Las observaciones realizadas en los últimos años objetivan un descenso en la mayoría de los cánceres antaño prevalentes, sin embargo, por el contrario, se observó un aumento del de páncreas, hígado, tiroides, riñón y el adenocarcinoma de esófago. Este último con un aumento de más de seis veces en las últimas cuatro décadas (24-26).

En el metaanálisis realizado por Yousef y cols. (27), la incidencia de ACE entre las personas con EB es de 5,3 por 1.000 años/persona, mientras que si tomamos en cuenta las

Tabla II. Comparación de los valores de "p" en los diferentes parámetros estudiados por subgrupos según comportamiento histológico observado

	EB sin displasia			*EB con displasia estable*		*EB con progresión de la displasia*
	EBDE	EBPD	ACE	EBPD	ACE	ACE
Parámetros sociodemográficos						
Sexo	0,575	0,232	0,005*	0,685	0,208	0,394
Edad	0,115	0,986	< 0,001*	0,4	0,075	< 0,001*
Consumo de tabaco	0,718	0,636	0,170	0,551	0,254	0,973
Consumo de alcohol	0,886	0,364	0,003*	0,383	0,044*	0,791
Parámetros endoscópicos						
Tipo de EB	0,703	0,01*	N/A	0,014*	N/A	N/A
Parámetros de seguimiento						
Vigilancia	0,456	0,01*	N/A	0,01*	N/A	N/A
Supervivencia	0,399	0,01*	< 0,01*	0,001*	< 0,001*	< 0,001*
Muertes	0,01*	0,09	< 0,001*	0,183	< 0,001*	< 0,001*

EBSD: esófago de Barrett sin displasia; EBDE: esófago de Barrett con displasia estable; EBPD: esófago de Barrett con progresión de la displasia; ACE: adenocarcinoma esofágico. *Estadísticamente significativo (p < 0,05).

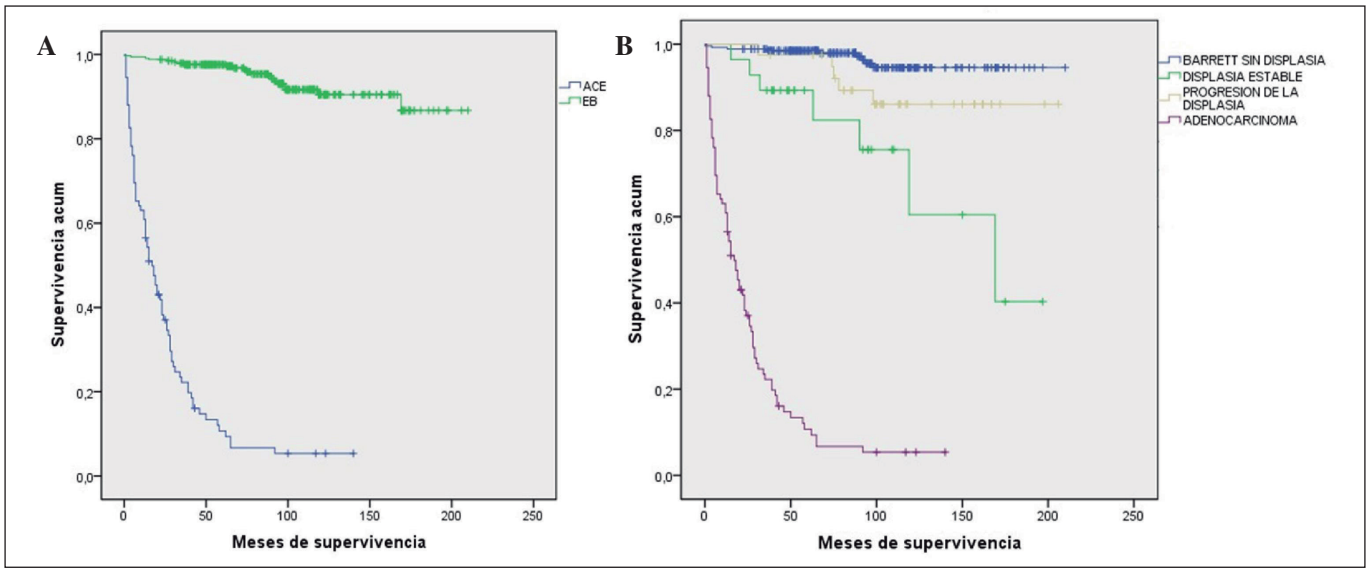

Fig. 3. Curvas de Kaplan-Meier de mortalidad según grupo de estudio.

observaciones de Gilbert y cols. (28), el EB podría afectar del 1,6 al 6,8% de la población general. En nuestra serie hemos pasado de tener una tasa de incidencia de EB y ACE de 2,25 y 1,25 por 100.000 habitantes, respectivamente, en 1996 a 6,5 y 4,75, respectivamente, en 2011. Estos valores representan un aumento de más del 350% en la incidencia de ambas durante los últimos años.

La mayoría de los casos de ACE fueron diagnosticados *de novo*, es decir, sin mediar antecedente previo de EB. Corley (29), en su serie, observó una incidencia de solo el 5% de ACE sobre EB previo; en la nuestra, este valor correspondió al 2,4% de los casos. A continuación se hace un análisis de los diversos factores de riesgo que hemos podido estudiar.

Sexo

En este aspecto, nuestro estudio comparte las observaciones realizadas por la mayoría de autores en el sentido de la elevada incidencia que presenta el sexo masculino respecto al femenino tanto en la aparición de EB como en el desarrollo ulterior de ACE. El trabajo de Yousef otorga una incidencia de ACE sobre EB en hombres de

Tabla III. Causas de muerte en los diferentes subgrupos

	Total	*EB sin displasia*	*EB con displasia estable*	*EB con progresión de la displasia*	*Adenocarcinoma esofágico*
Causa de la muerte					
Enfermedad cardiovascular (%)	23 (22)	0	7 (100)	1 (20)	15 (18)
Enfermedad neoplásica (%)	7 (7)	6 (67)	0	1	0
Adenocarcinoma de vejiga		2 (22)			
Adenocarcinoma de páncreas		1 (11)			
Hepatocarcinoma		1 (11)		1 (20)	
Cáncer de próstata		1 (11)			
Enfermedad de Hodgkin		1 (11)			
Enfermedad hepática (cirrosis alcohólica descompensada) (%)	4 (4)	3 (33)	0	1 (20)	0
Complicaciones relacionadas al ACE (sepsis, fallo multiorgánico, etc.) (%)	69 (67)	0	0	2	67 (82)
Total	103	9	7	5	82

EB: esófago de Barrett; ACE: adenocarcinoma esofágico.

10,2/1.000 personas-año, mientras que en mujeres rondaba el 4,5/1.000 personas-año. Kubo y cols. (30), en un estudio que incluyó pacientes desde 1973 a 1998, encontraron un riesgo de desarrollo de ACE hasta 8 veces mayor en hombres que en mujeres; más aún, según se describe en el trabajo de Cook y cols. (31), los hombres no son solo más propensos al desarrollo de EB sino que, una vez que lo tienen, es más probable que este progrese hacia cáncer. En nuestro estudio, el 75% de los pacientes con EB fueron, hombres mientras que esta proporción se incrementó hasta el 88% en el caso del ACE.

Edad

Determinar el riesgo que entraña la edad en el desarrollo de una enfermedad asintomática, como es el caso del EB, resulta difícil. Si analizamos los resultados de Corley y cols. (32), veremos que casi todos los datos con los que contamos a este respecto son obtenidos de forma indirecta, a través de las diversas bases de datos de los servicios de endoscopia, principalmente. En su estudio, la incidencia de EB ajustada al volumen de endoscopias realizadas fue de 7/100.000 años/persona para la franja de edad de los 21-30 años (la más baja observada), incrementándose paulatinamente hasta alcanzar su máximo en la franja de edad de los 61-70 años (31/100.000 años-persona). En nuestro estudio, esta franja de mayor incidencia de EB se adelanta en casi una década, con una TI de los 50 a los 59 años de 20/100.000 años-persona, mientras que en el caso del ACE su pico de mayor incidencia se produce 20 años después, en la franja de los 70-79 años, con una TI de 6,5/100.000 años persona.

El porqué de la mayor incidencia entre la 5ª-6ª década de la vida se podría explicar por diferentes factores. El primero de ellos y que parece más importante es el efecto acumulativo del daño ocasionado por los ácidos/bases gástricas y biliares sobre la mucosa esofágica en la ERGE que, eventualmente, conducen a su metaplasia como mecanismo de defensa.

Otra observación que resulta de interés en el presente estudio es el análisis del comportamiento histológico según los diferentes grupos de edad. De esta forma hemos podido comprobar que, a medida que la población es más añosa, aumenta el número de casos con cambios histológicos progresivos, hasta alcanzar un pico de incidencia máximo en los 60-69 años que se mantiene relativamente alto, hasta la década siguiente. Llama la atención que este patrón ascendente de la displasia es bastante parecido al que observamos en el caso del ACE. Sin embargo, debemos ser conscientes de que al envejecer, además del factor carcinogénico *per se* del envejecimiento celular, también se adquieren otros hábitos, tanto o incluso más perjudiciales que la edad por sí misma. Si tomamos como referencia la Encuesta Nacional de Salud de España, publicada por el Ministerio de Sanidad, Igualdad y Políticas Sociales (33), veremos que es precisamente la franja de edad de los 50-60 años la que presenta uno de los mayores porcentajes en cuanto a consumo de tabaco (en torno al 34% de los hombres y el 30% de las mujeres). Otro dato que arroja esta encuesta es el hecho de que la obesidad (otro factor implicado en la aparición del EB) ha aumentado del 7,4% al 17% en los últimos 25 años, siendo el sexo masculino el mayormente afectado (aproximadamente un 18% de la población masculina, mayor de edad, padece obesidad, con un IMC > 30 kg/m^2), porcentaje que aumenta de forma directamente proporcional a la edad hasta disminuir en torno a los 74 años.

Obesidad

En el presente trabajo, los pacientes con EB y displasia presentaron un IMC más alto (28 kg/m^2) respecto al EBSD (25,11 kg/m^2) y al ACE (23,6 kg/m^2). Esta observación, aunque muy sesgada por nuestro bajo tamaño muestral, comparte los hallazgos obtenidos por Cook y cols. (34), en cuyo trabajo, de un total de 295 estudios, solo 10 cumplieron criterios de inclusión. La OR para la adiposidad fue de 0,99 por kg/m^2, con lo que concluyen que el riesgo atribuido clásicamente a la adiposidad es, quizá, menor de lo que se esperaba. La observación de Cook ha sido refrendada por el trabajo realizado por Kubo y cols. (35). En su estudio, sobre un total de 14 estudios y aportando 2.488 casos de ACE y 2.509 de cáncer de cardias, observaron que los pacientes con IMC > 25 kg/m^2 presentaban un riesgo aumentado tanto para ACE (OR 2,2 en hombres y 2,0 en mujeres) como para cáncer de cardias (OR 1,5). Según Vaughan (36), existen alteraciones tanto histológicas como genéticas y citométricas en pacientes con adiposidad centroabdominal, pero no con un IMC elevado, es decir, el riesgo atribuido a la adiposidad se centraba en la obesidad central (índice cadera-cintura < 1), patrón mayormente observado en la población masculina.

Otra línea de investigación valora el papel de la resistencia a la insulina que presenta la población obesa y que, como menciona Yu (37) en su trabajo, ya se ha mostrado relacionada con otros tipos de cáncer (mama, próstata, pulmón, colon y recto).

Consumo de alcohol y tabaco

En este estudio hemos observado que los pacientes con EB son mayormente abstemios, con una diferencia estadísticamente significativa respecto a aquellos con ACE. Según su comportamiento histológico, observamos un mayor número de pacientes consumidores de alcohol en el grupo ACE respecto al EB sin displasia y con displasia estable. Nuestro estudio comparte los resultados obtenidos por Veugelers y cols. (38) respecto al alcohol como FR asociado a la progresión del EB, sin embargo, discrepa de observaciones más recientes realizadas por Thrift y cols. (39). En su estudio, este último autor, tras revisar la base de datos del Consorcio BEACON, que incluye más de 3.000 pacientes, y compararlo con controles, encontró que niveles bajos de consumo diario (3-5 bebidas alcohólicas de baja graduación) son protectores frente al EB, mientras que consumos mayores no parecen más relacionados con la aparición/ausencia ni de EB o ACE.

En lo que respecta al consumo de tabaco, sí que existe evidencia sobre su potencial cancerígeno asociado al EB. A este respecto, merece la pena mencionar el estudio realizado por Cook y cols. (40), quienes encuentran una relación directamente proporcional entre el consumo de tabaco y la incidencia de EB, con una pendiente ascendente que alcanza su meseta en el consumo de 20 paquetes/año.

Longitud del esófago de Barrett

En lo que respecta a la longitud del EB (corto *vs.* largo) y la relación con su comportamiento histológico, en el presente trabajo hemos observado que aquellos pacientes con EB corto (< 3 cm) tienen un comportamiento histológico más benigno; la mayor proporción de ellos no desarrolla displasia y, de desarrollarla, esta permanece estable.

Identificar la extensión del Barrett como factor de riesgo asociado al desarrollo de displasia y ACE no es tarea fácil dado que casi todas las series con las que contamos hasta el momento son heterogéneas y mezclan resultados. A este respecto, merece la pena destacar el estudio realizado por Anaparthy y cols. (41). Entre sus resultados, que analizan 1.175 pacientes, se observa que los pacientes con EB > 3 cm muestran un riesgo de desarrollo de DAG o ACE del 28% por cada centímetro adicional. En este trabajo se comparte esta observación ya que, mientras que el 78% de los casos con EBSD presentaron una longitud del Barrett de < 3 cm, el grupo con cambios histológicos más agresivos y degeneración-progresión displásica mantenida presentó, en el 55% de los casos, una longitud del Barrett mayor de 3 cm. Más recientemente, en el trabajo de Pohl y cols. (42) se pone en duda la efectividad de los programas de despistaje, sobre todo en aquellos con EB corto y ultracorto. En su revisión, sobre 1.017 pacientes con ACE en estadio T1, se demuestra que para detectar un caso de ACE sobre EB previo se necesitaría, en el caso del EB largo, una revisión endoscópica anual sobre 450 pacientes; en el EB corto, sobre 3.440 pacientes, y en el caso del EB ultracorto, la nada desdeñable cifra de 12.364 pacientes.

La supervivencia del grupo ACE fue menor respecto a los demás grupos, con una media de 23 meses. Sin embargo, algo que no era *a priori* esperable es que la mayor supervivencia la encontramos en los pacientes con progresión de la displasia, mientras que la mayor mortalidad, exceptuando el grupo de ACE, la presenta el EB con displasia estable. Este resultado, aunque parecería contradictorio en un principio, queda explicado al analizar la población en cada uno de los grupos así como las diferentes causas de defunción. Observamos que, aunque falleció un mayor número de pacientes en el grupo de EB con displasia estable (7 en total, lo que equivale al 25% de la muestra), es precisamente este grupo el más añoso y con el IMC más alto, ambos factores relacionados de forma casi directa con las causas de defunción, esto es, ninguna a consecuencia de la enfermedad esofágica y sí como consecuencia de patología cardiovascular. El porcentaje de defunciones cuando los pacientes no presentaban displasia se mantuvo relativamente bajo (3,3%). Estos resultados avalan las observaciones realizadas por otros grupos de estudio (43-45) en relación a que los pacientes con EB

son bastante parecidos a la población general, esto es, que son los factores de riesgo cardiovascular los principales condicionantes de su supervivencia.

De los 40 pacientes en los que la displasia progresó, apareció ACE en 8 casos, todos ellos en periodos relativamente cortos de tiempo (15-60 meses); en cinco de los casos se pasó directamente de EBSD a ACE, esto es, sin mediar biopsias sugestivas de displasia. Solo encontramos antecedente de displasia en tres casos que progresaron a ACE. El porqué de este hallazgo se puede explicar por varios factores, quizá el más importante sea el debido a un muestreo inadecuado, biopsias insuficientes o interpretaciones histopatológicas equivocadas, o a una combinación de todas ellas.

En resumen, en el presente estudio hemos observado una mayor incidencia y prevalencia tanto de EB como de ACE en los últimos años. Como factores de riesgo encontramos el sexo masculino tanto para el desarrollo de EB como de ACE. Una mayor edad así como el consumo de alcohol se relacionan en mayor proporción con la presencia de ACE. El esófago de Barrett largo (> 3 cm) ha sido el único factor que hemos encontrado implicado en la progresión del EB. El diagnóstico de ACE se hace, la mayoría de las veces, con debut de la enfermedad neoplásica y, en menor número de casos, sobre un EB previo. Las enfermedades cardiovasculares y neoplásicas no esofágicas han sido los principales condicionantes de la mortalidad en los pacientes con EB.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hamilton Sr. Esophagitis. In: Phatology of the Gastrointestinal Tract. Second edition. Siu-Chun Ming, Harvey Goldman, Eds. Williams and Wilkins. 1998;20:433-74.
2. Nason KS, Wichienkuer PP, Awais O, et al. Gastroesophageal reflux disease symptom severity, proton pump inhibitor use, and esophageal carcinogenesis. Arch Surg 2011;146: 851-8. DOI: 10.1001/archsurg.2011.174
3. Moore M, Afaneh C, Benhuri D, et al. Gastroesophageal reflux disease: A review of surgical decision making. World J Gastrointest Surg 2016;8:77-83. DOI: 10.4240/wjgs.v8.i1.77
4. Ciriza-de-los-Ríos C. Barrett's esophagus: A review. Rev Esp Enferm Dig 2010;102:257-69. DOI: 10.4321/S1130-01082010000400006
5. King A, MacDonald C, Orn C. Understanding gastro-oesophageal reflux disease: A patient-cluster analysis. Int J Clin Pract 2008;62:1838-43. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2008.01929.x
6. Díaz-Rubio M, Moreno-Elola-Olaso C, Rey E, et al. Symptoms of gastro-oesophageal reflux: Prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population. Aliment Pharmacol Ther 2004;191:95-105. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01769.x
7. Rey E, Álvarez-Sánchez A, Rodríguez-Artalejo F, et al. Onset and disappearance rates of gastroesophageal reflux symptoms in the Spanish population, and their impact on quality of life. Rev Esp Enferm Dig 2009;101:477-82. DOI: 10.4321/S1130-01082009000700005
8. Hamilton SR, Smith RR, Cameron JL. Prevalence and characteristics of Barrett esophagus in patients with adenocarcinoma of the esophagus or esophagogastric junction. Hum Pathol 1988;19:942-8. DOI: 10.1016/S0046-8177(88)80010-8
9. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: An endoscopic study. Gastroenterology 2005;129:1825-31. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.08.053
10. Spechler SJ, Souza RF. Barrett's esophagus. N Engl J Med 2014;371: 836-45. DOI: 10.1056/NEJMra1314704
11. Gerson LB, Shetler K, Triadafilopoulos G. Prevalence of Barrett's esophagus in asymptomatic individuals. Gastroenterology 2002;123:461-7. DOI: 10.1053/gast.2002.34748
12. Alcedo J, Ferrández A, Arenas J, et al. Trends in Barrett's esophagus diagnosis in Southern Europe: Implications for surveillance. Dis Esophagus 2009;22:239-48. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2008.00908.x
13. Sánchez Robles C, Santalla Peciña F, Retamero Orta MD. Barrett esophagus. An epidemiological study in an area of Spain. Rev Esp Enferm Dig 1995;87:353-5.
14. Bytzer P, Christensen PB, Damkier P, et al. Adenocarcinoma of the esophagus and Barrett's esophagus: A population-based study. Am Gastroenterol 1999;94:86-91. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.00776.x
15. Prateek S. The worldwide prevalence of Barrett's esophagus. World Gastroenterology News 2001;1:22-5.
16. Dulai GS, Guha S, Kahn KL, et al. Preoperative prevalence of Barrett's esophagus in esophageal adenocarcinoma: A systematic review. Gastroenterology 2002;122:26-33. DOI: 10.1053/gast.2002.30297
17. Ford AC, Forman D, Reynolds PD, et al. Ethnicity, gender, and socioeconomic status as risk factors for esophagitis and Barrett's esophagus. Am J Epidemiol 2005;162:454-60. DOI: 10.1093/aje/kwi218
18. Wang KK, Sampliner RE, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol 2008;103:788-97. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01835.x
19. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, et al. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. N Engl J Med 1999;340:825-31. DOI: 10.1056/NEJM199903183401101
20. Flejou J F. WHO Classification of digestive tumors: The fourth edition. Ann Pathol 2011;31:S27-31.
21. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DE, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: Standardized classification with provisional clinical information. Hum Pathol 1983;14:931-68. DOI: 10.1016/S0046-8177(83)80175-0
22. Sharma P, Dent J, Armstrong D, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: The Prague C & M criteria. Gastroenterology 2006;13:1392-9. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.08.032
23. Vahabzadeh B, Seetharam AB, Cook MB, et al. Validation of the Prague C & M criteria for the endoscopic grading of Barrett's esophagus by gastroenterology trainees: A multicenter study. Gastrointest Endosc 2012;75:236-41. DOI: 10.1016/j.gie.2011.09.017
24. Simard EP, Ward EM, Siegel R, et al. Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008. CA Cancer J Clin 2012;62:118-28. DOI: 10.3322/caac.20141
25. Dubecz A, Solymosi N, Stadlhuber RJ, et al. Does the incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia continue to rise in the twenty-first century? - A SEER database analysis. J Gastrointest Surg 2014;18:124-9. DOI: 10.1007/s11605-013-2345-8
26. Runge TM, Abrams JA, Shaheen NJ. Epidemiology of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. Gastroenterol Clin North Am 2015;44:203-31. DOI: 10.1016/j.gtc.2015.02.001
27. Yousef F, Cardwell C, Cantwell MM, et al. The incidence of esophageal cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: A systematic review and meta-analysis. Am J Epidemiol 2008;168:237-49. DOI: 10.1093/aje/kwn121
28. Gilbert EW, Luna RA, Harrison VL, et al. Barrett's esophagus: A review of the literature. J Gastrointest Surg 2011;15:708-18. DOI: 10.1007/s11605-011-1485-y
29. Corley DA, Levin TR, Habel LA, et al. Surveillance and survival in Barrett´s adenocarcinomas: A population-based study. Gastroenterology 2002;122:633-40. DOI: 10.1053/gast.2002.31879
30. Kubo A, Corley DA. Marked regional variation in adenocarcinomas of the esophagus and the gastric cardia in the United States. Cancer 2002;95:2096-102. DOI: 10.1002/cncr.10940
31. Cook MB, Wild CP, Forman D. A systematic review and meta-analysis of the sex ratio for Barrett's esophagus, erosive reflux disease, and nonerosive reflux disease. Am J Epidemiol 2005;162:1050-61. DOI: 10.1093/aje/kwi325
32. Corley DA, Kubo A, Levin TR, et al. Race, ethnicity, sex and temporal differences in Barrett's oesophagus diagnosis: A large community-based study, 1994-2006. Gut 2009;58:182-8. DOI: 10.1136/gut.2008.163360

33. Instituto Nacional de Estadística. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Encuesta Nacional de Salud 2011-2012. http://www.ine.es/prensa/np770.pdf
34. Cook MB, Greenwood DC, Hardie LJ, et al. A systematic review and meta-analysis of the risk of increasing adiposity on Barrett´s esophagus. Am J Gastroenterol 2008;103:292-300. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01621.x
35. Kubo A, Corley DA. Body mass index and adenocarcinomas of the esophagus or gastric cardia: A systematic review and meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15:872-8. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0860
36. Vaughan TL, Kristal AR, Blount PL, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use, body mass index, and anthropometry in relation to genetic and flow cytometric abnormalities in Barrett's esophagus. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002;11:745-52.
37. Yu H, Rohan T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. J Natl Cancer Inst 2000;92:1472-89. DOI: 10.1093/jnci/92.18.1472
38. Veugelers PJ, Porter GA, Guernsey DL, et al. Obesity and lifestyle risk factors for gastroesophageal reflux disease, Barrett esophagus and esophageal adenocarcinoma. Dis Esophagus 2006;19:321-8. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2006.00602.x
39. Thrift AP, Cook MB, Vaughan TL, et al. Alcohol and the risk of Barrett's esophagus: A pooled analysis from the International BEACON Consortium. Am J Gastroenterol 2014;109:1586-94. DOI: 10.1038/ajg.2014.206
40. Cook MB, Shaheen NJ, Anderson LA, et al. Cigarette smoking increases risk of Barrett's esophagus: An analysis of the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium. Gastroenterology 2012;142:744-53. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.049
41. Anaparthy R, Gaddam S, Kanakadandi V, et al. Association between length of Barrett's esophagus and risk of high-grade dysplasia or adenocarcinoma in patients without dysplasia. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:1430-6. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.05.007
42. Pohl H, Pech O, Arash H, et al. Length of Barrett's oesophagus and cancer risk: Implications from a large sample of patients with early oesophageal adenocarcinoma. Gut 2016;65:196-201. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309220
43. Van der Burgh A, Dees J, Hop WC, et al. Oesophageal cancer is an uncommon cause of death in patients with Barrett's oesophagus. Gut 1996;39:5-8. DOI: 10.1136/gut.39.1.5
44. Moayyedi P, Burch N, Akhtar-Danesh N, et al. Mortality rates in patients with Barrett's oesophagus. Aliment Pharmacol Ther 2008;27:316-20. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03582.x
45. Portale G, Peters JH, Hsieh CC, et al. Esophageal adenocarcinoma in patients < or = 50 years old: Delayed diagnosis and advanced disease at presentation. Am Surg 2004;70:954-8.