

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Aspectos actuales sobre la fisiopatogenia del esófago de Barrett

Ignacio Morales Martínez^{1*} , Misdrialis Martínez Romero² , Raúl Brizuela Quitanilla³ 

¹Hospital Universitario “Celestino Hernández Robau”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

²Hospital Clínico Quirúrgico Universitario “Carlos J. Finlay”, Marianao, La Habana, Cuba

³Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso, 10 de Octubre, La Habana, Cuba

*Ignacio Martínez Morales. ignaciom@infomed.sld.cu

Recibido: 11/10/2021 - Aprobado: 10/02/2022

RESUMEN

Introducción: el esófago de Barret se produce cuando el epitelio escamoso estratificado esofágico es sustituido por epitelio de tipo columnar y se confirma mediante biopsia la presencia de metaplasia intestinal. La enfermedad por reflujo gastroesofágico es su principal factor de riesgo. Se considera la única condición premaligna identificable para el adenocarcinoma esofágico. Los progenitores de las células metaplásicas no son bien conocidos y pueden ser a partir de células maduras del epitelio escamoso o de células progenitoras inmaduras. Influyen en su desarrollo factores medioambientales que actúan sobre una predisposición genética intrínseca. Son varias las investigaciones desarrolladas por la comunidad científica internacional a partir de modelos animales y humanos.

Objetivo: hacer un resumen de lo expuesto en la literatura para que valga de herramienta de consulta.

Métodos: se realizó una búsqueda bibliográfica a través de PubMed y Google Académico, en inglés y español. Se consultaron, fundamentalmente, revistas científicas de los últimos años contenidas en la base de datos Medline, otras de similar calidad pero que no son parte de Medline y algunas tesis.

Conclusiones: la comprensión de la fisiopatogenia, que tiene en cuenta las células que originan la metaplasia intestinal y la identificación temprana de los estados de progresión al adenocarcinoma, ha ganado una significativa atracción en la investigación a través de modelos humanos y animales durante los últimos años. El conocimiento de la respuesta inmune y el medioambiente luminal sobre una base genética permitirá colocar los recursos en los pacientes con alto riesgo y evitará procedimientos innecesarios a pacientes de menor riesgo.

Palabras clave: Esófago de Barrett; fisiopatogenia

ABSTRACT

Introduction: Barrett's esophagus occurs when esophageal stratified squamous esophageal epithelium is replaced by columnar-type epithelium and the presence of intestinal metaplasia is confirmed by biopsy. Gastroesophageal reflux disease is its main

risk factor. It is considered the only identifiable premalignant condition for esophageal adenocarcinoma. The progenitors of metaplastic cells are not well known and may be from mature squamous epithelial cells or from immature progenitor cells. Their development is influenced by environmental factors acting on an intrinsic genetic predisposition. Several investigations have been carried out by the international scientific community on the basis of animal and human models.

Objective: to summarize what has been presented in the literature to serve as a reference tool.

Methods: a bibliographic search was carried out through PubMed and Google Scholar, in English and Spanish. Basically, scientific journals of recent years contained in the Medline database, others of similar quality but not included in Medline and some theses were consulted.

Conclusions: the understanding of the physiopathogenesis, which takes into account the cells that originate intestinal metaplasia and the early identification of the stages of progression to adenocarcinoma, has gained significant attraction in research through human and animal models during the last years. Knowledge of the immune response and the luminal environment on a genetic basis will allow resources to be placed on high-risk patients and avoid unnecessary procedures in lower-risk patients.

Key word: Barrett Esophagus; pathophysiology

INTRODUCCIÓN

El esófago de Barrett (EB) se define como la sustitución del epitelio escamoso estratificado esofágico (de color rosado) de cualquier extensión por una mucosa reconocida endoscópicamente, de color rojo salmón (epitelio de tipo columnar), y confirmado por la presencia de metaplasia intestinal en la biopsia (estudio histológico), que se precisa por la existencia de células caliciformes o gobletcells. Desde 1970 es ampliamente aceptado desde que la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es el principal factor de riesgo para el EB y que el material refluido puede ser ácido o básico. La ERGE es una condición muy común, con tasas de prevalencia que van desde el 8 al 40% en todo el mundo.⁽¹⁾

Una revisión de 28 estudios de diferentes países en la población adulta informa una prevalencia de EB en Norte América de un 9 a un 26%, en Europa del este de un 9 a un 33% y en el este de Asia de un 2,5 a un 8%. Esta prevalencia se ha incrementado en un 50% en los últimos 20 años, aunque las verdaderas tasas son difíciles de estimar porque muchos de los pacientes están asintomáticos y requieren de evaluación endoscópica y confirmación histológica; lo que es mayor en países occidentales con respecto a Asia. La relación hombre mujer es de aproximadamente 2:1.⁽²⁾

Su incidencia entre los pacientes con ERGE a los que se les practica endoscopia y biopsia oscila entre el 6 y el 12%; sin embargo, solo del 20 al 25% de los pacientes con EB son diagnosticados.⁽³⁾

Se ha debatido si ha existido un aumento de su incidencia o si es secundario a una mayor conciencia de los peligros de la progresión de la enfermedad y un mayor uso de la endoscopia para evaluar pacientes con síntomas de reflujo.⁽⁴⁾

Otros factores de riesgo para el desarrollo de EB incluyen la edad mayor de 50 años, el género masculino, la asociación de obesidad central (más asociado con el

índice cintura cadera que con el índice de masa corporal), el hábito de fumar, la historia familiar de EB o de adenocarcinoma esofágico (ACE) en familiares de primer grado y la hernia hiatal.⁽⁵⁾ Estudios consultados han incluido como factor de riesgo adicional al síndrome metabólico, a la diabetes mellitus tipo 2 y a la apnea del sueño.⁽⁶⁾

El EB es la única condición premaligna identificable para el ACE, su incidencia ha aumentado seis veces en las últimas tres décadas, con tasas de sobrevida de <20% a los cinco años,⁽⁷⁾ y un riesgo de padecerlo de 30 a 125 veces en los que padecen EB.⁽⁸⁾ La edad mayor de 65 años, la obesidad central, el tabaquismo y la longitud del EB favorecen la progresión a la displasia y al ACE.⁽⁹⁾ El riesgo de progresión al cáncer en pacientes sin displasia asociada es de 0,2 a 0,5% por año. En los pacientes con displasia de bajo grado (DBG) el riesgo anual es de aproximadamente 0,7% por año, para la displasia de alto grado (DAG) es del 7% anual.⁽¹⁰⁾ El largo del segmento también es proporcional a esta progresión.⁽¹¹⁾

El conocimiento de la fisiopatogenia del esófago de Barrett no está bien definido hasta la actualidad, en la que se proponen una serie de factores que son de vital importancia.

El objetivo de esta investigación es hacer un resumen de lo expuesto por la literatura que valga de herramienta de consulta.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica a través de PubMed y Google Académico en inglés y español. Se consultaron, fundamentalmente, revistas científicas de los últimos años contenidas en la base de datos Medline, otras de similar calidad, pero que no son parte de Medline y algunas tesis.

DESARROLLO

En un inicio se pensaba que la esofagitis producida por la ERGE estaba mediada por la activación de neutrófilos y eosinófilos, pero estudios realizados a partir del año 2009 demostraron que existe mayor mediación de citoquinas (IL8) que de estos granulocitos.⁽¹²⁾

La transformación de un epitelio escamoso normal a uno columnar es provocada por el daño crónico producido por episodios recurrentes de reflujo.

La oncogénesis, desde el EB sin displasia al ACE *in situ*, ha estado considerada tradicionalmente por una progresión paso a paso, su transformación maligna está directamente relacionada con el mayor grado de displasia.

El primer paso consiste en la transformación de la mucosa escamosa esofágica normal a un epitelio cilíndrico simple llamado mucosa del cardias, este proceso se produce con relativa rapidez y secundario al reflujo continuo sobre la mucosa escamosa esofágica; el segundo paso es el desarrollo de células caliciformes, es indicativo de metaplasia intestinal (MI) y es una evolución más lenta, que puede tardar de cinco a 10 años.⁽¹³⁾ En este paso se produce una interposición de una zona de unión o transición de mucosa columnar entre la mucosa oxíntica

secretora de ácido y la mucosa esofágica escamosa sensible al ácido. Esta mucosa de la unión puede ser normal hasta 2cm en la unión gastroesofágica (UGE) y presenta características particulares:

- Histológicamente distinta del epitelio gástrico normal fúndico y pilórico
- No secreta ácido o pepsina, pero es resistente a ambos
- No es congénita, sino adquirida
- Es móvil y varía su longitud y se elonga proximalmente, cada vez más en el esófago, cuando existe RGE continuo
- Es potencialmente reversible con la corrección del reflujo.⁽¹⁴⁾

El fenotipo de glándulas más comúnmente asociada al EB es una mezcla de epitelio con células caliciformes sobre células columnares que son indistinguibles de las células gástricas foveolares. Este patrón dual de diferenciación epitelial se refleja por la expresión de la mucina y la expresión del factor Trefoil (TFF). Las células caliciformes producen la mucina de tipo intestinal (MUC2 y TFF3) y las células foveolares la mucina tipo gástrica (MUC5AC y TFF1). La mucina contiene abundantes cadenas laterales de oligosacáridos y crea una cubierta viscosa sobre el epitelio. Las células columnares de la base también expresan MUC6 y segregan gran cantidad de bicarbonato, que sirve como búfer que protege las células metaplásicas de la superficie.

Hay un pequeño número de tipos de glándulas que también constituyen el mosaico metaplásico en el esófago (glándulas cardiales o glándulas no gobletcell) y que contienen (MUC5AC y TFF1). Estas glándulas cardiales contienen solo células foveolares a lo largo del compartimiento superficial de las criptas y células mucosas que segregan MUC6 y TFF2 a nivel de la base.

La distribución espacial de estos fenotipos glandulares no está clara, se cree que podría ser el resultado de una selección local para sobrevivir a un medio ácido-biliar rudo. El fenotipo intestinal se encuentra, con mayor frecuencia, hacia la unión escamo columnar, mientras que las cardiales y las oxíntica cardiales hacia la unión gastroesofágica (Figura 1).⁽¹⁵⁾

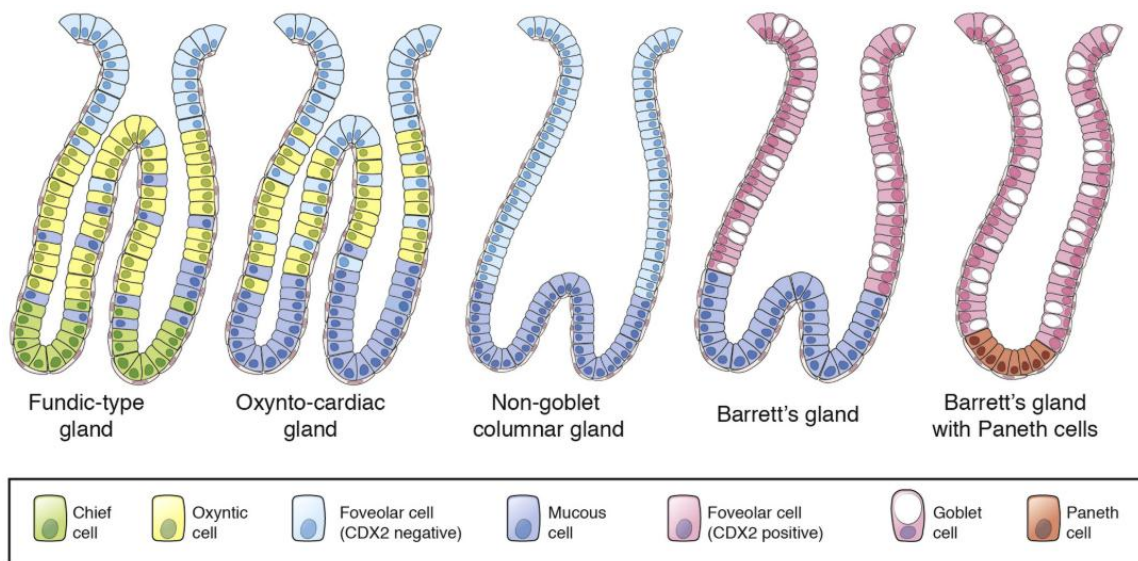


Figura 1. Mosaico glandular observado en el esófago de Barrett⁽¹⁵⁾

Los progenitores de las células metaplásicas en esta enfermedad no son bien conocidos. Existen varios candidatos, pudiera ser a partir de las células maduras del epitelio escamoso que cambian a columnar debido a la exposición crónica al reflujo ácido-biliar, a través de un proceso denominado transdiferenciación. Las células cambian de fenotipo a un tipo distinto del que presentaban durante su desarrollo embrionario sin necesidad de división celular. Podría ser también a partir de células progenitoras inmaduras, células madre o stencell (SC por sus siglas en inglés), que tienen la capacidad de producir y mantener diferentes tipos de células.⁽¹²⁾

Basado en diferentes estudios existen cuatro posibles fuentes de SC o progenitora del EB:

- Células madre del tejido escamoso esofágico
- Células madre encontradas en los ductos o acinos de las glándulas submucosas profundas del epitelio escamoso
- Células madre provenientes de la medula ósea que migran para reparar el tejido dañado
- Células madre del tejido de la unión o el cardias que migran en sentido proximal y experimentan una diferenciación intestinal.^(16,17)

En el intestino delgado y el colon las células madre residen estrictamente en la base de las glándulas y se mueven hacia arriba a lo largo de la cripta para diferenciarse en madura, en cambio en el esófago de Barrett se encuentran en el tercio superior de la glándula y migran de forma bidireccional hacia la luz y la base.

Para explicar la transformación a tejido metaplásico se ha manejado otra teoría, el transcompromiso, en el que el reflujo provoca la liberación de factores de transcripción.⁽¹⁸⁾ Se describe la vía de Hedgehog, activada por (Hh), un ligando mandatorio de un receptor transmembrana llamado patched (PTCH). En ausencia del Hh el PTCH inhibe un traductor de señales de proteína (Smo). Siguiendo el mandato de Hh, el Smo es liberado del PTCH, que inhibe la activación de un factor de transcripción (Gli), que actúa sobre los genes. Actuar sobre esta vía podría ser un futuro tratamiento de esta afección (Figura 2).

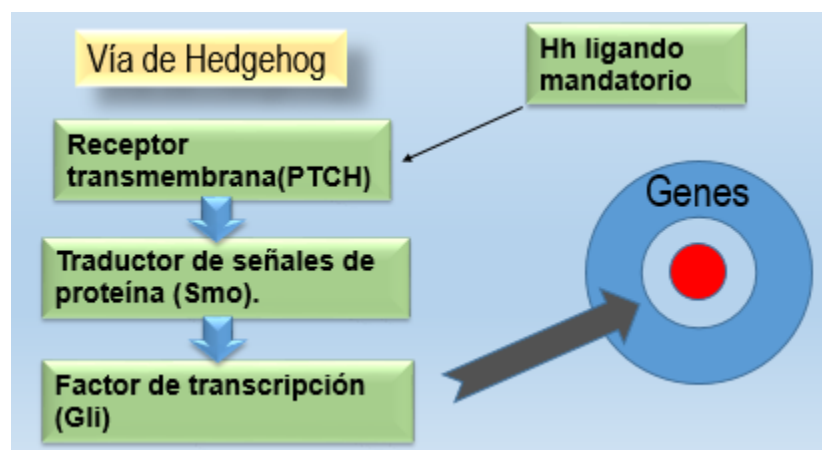


Figura 2. Vía de Hedgehog⁽¹⁸⁾

Las células escamosas expuestas al reflujo expresan la señal del Hh que, a su vez, facilita la expresión del factor de transcripción columnar SOD9 (superóxido dismutasa) y el gen de transcripción relacionado con el desarrollo mesodérmico del aparato digestivo (FOXA2), que hacen que las células escamosas expresen los genes que influyen sobre la diferenciación en células columnares y caliciformes.^(18,19)

Se sugiere que el riesgo a desarrollar EB es multifactorial y que influyen los factores medioambientales que precipitan el daño sobre una predisposición genética intrínseca encontrada en alelos genéticos involucrados en el desarrollo embrionario.⁽²⁰⁾

Genética

Se han detectado más de 20 variantes genéticas que predisponen al EB en poblaciones europeas.^(21,22)

Estudios recientes han investigado el rol de la disfunción mitocondrial en la progresión hacia el cáncer en esta enfermedad. En células normales esta juega algunos roles en las vías anabólicas y catabólicas que incluyen la homeostasis de calcio, la síntesis de ATP, la regulación de los procesos redox en el citosol y en la apoptosis. Es mediante estos mecanismos que se logra la progresión desde la displasia a la neoplasia. Existen genes relacionados con estos mecanismos: con la fisión mitocondrial (FIS1), con la apoptosis (bcl-2 o BAK1) y con la supresión tumoral (SFN).⁽²³⁾

Los genes p16 y p53 están relacionadas con la regulación del ciclo celular y funcionan como supresores tumorales.⁽²⁴⁾ Ross, en su artículo, comenta sobre la presencia de otros marcadores en menor proporción: ARID1A, SMARCA4, SMAD4 y SYNE.⁽²⁵⁾ Weaver demostró mutaciones en ARID1A y SMARCA4 en pacientes que nunca mostraron evidencia de displasia dentro del segmento de Barrett después de cinco años de seguimiento.⁽²⁶⁾

Microbiota intestinal

La microbiota intestinal esofágica no es suficientemente conocida. Estudios realizados han identificado seis filus: firmicutes (70%), bacteroides (20%), actinobacteria (4%), proteobacteria (2%), fusobacteria (2%) y TM7 (1%) y 95 especies, entre las más comunes, *Streptococcus* (39%), *Prevotella* (17%) y *Veilonella* (14%).

Se han propuesto varios mecanismos mediante los que se favorece la inflamación:

- Acción directa sobre el esfínter esofágico inferior (EEI) mediante lipopolisacáridos (LPS) que favorecen el reflujo o contribuyen a la inflamación y a la malignidad
- Los productos del metabolismo bacteriano, así como también la respuesta inmunológica mantenida, ejercen un efecto proinflamatorio en la mucosa esofágica
- A través de la activación de los receptores Toll-like, los que median la interacción entre el sistema inmune y la microbiota
- La producción epitelial de IL-18, una citoquina proinflamatoria que ha

- mostrado tener acción sobre la proliferación tumoral
- Los LPS producen una sobreexpresión de los genes de la vía del TLR-4 (receptores tipo Toll-like) y del NFkB (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas), que incrementan la expresión de las citoquinas proinflamatorias, la inducción de la síntesis de óxido nítrico con relajación del EEI y la demora en el vaciado gástrico por la producción de cicloxigenasa.^(27,28)

Obesidad

El tejido adiposo es considerado como un órgano endocrino.

Un estudio realizado en residentes del estado de Washington encontró una mayor relación entre el índice cintura cadera con el EB que con el índice de masa corporal (IMC). En otros estudios la adiposidad central y la circunferencia abdominal mostraron también mayor relación con esta enfermedad.⁽²⁹⁾

La obesidad central o abdominal provoca la relajación del EEI por dos mecanismos: mecánico y humoral. El primero logra el aumento de la presión intraabdominal, de la intragástrica y del gradiente del EEI, lo que favorece la aparición de hernia hiatal y enlentecimiento del tiempo de tránsito esofágico, que facilita el reflujo. Mediante el humoral se induce la secreción de varias citoquinas proinflamatorias en el tejido adiposo (IL-8, IL-6, IL-1, NF-Kappa y TNF-alpha) que provocan relajación de la musculatura del EEI e inducen la insulinoresistencia.⁽³⁰⁾

El metaanálisis realizado por Hoyo y su equipo propone una teoría no mecánica y plantea que la obesidad favorece el aumento de factores proliferadores (Insulin-like Growth Factor, IGF, por sus siglas en inglés) y leptina y la disminución de factores antiproliferadores (adiponectina).⁽³¹⁾

La asociación entre obesidad y ACE es independiente de los síntomas de ERGE.⁽³²⁾ Un estudio sobre síndrome metabólico (MetS, por sus siglas en inglés) encontró una asociación proporcional entre la cantidad de componentes de este síndrome (obesidad abdominal, hipertensión, hiperglicemia, aumento de los triglicéridos y disminución del HDL-C) y el reflujo.⁽³³⁾

Óxido nítrico

El óxido nítrico (ON) es generado en bajas concentraciones por la enzima óxido nítrico sintetasa para modular la función muscular y la vascular. Altas concentraciones son generadas por inducción enzimática ante respuesta inflamatoria e inmune. Las altas concentraciones de ON se forman a partir de los nitratos de la dieta, que son absorbidos en el intestino delgado y resecretados por las glándulas salivares y transformados por las bacterias del dorso de la lengua en nitritos que, al ser deglutidos y ponerse en contacto con el ácido estomacal y el ácido ascórbico contenido en sus secreciones, se transforma en ON en el estómago.

Los niveles de óxido nítrico generado son máximos a nivel de la unión esófago gástrica (UEG) y potencialmente mutagénicos y pueden desempeñar un papel en la destrucción del EEI.⁽³⁴⁾ El ON puede estar relacionado con la regulación de genes que regulan la diferenciación del epitelio escamoso tales como el SOD2 y el P63.⁽¹²⁾

La exposición al ON causa una S-nitrosilación de la proteínakinasa B (PKB oAkt), lo que bloquea su activación e interfiere en la reducción de la expresión del SOD2 a nivel del epitelio escamoso.⁽³⁵⁾

Helicobacter Pylori

La teoría del por qué el *Helicobacter Pylori* (HP) reduce el riesgo de desarrollo de EB no está bien probada. Se plantea que el efecto sobre la mucosa gástrica disminuye la producción de ácido y, por lo tanto, el daño sobre el esófago distal. Fischbach y colaboradores describieron otra teoría que ayuda a explicar esta relación inversa: la infección por HP reduce el riesgo de obesidad, que no solo disminuye el reflujo, sino los niveles de insulina en sangre, lo que provoca una disminución de la producción de IGF, que normalmente actúa como un agente que potencia la proliferación del EB.⁽³⁶⁾

Hábitos tóxicos

Es probable que el mecanismo por el que el tabaco induce la relajación del EEI sea por el bloqueo de los receptores colinérgicos que producen la relajación de las fibras musculares circulares. Se asocia también con prolongación del aclaramiento ácido debido a la reducción de la secreción salival y la disminución de la concentración de bicarbonato. En el estudio de Norway, con 43 363 participantes, se encontró asociación entre el hábito de fumar y el desarrollo de ERGE; no así para el alcohol y en el estudio de cohorte de Norwegian, con 14 916 participantes, encontró similares resultados en relación con el alcohol.⁽³⁷⁾

Elementos adicionales

La metaplasia intestinal especializada aumenta la expresión de la ciclooxigenasa (COX), la inhibición de la COX-2 ha mostrado que tiene efectos antiproliferativos y proapoptóticos en líneas celulares de ACE del EB, de ahí la posible aplicación de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en su tratamiento.

El reflujo ácido no solo tiene efectos inflamatorios, sino que provoca la liberación de especies de radicales de oxígeno (ROS) que, a su vez, provocan daño en las cadenas de ácido desoxirribonucleico (ADN).⁽³⁸⁾

Algunos ácidos biliares son más tóxicos que otros, en específico el ácido desoxicólico (DCA), y producen también daño en el ADN y la activación de la vía del NFκB; esta última previene la apoptosis. Esta activación del NFκB hace que las células con ADN dañado perduren y se tornen potencialmente carcinogénicas.

En pacientes sometidos a tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) existe un crecimiento de bacterias en el estómago que puede producir DCA a partir del ácido cólico (AC) y desconjugar el DCA. El ácido ursodesoxicólico (UDCA) reduce el stress oxidativo, el daño del ADN y la activación del NF-κB, además de las enzimas antioxidantes como la glutatión peroxidasa1 (GPX1), la catalasa y el superóxido dismutasa de los tipos SOD1 y SOD2. Esto sugiere que el UDCA pudiera ser una alternativa terapéutica en estos casos con predominio del reflujo biliar.⁽¹²⁾

CONCLUSIONES

La comprensión de la fisiopatogenia, si se tiene en cuenta que las células que originan la metaplasia intestinal y la identificación temprana de los estados de progresión al ADC, ha ganado una significativa atracción en la investigación a través de modelos humanos y animales durante los últimos años. El conocimiento de la respuesta inmune y el medioambiente luminal sobre una base genética permitirá colocar los recursos en los pacientes con alto riesgo y evitar procedimientos innecesarios a pacientes de menor riesgo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lowes H, Somarathna T, Shepherd N. Definition, Derivation, and Diagnosis of Barrett's Esophagus: Pathological Perspectives. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2016 [citado 13/11/2019];908:111-136. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27573770/>. https://doi.org/10.1007/978-3-319-41388-4_7
2. Kuipers EJ, Spaander MC. Natural History of Barrett's Esophagus. *Dig Dis Sic* [Internet]. 2018 [citado 13/11/2019];63(8):1997-2004. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6113676/>. <https://dx.doi.org/10.1007/s10620-018-5161-x>
3. Offman J, Muldrew B, O'Donovan M, Debiram-Beecham I, Pesola F, Kaimi I, et al. Barrett's oEsophagus trial 3 (BEST3): study protocol for a randomised controlled trial comparing the Cytosponge-TFF3 test with usual care to facilitate the diagnosis of oesophageal pre-cancer in primary care patients with chronic acid reflux. *BMC Cancer* [Internet]. 2018 [citado 13/11/2019];18(1):784. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6091067/>. <https://dx.doi.org/10.1186/s12885-018-4664-3>
4. De Jonge PJF, van Blankenstein M, Looman CWN, Casparie MK, Meijer GA, Kuipers EJ. Risk of malignant progression in patients with Barret's oesophagus: a Dutch nationwide cohort study. *Gut* [Internet]. 2010 [citado 13/11/2019];59(8):1030-1036. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20639249/>. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.176701>
5. Gross SA, Kingsbery J, Jang J, Lee M, Khan A. Evaluation of Dysplasia in Barrett Esophagus. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* [Internet]. 2018 [citado 02/02/2020];14(4):233-239. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6009185/>
6. Drahos J, Ricker W, Parsons R, Pfeiffer R, Warren JL, Cook MB. Metabolic syndrome increases risk of Barrett esophagus in the absence of gastroesophageal reflux: an analysis of SEER-Medicare Data. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2015 [citado 13/11/2019];49(4):282-288. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4176548/>. <https://dx.doi.org/10.1097/mcg.000000000000119>
7. Brimhall B, Wani S. Current Endoscopic Approaches for the Treatment of Barrett Esophagus. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2017 [02/02/2020];51(1):2-11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27941583/>. <https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000000742>
8. Singh S, Garg SK, Singh PP, Iyer PG, El-Serag HB. Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus: a

- systematic review and meta-analysis. *Gut* [Internet]. 2014 [02/02/2020];63(8):1229-1237. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4199831/>. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305997>
9. Peláez Luna M, Hernández Guerrero AI, Valdovinos Andraca F, Herrera Esquivel JJ, Martínez García CL, Aquino Pérez S. Guías de diagnóstico, vigilancia y manejo del esófago de Barrett. Asociación Mexicana de Endoscopia Gastrointestinal. *Endoscopia* [Internet]. 2017 [02/02/2020];29(2):97-112. Disponible en: <http://revista.amegendoscopia.org.mx/index.php/endos/article/view/63>
 10. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *AmJ Gastroenterol* [Internet]. 2016 [02/02/2020];111(1):30-50. Disponible en: https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2016/01000/acg_clinical_guideline_diagnosis_and_management.17.aspx. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.322>
 11. Triadafilopoulos G, Friedland S. Precision care for Barrett's esophagus. *Transl Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018 [citado 02/02/2020];3:67. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6182039/>. <https://dx.doi.org/10.21037/tgh.2018.09.10>
 12. Souza RF. From Reflux Esophagitis to Esophageal Adenocarcinoma. *Dig Dis* [Internet]. 2016 [citado 02/02/2020];34(5):483-490. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4936412/>. <https://dx.doi.org/10.1159/000445225>
 13. Öberg S, Johansson J, Wenner J, Walther B. Metaplastic columnar mucosa in the cervical esophagus after esophagectomy. *Ann Surg* [Internet]. 2002 [citado 02/02/2020];235(3):338-345. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1422439/>. <https://dx.doi.org/10.1097/00000658-200203000-00005>
 14. Sharma P, Dent J, Armstrong D. Clinical practice. Barrett's esophagus. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 [citado 02/02/2020];361(26):2548-2556. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20032324/>. <https://doi.org/10.1056/nejmcp0902173>
 15. Quante M, Graham TA, Jansen M. Insights Into the Pathophysiology of Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology* [Internet]. 2018 [citado 02/02/2020];154(2):406-420. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29037468/>. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.09.046>
 16. Zhang W, Wang DH. Origins of Metaplasia in Barrett's Esophagus: Is this an Esophageal Stem or Progenitor Cell Disease? *Dig Dis Sci* [Internet]. 2018 [citado 02/02/2020];63(8):2005-2012. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6783253/>. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5069-5>
 17. Schlottmann F, Molena D, Patti MG. Gastroesophageal reflux and Barrett's esophagus: a pathway to esophageal adenocarcinoma. *Updates Surg* [Internet]. 2018 [citado 02/02/2020];70(3):339-342. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30039277/>. <https://doi.org/10.1007/s13304-018-0564-y>
 18. Wang DH, Souza RF. Transcommitment: paving the way to Barrett's metaplasia. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2016 [citado 02/02/2020];908:183-212. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27573773/>. https://doi.org/10.1007/978-3-319-41388-4_10

19. Naini BV, Souza RF, Odze RD. Barrett's Esophagus: A Comprehensive and Contemporary Review for Pathologists. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2017 [citado 02/02/2020];40(5):e45–e66. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4833583/>. <https://dx.doi.org/10.1097/PAS.0000000000000598>
20. Biswas S, Quante M, Leedham S, Jansen M. The metaplastic mosaic of Barrett's oesophagus. *Virchows Arch* [Internet]. 2018 [citado 12/02/2020];472(1):43-54. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5849653/>. <https://dx.doi.org/10.1007/s00428-018-2317-1>
21. Gharahkhani P, Fitzgerald R, Vaughan TL, Palles C, Gockel I, Tomlinson I, et al. Genome-wide association studies in oesophageal adenocarcinoma and Barrett's oesophagus: a large-scale meta-analysis. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016 [citado 12/02/2020];17(10):1363–1373. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5052458/>. [https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(16\)30240-6](https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30240-6)
22. Palles C, Chegwidden L, Li X, Findlay JM, Farnham G, Castro Giner F, et al. Polymorphisms near TBX5 and GDF7 are associated with increased risk for Barrett's esophagus. *Gastroenterology* [Internet]. 2015 [citado 12/02/2020];148(2):367–378. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4315134/>. <https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.10.041>
23. Phelan JJ, MacCarthy F, O'Toole D, Ravi N, Reynolds JV, O'Sullivan J. The Mitochondrial Genes BAK1, FIS1 and SFN are Linked with Alterations in Mitochondrial Membrane Potential in Barrett's Esophagus. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2018 [citado 12/02/2020];19(11):3483. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6275077/>. <https://doi.org/10.3390/ijms19113483>
24. Horvath B, Singh P, Xie H, Thota PN, Sun X, Liu X. Expression of p53 predicts risk of prevalent and incident advanced neoplasia in patients with Barrett's esophagus and epithelial changes indefinite for dysplasia. *Gastroenterol Rep (Oxf)* [Internet]. 2016 [citado 5/03/2020];4(4):304-309. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5193059/>. <https://doi.org/10.1093/gastro/gov045>
25. Ross-Innes CS, Becq J, Warren A, Cheetham RK, Northen H, O'Donovan M, et al. Whole-genome sequencing provides new insights into the clonal architecture of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Nat Genet* [Internet]. 2015 [citado 08/03/2020];47(9):1038-1046. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4556068/>. <https://doi.org/10.1038/ng.3357>
26. Weaver JM, Ross-Innes CS, Shannon N, Lynch AG, Forshew T, Barbera M, et al. Ordering of mutations in preinvasive disease stages of esophageal carcinogenesis. *Nat Genet* [Internet]. 2014 [citado 08/03/2020];46(8):837-843. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4116294/>. <https://dx.doi.org/10.1038/ng.3013>
27. Corning B, Copland AP, Frye JW. The Esophageal Microbiome in Health and Disease. *Curr Gastroenterol Rep* [Internet]. 2018 [citado 08/03/2020];20(8):39. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30069679/>. <https://doi.org/10.1007/s11894-018-0642-9>
28. Gorkiewicz G, Moschen A. Gut microbiome: a new player in gastrointestinal disease. *Virchows Arch* [Internet]. 2018 [citado 08/03/2020];472(1):159-172. Disponible en:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5849673/>.
<https://doi.org/10.1007/s00428-017-2277-x>
29. Lynch KL. Is Obesity Associated with Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma? *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 2016 [citado 08/03/2020];45(4):615–624. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27837776/>.
<https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.07.002>
30. Parasa S, Mahankali Sridhar AR. Metabolic Syndrome, GERD, Barrett's Esophagus. In: Ahima RS, editors. *Metabolic Syndrome*. Cham: Springer; 2015 [citado 18/04/2020]. Disponible en: https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007%2F978-3-319-12125-3_37-1.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-12125-3_37-1
31. Hoyo C, Cook MB, Kamangar F, Freedman ND, Whiteman DC, Bernstein L, et al. Body mass index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: a pooled analysis from the International BEACON Consortium. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2012 [citado 18/04/2020];41(6):1706–1718. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3535758/>.
<https://doi.org/10.1093/ije/dys176>
32. Thrift A, Shaheen NJ, Gammon MD, Bernstein L, Reid BJ, Onstad L, et al. Obesity and risk of esophageal adenocarcinoma and Barrett's esophagus: a Mendelian randomization study. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2014 [citado 18/04/2020];106(11):dju252. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4200028/>.
<https://dx.doi.org/10.1093/jnci/dju252>
33. Hsieh YH, Wu MF, Yang PY, Liao WC, Hsieh YH, Chang YJ, et al. What is the impact of metabolic syndrome and its components on reflux esophagitis? A cross-sectional study. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2019 [citado 18/04/2020];19(1):33. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6381695/>.
<https://dx.doi.org/10.1186/s12876-019-0950-z>
34. Iijima K, Henry E, Moriya A, Wirz A, Kelman AW, McColl KEL. Dietary nitrate generates potentially mutagenic concentrations of nitric oxide at the gastroesophageal junction. *Gastroenterology* [Internet]. 2002 [citado 18/04/2020];122(5):1248-1257. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11984511/>.
<https://doi.org/10.1053/gast.2002.32963>
35. Asanuma K, Huo X, Agoston A, Zhang X, Yu C, Cheng E, et al. In oesophageal squamous cells, nitric oxide causes S-nitrosylation of Akt and blocks SOX2 (sex determining region Y-box 2) expression. *Gut* [Internet]. 2016 [citado 18/04/2020];65(9):1416-1426. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4651671/>.
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309272>
36. Erőss B, Farkas N, Vincze Á, Tinusz B, Szapáry L, Garami A, et al. *Helicobacter pylori* infection reduces the risk of Barrett's esophagus: A meta-analysis and systematic review. *Helicobacter* [Internet]. 2018 [citado 18/04/2020];23(4):e12504. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6055671/>.
<https://dx.doi.org/10.1111/hel.12504>
37. Ness-Jensen E, Lagergren J. Tobacco smoking, alcohol consumption and gastro-oesophageal reflux disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2017 [citado 18/04/2020];31(5):501-508. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29195669/>.

<https://doi.org/10.1016/j.bpg.2017.09.004>

38. Watari J, Oshima T, Fukui H, Tomita T, Miwa H. Carcinogenesis of Barrett's esophagus: a review of the clinical literature. Clin J Gastroenterol [Internet]. 2013 [citado 18/04/2020];6(6):399-414. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26182128/>. <https://doi.org/10.1007/s12328-013-0412-z>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.