

Esófago de Barrett: diagnóstico y seguimiento

Barrett's esophagus: diagnosis and follow-up

J. FERRANDO e I. FERRANDO

Hospital Clínic Universitari. Facultat de Medicina. Universitat de Valencia.

RESUMEN

El esófago de Barrett, que es una complicación del reflujo gastroesofágico en la cual el epitelio escamoso del esófago es reemplazado por epitelio columnar, debe su importancia a que se considera como una condición precancerosa. Como de los tipos de epitelio que podemos encontrar, el único que parece poseer capacidad de malignización es el intestinal especializado, actualmente y con un criterio histológico, el esófago de Barrett se define como presencia de mucosa columnar con metaplasia intestinal en el esófago inferior, independientemente de su longitud. Su diagnóstico es histológico por el estudio de las biopsias tomadas bajo visión endoscópica, siendo la displasia el marcador más importante como indicador del riesgo de malignización. Para el seguimiento de estos pacientes, del que se cuestiona la relación costo-beneficio, se propone definir grupos de pacientes de riesgo bajo, medio o alto, para un seguimiento diferenciado, de manera que la relación costo-beneficio sea adecuada.

Palabras clave: Esófago de Barrett. Reflujo gastroesofágico. Condición precancerosa.

SUMMARY

Barrett's esophagus, which is a complication of the gastroesophageal reflux in which the squamous epithelium of the esophagus is replaced by the cylindrical epithelium, owes its importance to the fact that it is considered a precancerous condition. Since the only one of the epithelium types that we can find that seems to possess the capacity of malignization is

the specialized intestinal one, at present and with histological criterion, the Barrett's esophagus is defined as presence of columnar mucosa with intestinal metaplasia in the inferior esophagus, independently of its length. Its diagnosis is histological by the study of the biopsies taken under endoscopic view, the dysplasia being the most important marker as indicator of malignization risk. For the follow-up of these patients, in which the cost-benefit relationship is questioned, it is proposed to define groups of low, middle or high risk patients for a differentiated follow-up, so that the cost-benefit relationship is adequate.

Key words: Barrett's esophagus. Gastroesophageal reflux. Precancerous condition.

INTRODUCCIÓN

El esófago de Barrett es una complicación del reflujo gastroesofágico que debe su importancia a que se considera como una condición precancerosa o de mayor riesgo de cáncer. Clásicamente se define como una condición en la cual una variable longitud de epitelio escamoso del esófago distal, es reemplazado por epitelio columnar.

Punto clave 1

El esófago de Barrett es una condición precancerosa o de mayor riesgo de cáncer¹.

De acuerdo con esta definición el diagnóstico debe hacerse, cuando el epitelio columnar es obtenido con una biopsia tomada 2-3 cm por encima del borde proximal de los pliegues gástricos. Sin embargo, si estos 2-3 cm están tapizados por epitelio intestinal especializado, también debemos considerarlo como esófago de Barrett².

Correspondencia:

J. Ferrando
Unidad de Endoscopia
Hospital Clínic Universitario
Avda. Blasco Ibáñez, 17
46010 Valencia

Punto clave 2

Clásicamente se define el esófago de Barrett como una condición en la cual, una variable longitud de epitelio escamoso del esófago distal, es sustituido por epitelio columnar.

Punto clave 3

Actualmente y con un criterio histológico, el esófago de Barrett se define como la presencia de mucosa columnar con metaplasia intestinal en el esófago inferior independientemente de su extensión.

Este punto es importante conocerlo, porque prácticamente es éste el único tipo de epitelio sobre el que puede desarrollarse el cáncer. Precisamente por este motivo, últimamente tiende a definirse el esófago de Barrett como la presencia de mucosa columnar con metaplasia intestinal en el esófago inferior, incluida la mucosa que tapiza el esfínter esofágico inferior. La importancia de este cambio en la definición es que la metaplasia de Barrett se ha convertido así en un criterio histológico más que endoscópico, ya que sólo sería posible identificar la metaplasia intestinal, mediante el estudio histológico. Basados en esta nueva definición, se pueden distinguir dos tipos de esófago de Barrett, el clásico de 3 o más cm y el llamado corto e, incluso, ultracorto por algunos autores, cuya condición es la existencia de metaplasia intestinal. Este esófago de Barrett corto, aunque no predisponga tanto al cáncer como el clásico^{2,3}, es unas diez veces más frecuente, por lo que puede explicar el aumento en la incidencia del adenocarcinoma de esófago detectado en los últimos años. Faltan estudios para ver si estaría justificado tomar biopsias sistemáticas a todos los pacientes sometidos a endoscopia por cualquier motivo, para determinar si existe o no metaplasia intestinal.

Punto clave 4

El epitelio intestinal especializado es prácticamente el único tipo de epitelio sobre el que se puede desarrollar el cáncer.

DIAGNÓSTICO

No existe una clínica propia del esófago de Barrett. Los síntomas que presentan estos pacientes son los propios del reflujo gastroesofágico o los de sus complicaciones. Además, un buen porcentaje de ellos, que se estima aproximadamente en un tercio, no ha presentado síntomas en el momento del diagnóstico.

Aunque radiográficamente se han descrito signos sugestivos de esófago de Barrett o se puede poner de

manifiesto la existencia de una hernia hiatal, que coexiste con él en muchas ocasiones, la realidad es que su diagnóstico depende, esencialmente, de la endoscopia y biopsia.

Diagnóstico endoscópico

Cuando por la existencia de un esófago de Barrett clásico, la unión escamoso-columnar se encuentra desplazada, puede adoptar formas muy variadas, pero perfectamente diferenciadas debido a la coloración blanquecina o rosa pálido de la mucosa escamosa y al rojizo del epitelio columnar.

Aspecto de la unión escamoso-columnar desplazada

Por el aspecto endoscópico de la unión entre ambas mucosas, se han descrito dos tipos distintos de esófago de Barrett: el **circunferencial** y el tipo a **islotas**. En el primero, más propio de personas jóvenes, existe una línea de demarcación escamoso-columnar relativamente recta, aunque con más frecuencia es bastante irregular, con extensión en lengüetas, llamas o dedos, pero la característica fundamental es que por debajo de esta unión, el esófago se halla totalmente tapizado por epitelio columnar. En el llamado a islotas, más frecuente en los adultos, además de un límite muy irregular, se observa la persistencia de islotas de epitelio escamoso por debajo del mismo.

Aspecto del segmento esofágico tapizado por mucosa columnar

El aspecto de la mucosa metaplásica que tapiza el segmento esofágico es, en la mayor parte de los casos, uniformemente lisa, brillante y de un color homogéneo. En ocasiones puede encontrarse congestiva, eritematosa, friable y sangra al mínimo roce. Algunas veces, su aspecto se parece al de una gastritis atrófica e, incluso, puede distinguirse una llamativa acentuación del patrón vascular submucoso, especialmente a nivel del esófago distal. Por último, el aumento del espesor de los pliegues y el aspecto granular o polipoide que puede tener la mucosa, plantea el diagnóstico diferencial con el adenocarcinoma, circunstancia que sólo puede aclararse con la biopsia. Así pues, tanto para asegurar la existencia de un esófago de Barrett, como para el diagnóstico de sus posibles complicaciones, es absolutamente necesaria la toma de biopsias adecuadas, que deben hacerse bajo control endoscópico para evitar áreas de mucosa escamosa que pueden coexistir dentro del epitelio columnar y nos lleven a un falso diagnóstico.

Diagnóstico histológico

El epitelio columnar del esófago de Barrett tiene una naturaleza heterogénea. Se trata de un mosaico

de células, glándulas y cambios arquitecturales, que muestran grados variables de maduración hacia el epitelio intestinal o gástrico. De entre este mosaico de células, glándulas y tipos arquitecturales que forman el esófago de Barrett, con el que para mayor complicación pueden coexistir, además, cambios inflamatorios y atróficos⁴, pueden distinguirse tres tipos de epitelio columnar, diferenciables morfológicamente y de distinto significado respecto a su evolución hacia la malignidad⁵: el epitelio tipo fundus gástrico, el de tipo cardial y el intestinal especializado. Este último tipo histológico, que parece ser el único que puede malignizarse, está asociado a una alta tasa de movimientos celulares, como se ha demostrado con tinciones con timidina y a una alta proporción de células proliferativas⁶. En varios estudios ha sido reconocida la distribución zonal de los distintos tipos tisulares, con epitelio fúndico y de tipo cardial localizados en la parte más distal y epitelio intestinal especializado en la parte más proximal del segmento metaplásico, **lo cual tiene importancia para saber qué sitio es el más adecuado para la toma de biopsias**, si bien pueden haber excepciones a esta localización⁷.

Punto clave 5

Las biopsias para el diagnóstico histológico deben tomarse siempre de la parte más proximal del segmento metaplásico, que es donde suele estar el epitelio intestinal especializado y la displasia.

Por último, el grupo de Chandrasoma en Los Angeles⁸ ha examinado la región cardial en un gran número de autopsias, donde el historial del paciente no hacía mención de que existiese una enfermedad por reflujo y encuentra que en la inmensa mayoría de los jóvenes por debajo de los 20 años de edad, el epitelio escamoso se continuaba directamente con mucosa oxíntica del fundus gástrico, es decir, no existía el cardias gástrico histológico. La mucosa correspondiente a la definición de cardias gástrico aparece en el grupo de mayores de 20 años y la longitud de la zona que contenía glándulas mucosas, es decir, glándulas cardiales, casi siempre fue menor de 1 cm. En el mismo trabajo, también se encontró un significativo número de casos de todas las edades, donde el epitelio escamoso se continuaba directamente con mucosa oxíntica, sin que existiese mucosa cardial. La interpretación de estos hallazgos es que en el individuo normal, el epitelio escamoso que tapiza el esófago, se continúa directamente con la mucosa oxíntica del fundus gástrico sin que exista mucosa cardial y se cree que la existencia de una pequeña longitud de este tipo de mucosa en los adultos es el resultado de un mínimo reflujo asintomático. La longitud de este tipo de mucosa será mayor, cuando más intenso sea el reflujo y concluyen que

su existencia es siempre patológica. A partir de esta mucosa pueden producirse cambios que nos conduzcan al epitelio intestinal especializado que es, como hemos dicho más arriba, el único que tiene capacidad para malignizarse.

Indicadores de riesgo de cáncer

El problema más importante que plantea el esófago de Barrett es, sin ninguna duda, el de su posible malignización. Actualmente, como resultado de numerosas investigaciones^{5,9}, se reconoce su asociación con el adenocarcinoma y es considerado como una condición precancerosa, incluso para los más detractores. Los factores que se consideran de riesgo de malignización son, fundamentalmente:

Punto clave 6

Hay autores que defienden que la existencia de mucosa cardial siempre es patológica y debida a un reflujo más o menos sintomático.

Longitud del segmento de epitelio columnar

Algunos estudios han demostrado que el riesgo de cáncer aumenta con la longitud del segmento columnar metaplásico¹⁰, lo cual es lógico si se piensa que se trata de pacientes con mayor agresividad del líquido refluído y/o mayor tiempo de contacto del mismo con la mucosa esofágica.

Displasia

Hay acuerdo unánime de que la **displasia epitelial** es el «patrón oro», es decir, lo que mejor indica el riesgo de desarrollar un cáncer. Su diagnóstico es histológico y se basa en criterios citológicos y arquitecturales^{10,11}. Si bien, en teoría, la displasia puede presentarse en cualquiera de los tipos epiteliales que histológicamente pueden constituir la mucosa gástrica metaplásica, se manifiesta muy especialmente y para la mayoría, casi exclusivamente, en el epitelio columnar especializado o de tipo intestinal.

Punto clave 7

La displasia epitelial continúa siendo el «patrón oro» como indicador del riesgo de malignización.

Por último, hay que subrayar que la progresión del esófago de Barrett a carcinoma no es obligatoria y que, incluso, cuando se desarrolla una displasia, puede permanecer estable y, para algunos, hasta regresar. Aunque han habido publicaciones esporádicas que señalan la posible regresión de la displasia, la realidad es que faltan datos que indiquen que una

terapéutica idónea, pueda conducir a la regresión o a la estabilización de la displasia en el esófago de Barrett. Debido a la relativa poca frecuencia de la displasia, se necesitarán estudios multicéntricos que nos puedan definir la historia natural de la misma y su respuesta al tratamiento^{11,12}, ya que su desarrollo es el resultado de una inestabilidad genómica y de cambios genéticos progresivos con pérdida del control proliferativo, lo que hace difícil pensar en una regresión de este proceso.

Ante toda esta problemática de la displasia aún no aclarada en determinados puntos, el desarrollo de otros marcadores menos subjetivos que puedan indicar la posibilidad de progresión hacia la neoplasia, pueden suplir o complementar a la displasia. A continuación se estudian algunos de ello:

Otros marcadores de riesgo de cáncer

Si nos preguntamos si existen otros marcadores que puedan reemplazar al tradicional «patrón oro» histológico que es la displasia, tendremos que contestar que no. Sin embargo, en la evolución desde el tejido normal hacia la displasia leve y severa, se detectan una serie de cambios en las células que, en cierta forma, pueden ayudar a identificar grupos de mayor riesgo de cáncer, para poder realizar en ellos un seguimiento diferenciado¹³⁻¹⁵. Entre las más estudiadas de estas modificaciones celulares figuran la aneuploidía, el incremento en la proporción de células que están entrando en la fase G1, S y G2 del ciclo celular, lo que supone un aumento en la tasa de mitosis, la expresión de oncogenes y sus productos (proteína p53, C-erb2, CEA, etc.), ciertas anomalías cromosómicas y cambios en la composición de las mucinas.

Factores ambientales

El papel de los factores ambientales en la progresión de la displasia hacia el adenocarcinoma es mal conocido. El tabaco y el alcohol, han sido estudiados ampliamente en su papel como agentes etiológicos del esófago de Barrett, pero existen pocas investigaciones sobre su papel en el desarrollo de displasia y, sobre todo, en el de malignidad¹⁶. Faltan estudios para determinar el papel exacto de estos dos factores ambientales.

Esofagitis crónica

La esofagitis crónica, debida a la persistencia del reflujo gastroesofágico, sobre todo en aquellos casos en los que el material refluído es especialmente nocivo, ha sido implicada como causa del desarrollo de displasia y posterior adenocarcinoma¹⁷. También en esta circunstancia existe controversia, ya que al lado de publicaciones que no encuentran diferencias, hay otras que señalan una gran asociación.

SEGUIMIENTO

La mayoría de los estudiosos del problema defienden que el esófago de Barrett es una situación de mayor riesgo de cáncer por lo que se plantea la necesidad del seguimiento de estos pacientes, sobre todo porque, además, los tratamientos propuestos para conseguir su regresión (médicos, quirúrgicos, abrasivos o combinación de ellos) en general, no la han conseguido y persiste el riesgo¹⁸⁻¹⁹.

Punto clave 8

Aunque se han publicado algunas excepciones, prácticamente ningún tratamiento asegura la regresión del esófago de Barrett y, por lo tanto, no evita la posibilidad de su malignización.

Es claro que el pronóstico de los pacientes que se presentan con síntomas de adenocarcinoma de Barrett es sombrío. No lo cambiaremos si no modificamos nuestra estrategia en la vigilancia de los pacientes con esófago de Barrett, intentando el reconocimiento y detección precoz de los cambios neoplásicos, para poder ofrecer a los pacientes un tratamiento quirúrgico eficaz.

No ofrece ninguna duda que para el diagnóstico del esófago de Barrett, el mejor y prácticamente el único método adecuado, es la biopsia endoscópica, ya que los distintos tipos de mucosa y las posibles «alteraciones» que las acompañan, sólo pueden detectarse por el estudio histológico de las muestras. Estas biopsias deben tomarse, fundamentalmente, del límite de la unión escamoso-columnar y hasta 1 o 2 cm por debajo del mismo, ya que esta es la zona de mayor riesgo de desarrollar un adenocarcinoma, y es en esta parte más proximal del segmento metaplásico, donde se sitúa, principalmente, el epitelio columnar especializado⁷. Por supuesto que se deben tomar biopsias de todo el segmento metaplásico y, especialmente, de aquellas zonas en las que se observe alguna alteración macroscópica.

Punto clave 9

El único método para el diagnóstico adecuado del esófago de Barrett es el estudio de la biopsia obtenida por control endoscópico.

Comparados con la población general, los pacientes con esófago de Barrett tienen un riesgo aumentado de desarrollar un cáncer de esófago, que se estima hasta para los más detractores entre 30 y 50 veces mayor. Este incremento de riesgo se da principalmente en aquellos pacientes en los que el epitelio metaplásico es del tipo columnar especializado, siendo para algunos **el único epitelio sobre el cual se desa-**

rolla el cáncer. Los 9 casos de displasia sobre epitelio de Barrett²⁰ y los 18 adenocarcinomas vistos por nosotros, coexistían con epitelio especializado. Así, nuestras observaciones también señalan que los pacientes cuyo epitelio metaplásico es del tipo intestinal especializado, tienen mayor riesgo de cáncer que los de los tipos cardial o de fundus gástrico, por lo que al menos deben considerarse como de riesgo medio para el cáncer.

La relación de los factores ambientales, como el alcohol y el tabaco, con el mayor riesgo de malignización en el esófago de Barrett es un punto controvertido en la literatura. En nuestro trabajo²⁰, tampoco hemos encontrado relación entre el tabaco y el alcohol con la longitud de la metaplasia ni con la existencia de displasia o cáncer. Por lo tanto, parece ser que el hecho de abusar de cualquiera de estos dos tóxicos, no supone un mayor riesgo de malignización, de lo que se deduce que no deben ser considerados pacientes de mayor riesgo para su vigilancia por este motivo. Sin embargo, ambos tóxicos, al disminuir el tono del esfínter esofágico inferior, favorecen el reflujo y, por lo tanto, sus consecuencias, una de las cuales es el esófago de Barrett, por lo que a nuestro juicio, cuando exista un consumo importante de ambos tóxicos, el paciente debe ser considerado de riesgo medio a efectos del seguimiento.

La esofagitis crónica y la mayor longitud del segmento metaplásico esofágico son dos circunstancias que, a nuestro juicio, responden a una misma causa, es decir, a que por su composición química, el material refluído sea más agresivo y/o persista más tiempo en contacto con la mucosa esofágica. Estas dos situaciones son independientes de que el paciente presente más o menos síntomas e incluso de que esté asintomático. Se han descrito casos con amplias zonas de mucosa metaplásica sin el menor síntoma por parte del paciente. En estos casos, por la «irritación» más intensa y/o más continua que se produce sobre la mucosa esofágica, es lógico el desarrollo de fenómenos reparativos, que lleven a un esófago de Barrett y puedan conducir a una «inestabilidad» genómica, que sea el inicio del camino hacia la malignidad. En nuestra experiencia²⁰, el 80% de nuestros pacientes con displasia presentaban al mismo tiempo lesiones de esofagitis, y entre los que no presentaban displasia, la esofagitis fue del 72%, lo cual no es estadísticamente significativo. La longitud de la zona metaplásica sí que fue estadísticamente mayor en los pacientes con displasia que en los que no la presentaron, ya que fue igual o superior a los 5 cm en el 80% de los primeros y sólo en el 46% de los segundos. La mayor extensión del segmento metaplásico indica, a nuestro juicio, una mayor agresividad del material refluído y/o un mayor tiempo de contacto del mismo con la mucosa esofágica, por lo que los pacientes con una extensión de la metaplasia gástrica de 5 o más cm deben incluirse en el grupo de riesgo medio.

De acuerdo con la mayoría de los autores, la displasia epitelial continúa siendo el «patrón oro» como marcador de riesgo aumentado de malignidad y cuando es positiva, el paciente debe ser sometido a una vigilancia especial, ya que debe ser considerado como de riesgo alto, pero ante los problemas inter e intraobservador que presenta su interpretación, se han estudiado, como ya hemos visto, otros marcadores, con objeto de que juntos o separados puedan identificar grupos de mayor riesgo de cáncer. Del análisis de estos estudios, podemos concluir que si alguno de ellos es positivo, aun en ausencia de displasia, está indicando la existencia de una «inestabilidad genómica», por lo que a los pacientes que tengan alguno de ellos positivo, debemos incluirlos en el grupo de pacientes de alto riesgo para desarrollar malignidad.

Punto clave 10

Hay que distinguir pacientes de distinto riesgo para un seguimiento diferenciado con objeto de que el coste-beneficio sea adecuado.

Respecto al riesgo de malignización y de acuerdo con lo que hemos analizado, proponemos diferenciar tres grupos de pacientes de esófago de Barrett, para un seguimiento diferenciado, de manera que la relación costo-beneficio sea adecuada:

1. **Pacientes de bajo riesgo**, que incluiría aquellos cuyo epitelio metaplásico sea de tipo cardial o fúndico y los marcadores tumorales sean negativos. En estos casos es suficiente con un control endoscópico-biopsico cada 5 años, hasta los 70 años en los que se suprime el seguimiento

2. **Pacientes de riesgo medio**. Comprende a los fumadores y bebedores importantes, a los que tienen una extensión de la metaplasia igual o mayor de 5 cm y a aquellos cuyo epitelio metaplásico sea de tipo intestinal especializado. En este grupo, el control endoscópico-biopsico debería ser anual, suprimiéndolo también a los 70 años.

3. **Pacientes de alto riesgo**. Son los que tienen displasia en el estudio histológico de las biopsias obtenidas durante la primera exploración o que sea positivo alguno de los marcadores tumorales distintos de la displasia. En este caso debemos diferenciar dos subgrupos:

A. *Pacientes con displasia leve o alguno de los marcadores tumorales positivo*. Proponemos un control endoscópico-biopsico cada seis meses, hasta que en dos exploraciones consecutivas no encontremos displasia ni otros marcadores tumorales positivos, con lo cual se pasaría a control anual como los del grupo anterior.

B. *Pacientes con displasia severa*. En estos casos, debemos repetir la endoscopia-biopsia inmediatamente, debido a la posibilidad de la existencia de un cáncer

en vecindad. Si se confirma la displasia severa, se aconseja el estudio por dos patólogos distintos y si coinciden en el diagnóstico y, además, existen otros marcadores tumorales positivos, plantear seriamente el tratamiento quirúrgico a no ser que exista contraindicación, en cuyo caso elegiríamos otras opciones terapéuticas.

En nuestra opinión, la mayoría de los marcadores tumorales comentados distintos de la displasia, no deben emplearse de forma rutinaria en la clínica diaria, para el estudio de estos pacientes, pero debe continuar su investigación por los grupos especialmente dedicados al problema, no sólo para marcar las pautas para llegar a un diagnóstico precoz en período útil, sino para intentar conocer mejor la historia natural de este proceso hacia la malignización.

Por último, no están bien establecidas las pautas de seguimiento del llamado esófago de Barrett corto, con menor capacidad de malignización que el clásico, pero también mucho más frecuente. Se necesitarán más estudios para poder establecerlas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Spechler SJ, Goyal RK. Barrett esophagus. *N Engl J Med* 1986;315:362-71.
2. Weston AP, Krompotich PT, Cherian R, et al. Prospective long-term endoscopic and histological follow-up of short segment Barrett's esophagus comparison with traditional long segment Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1997;92:407-13.
3. Sharma P, Topalovski M, Mayo MS, Weston AP. Methylene blue chromoendoscopy for detection of short-segment Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2001;54:289-93.
4. Pellish LJ, Hermos JA, Eastwood, GL. Cell proliferation in three types of Barrett's epithelium. *Gut*. 1980;21:26-31.
5. Hameteman W, Tytgat GNJ, Houthoff H, et al. Barrett esophagus; development of dysplasia and carcinoma. *Gastroenterology* 1989;96:1249-56.
6. Gray MR, Hall PA, Lane D, et al. Proliferating cell nuclear antigen immunolocalization in Barrett's columnar lined oesophagus. *Gastroenterology* 1991;100:A367.
7. Morales TG, Sampliner RE, Bhattacharyya A. Intestinal metaplasia of the gastric cardia. *Am J Gastroenterol* 1997;92:414-8.
8. Cameron AJ, Ott BJ, Payne WS. The incidence of adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 1985;313:857-9.
9. Chandrasoma P. Pathophysiology of Barrett's esophagus. *Semin Thorac Cardiovas Surg* 1997;9:270-8.
10. Iftikhar SY, James PD, Steele RJC, et al. Length of Barrett's oesophagus: an important factor in the development of dysplasia and adenocarcinoma. *Gut* 1992;33:1155-8.
11. Wright TA. High-grade dysplasia in Barrett's oesophagus. *Br J Surg* 1997;84:760-6.
12. Clark GW, Ireland AP, Demeester TR. Dysplasia in Barrett's esophagus. Diagnosis, surveillance and treatment. *Dig Dis* 1996;14:213-27.
13. Reid BK, Haggitt RC, Rubin CE, et al. Barrett's esophagus flow cytometric complements histology in direction of patients at risk for adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1987;93:1-5.
14. Reid BJ, Sánchez CA, Blount PL, Levine DS. Barrett's esophagus: cell cycle abnormalities in advancing stages of neoplastic progression. *Gastroenterology* 1993;105:119-29.
15. Younes M, Ertan A, Lechago LV, et al. P53 protein accumulation is a specific marker of malignant potential in Barrett's metaplasia. *Dig Dis Sci* 1997;42:697-701.
16. Zhang ZN, Kurtz RC, Sun M, et al. Adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia: medical conditions, tobacco, alcohol and socioeconomic factors. *Cancer epidemiol. Biomarkers Prev* 1996;5:761-8.
17. Eisen GM, Sandler RS, Murray S, Gottfried M. The relationship between gastroesophageal reflux disease and its complications with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1997;92:27-31.
18. Ortiz A, Martínez de Haro LF, Parrilla P, et al. Conservative treatment versus antireflux surgery in Barrett's oesophagus: long-term results of a prospective study. *Br J Surg* 1996;83:274-8.
19. Malesci A, Savarino V, Zenith P, et al. Partial regression of Barrett's esophagus by long-term therapy with high-dose omeprazole. *Gastrointest Endosc* 1996;44:700-5).
20. Ferrando I, Ferrando J, Reig G, et al. Esófago de Barrett. Marcadores para diferenciar grupos de riesgo. *Rev Esp Enf Dig* 1998;90:431-40.