

Ácido acético vs protocolo de Seattle para la detección de neoplasia en pacientes con esófago de Barrett

Acetic acid vs Seattle protocol for the detection of neoplasia in patients with Barrett's esophagus

Raul A. Gutiérrez-Aguilar^{1*} y Oscar V. Hernández-Mondragón²

¹Endoscopia gastrointestinal; ²Jefatura de servicio de Endoscopia Gastrointestinal. Hospital de especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI "Dr. Bernardo Sepúlveda"; Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: El esófago de Barrett es una complicación de la enfermedad por reflujo gastroesofágica crónica presente en 10 a 15% del paciente, tiene importancia clínica por considerarse una lesión precancerígena (metaplasia intestinal). Los métodos convencionales actuales para diagnóstico son poco efectivos en detectar de manera fiable lesiones potencialmente tratables. Proponemos cromoendoscopia con ácido acético utilizando la clasificación simplificada de Portsmouth. **Objetivo:** Comparar efectividad diagnóstica por biopsias dirigidas de lesiones displásicas con ácido acético en pacientes con esófago de Barrett contra toma de biopsias protocolizadas no dirigida. **Material y métodos:** Ensayo clínico cuasiexperimental que incluye pacientes >18 años con diagnóstico de esófago de Barrett. Se incluyeron dos grupos A) Ácido acético y B) Protocolo de Seattle. Se realizó endoscopia con uno de los métodos y posteriormente una segunda endoscopia con el método contrario donde se comparó la tasa de detección de displasia. Se recabaron datos demográficos de los pacientes y las zonas evaluadas de esófago de Barrett con cada método fueron registradas en una hoja de recolección de datos. Se realizó un análisis comparativo bivariado entre los 2 grupos utilizando las pruebas de la t de Student, McNemar y Wilcoxon según el tipo de variable. Se definió significancia estadística una $p < 0.05$. Se usó el programa estadístico SPSS para MAC versión 22.0. **Resultados:** Se evaluaron un total de 38 pacientes realizándose un total de 76 endoscopias divididas en ambos grupos. No hubo diferencia en la tasa de detección de displasia entre ambos grupos, cromoendoscopia n:2 Vs Seattle n:2 ($p < 0.05$). El número de toma de biopsias por procedimiento fue estadísticamente significativo: cromoendoscopia 1 biopsia (mínimo 1-máximo de 3) Vs Seattle de 8 biopsias (mínimo 4-maximo 32)($p:0.01$). **Conclusión:** El uso de cromoendoscopia con ácido acético tiene una eficacia similar y no inferior al protocolo convencional con Seattle, con las ventajas de fácil aplicabilidad, costo además de requerir menor tiempo de realización del procedimiento, así como menor número de biopsias.

Palabras clave: Esófago de Barrett. Ácido acético. Displasia. Protocolo de Seattle. Protocolo de Portsmouth.

Introducción

Se denomina esófago de Barrett como la condición clínica en la cual existe el cambio del epitelio plano estratificado normal a un epitelio columnar de tipo intestinal, es decir metaplasia intestinal.

El esófago de Barrett es una complicación de la enfermedad por reflujo gastroesofágica crónica que se presenta en hasta el 10 a 15% de los pacientes con esta patología, se han establecido factores de riesgo además del reflujo crónico (>5 años) para el desarrollo

Correspondencia:

Raul A. Gutiérrez-Aguilar
E-mail: drgutierrezaguilar@gmail.com

Fecha de recepción: 31-07-2020
Fecha de aceptación: 14-08-2020
DOI: 10.24875/END.M20000232

Endoscopia. 2020;32(Supl 2):181-190
www.endoscopia-ameg.com

0188-9893/© 2020. Asociación Mexicana de Endoscopia Gastrointestinal, publicado por Permayer México SA de CV, todos los derechos reservados.

del esófago de Barrett como género masculino, obesidad central, tabaquismo, caucásicos y edad mayor a 50 años principalmente¹⁻³.

Los síntomas que presentan los pacientes son síntomas asociados al reflujo gastroesofágico tales como pirosis, regurgitación, dolor torácico, disfagia que puede estar o no asociado a estenosis, manifestaciones extraesofágicas como tos crónica, asma o laringitis o bien los pacientes con esófago de Barrett pueden cursar asintomáticos⁴.

La importancia de diagnosticar adecuadamente el esófago de Barrett, así como dar un buen seguimiento de los pacientes, reside en el aumento de un riesgo de cáncer de 30 a 150 veces mayor comparado con una población sin esófago de Barrett.

El riesgo de progresión de metaplasia intestinal a adenocarcinoma esofágico aumenta cuando existe displasia tisular, la cual se define como las alteraciones morfológicas en el tejido secundario a anomalías genéticas que favorecen el crecimiento celular no regulado, las cuales se pueden identificar en las muestras de tejido esofágico por la presencia de alteraciones citológicas y la relación arquitectural del tejido, en las cuales se incluyen a) cambios en el núcleo como aumento de tamaño, pleomorfismo hiperromatismo, pseudoestratificación y mitosis atípicas, b) pérdida de la maduración citoplasmática c) compactación de túbulos y vellosidades, en base a la presencia de estos cambios se puede clasificar las alteraciones como displasia bajo grado y displasia de alto grado⁵.

Es importante definir si existe displasia en el tejido ya que esto se relaciona con el riesgo de progresión hacia adenocarcinoma esofágico, primeramente, se debe establecer la probabilidad de presentación de displasia que se sugiere es de 4.3% y 0.9% anual para bajo grado y alto grado respectivamente⁶.

A su vez se han descrito la tasa de progresión hacia adenocarcinoma que en un tejido no displásico es de 0.2-0.5% por año⁷, en displasia de bajo grado de 0.7% anual⁸ y de 7% anual en displasia de alto grado⁹, sin embargo algunos estudios sugieren que la tasa de progresión puede ser mayor, cuando se confirma el diagnóstico de displasia por un segundo patólogo, por lo que se podría estar haciendo el diagnóstico de displasia de manera liberal y por lo tanto llevando a una sobrestimación^{10,11} mostrando tasa de progresión bajas debido a que no existe realmente tejido displásico, lo que demuestra la importancia de un adecuado diagnóstico y estadificación histológica.

Epidemiología

La prevalencia actual en estudios hechos en estados unidos de América reportan una prevalencia de 1.6 hasta 6.8% en personas adultos¹².

La posibilidad de encontrar esófago de Barrett en una endoscopia por cualquier indicación es de 1-2% y en pacientes con sintomatología de reflujo de larga evolución la posibilidad se eleva desde un 5 hasta un 15%.

En México existe algunos estudios uno de ellos hecho en el norte del país donde se reportan una prevalencia de 1.8%, siendo más frecuente en hombre mayores de 50 años¹³, otro estudio hecho en el centro del país en un centro tercer nivel donde durante 10 años se realizaron 43,639 endoscopias altas reportando una frecuencia de 9.6 pacientes por cada 1,000 estudios realizados¹⁴.

Durante los últimos 30 años ha habido un aumento considerable de la detección de los casos de esófago de Barrett atribuibles al aumento del tabaquismo, estilo de vida, obesidad además del aumento en las endoscopias realizadas

La incidencia anual de adenocarcinoma esofágico es de 0.1-0.5% en el contexto de un antecedente de esófago de Barrett sin displasia, o llegando hasta un 7 a 10% de progresión anual en caso displasia de alto grado. Cuando se presenta un adenocarcinoma la tasa de supervivencia a los 5 años de menos de 15% en parte de esto reside la importancia de la detección de lesiones tempranas potencialmente curables en el contexto de un esófago anormal.

Fisiopatología

Existen múltiples teorías que contribuyen a explicar al desarrollo de metaplasia intestinal entre las más importantes se encuentra la exposición acida si bien es evidente que no todas las personas expuestas al ácido a nivel de la unión esofagogástrica desarrollan esófago de Barrett se han buscado que factores influyen para su presentación como aumento en la permeabilidad de la mucosa al ácido por disminución de las uniones intercelulares estrechas¹⁵, o la teoría de bolsillo ácido que pretenden explicar el aumento de Óxido nítrico (ON) a nivel de la unión esofagogástrica produciendo un aumento en el riesgo de metaplasia^{16,17}.

Se ha investigado sobre la contribución de la exposición de la mucosa esofágica a ácidos biliares que en pH bajos generan estrés oxidativo, daño en ADN y

mitocondrias^{18,19} sin embargo su importancia aun es controversial.

Se ha hablado también sobre la relación de la infección por *Helicobacter pylori* como factor protector o favorecedor de la presencia de metaplasia intestinal sin embargo aún no existen estudios que demuestren la asociación causal directa entre la infección y la metaplasia únicamente han demostrado asociación en los estudios y de manera discrepante por lo que no podemos determinar en este momento la influencia de la misma, por otro lado la obesidad central ha demostrado ser una factor de riesgo independiente para desarrollo de esófago de Barrett, siendo el índice cintura-cadera-y no así el índice de masa corporal- el indicador que se relacionó de manea positiva²⁰, se ha descrito además la asociación de niveles elevador de leptina sérica y riesgo de esófago de Barrett²¹

Diagnóstico

El diagnostico de esófago de Barrett se realiza mediante endoscopia en la cual observamos la presencia de un cambio en la coloración de rosa pálido que es la mucosa esofágica normal a una coloración asalmónada que representa una mucosa columnar con una longitud mayor a 1cm de la cual se debe realizar toma de biopsia para dar un diagnostico histológico, que, según las guías americanas para considerarse esófago de Barrett es necesario exista metaplasia intestinal, es decir la presencia de células caliciformes en el epitelio columnar²².

Cuando exista sospecha de esófago de Barrett se recomienda tomar de manera inicial por lo menos 8 biopsias de tejido ya que esto aumenta el rendimiento diagnostico hasta un 68% comparado con un 35% tomando únicamente 4 biopsias²³.

Clasificación

El esófago de Barrett se puede clasificar desde el punto de vista endoscópico e histológico. Para realizar la descripción endoscópica se ha creado la clasificación de Praga que se describió por primera vez en 2006, la cual consiste en describir en centímetros el sitio de mayor afectación circunferencial la cual se representa con "C" y la describe también la extensión máxima de la displasia la cual se representa con "M"²⁴, además debe reportarse siempre en toda endoscopia estos tres puntos de referencia: la unión esofagagástrica, el hiato diafragmático y la unión

escamocolumnar que en el caso del esófago de Barrett se ve alterada.

Otra clasificación endoscópica utilizada comúnmente pero en la última década ha caído en desuso por la aparición de la clasificación de Praga, se basa en la longitud del segmento de mucosa anormal, siendo denominado segmento largo cuando es mayor a 3cm y segmento corto cuando es menor a 3 cm de longitud²⁵, sin embargo el clasificarla de una u otra manera no afecta el manejo del paciente, lo que si se ha demostrado en algunos estudios es que por cada centímetro más de longitud aumenta el riesgo de displasia en un 14%, y cuando se dobla la longitud del esófago de Barrett se aumenta el riesgo de adenocarcinoma de esófago en 1.7 veces²⁶.

Escrutinio

La realización de endoscopia en búsqueda de esófago de Barrett no está indicada para población general, se recomendaba previamente la realización de endoscopia en aquellos paciente con reflujo de larga evolución pero la enfermedad por reflujo por si sola es un pobre predictor de esófago de Barrett y adenocarcinoma^{27,28}, presentando esófago de Barrett solamente en 5 a 15% de los pacientes con datos de reflujo crónico¹² y por otro lado hasta 50% de los pacientes con esófago de Barrett y adenocarcinoma no presentaron síntomas de reflujo²⁹, por lo que de manera individual el reflujo no es indicación para realización de escrutinio.

Se recomienda la realización de escrutinio en aquellos pacientes hombre que tengan síntomas de reflujo crónico (>5 años) por lo menos una vez a la semana más dos factores de riesgo como edad mayor a 50 años, caucásico, obesidad central (circunferencia abdominal mayor a 102cm o un índice cintura cadera >0.9), historia de tabaquismo previo o actual e historia de familiar de primer grado con esófago de Barrett o adenocarcinoma, esto también es aplicable para mujeres cuando se encuentran múltiples factores de riesgo sin embargo no existe tanta evidencia que apoye el escrutinio en este grupo³⁰.

En dado caso de que en la endoscopia inicial se encuentren datos de esofagitis (Los Ángeles B o >) está indicado repetir la endoscopia después de un tratamiento con inhibidores de bomba de protones durante 8 a 12 semanas, reevaluar el esófago y descartar o confirmar el diagnóstico de metaplasia intestinal³⁰.

Seguimiento

Dado el riesgo de desarrollo de adenocarcinoma esofágico, su mal pronóstico al momento del diagnóstico con invasión loco-regional o metástasis a distancia y tomando en cuenta algunos estudios en los cuales se ha demostrado el beneficio de la detección temprana, mejoría de la sobrevida^{31,32} y potencial curación se han propuesto programas de seguimiento para los pacientes con esófago de Barrett, actualmente los intervalos de revisión se basan en la presencia o no de displasia y en el grado de la misma, en el caso de la displasia de alto grado la recomendación es realización de técnicas de resección endoscópica y solamente en caso de que exista contraindicación de la misma o el paciente no acepte el procedimiento se realiza seguimiento.

Sin embargo la relación costo beneficio y el impacto que genera los programas de seguimiento hasta ahora han demostrado beneficios modestos, ya que hasta el 90% de los casos de adenocarcinoma se diagnostican en pacientes que no se conocían y por lo tanto no se encontraban en seguimiento por esófago de Barrett²⁷, de manera que la adecuada selección de pacientes con factores de riesgo para presentar metaplasia intestinal, factores asociados a progresión y mejoramiento de las técnicas de detección de displasia pueden ayudar al aumentar los beneficios obtenidos de los programas de seguimiento.

Se han desarrollado escalas para la predicción de progresión de esófago de Barrett a displasia de alto grado o adenocarcinoma, la más reciente basada en un estudio multicéntrico, longitudinal es la escala de progresión en esófago de Barrett por sus siglas en inglés PIB score, que estratifica el riesgo en tres categorías, bajo, intermedio y alto con un riesgo de progresión de 0.13%, 0.73% y 2.1% anual respectivamente asignando una puntuación a variantes como sexo, tabaquismo, longitud del segmento de Barrett y presencia de displasia de bajo grado en la endoscopia inicial, sugiriendo que los pacientes con riesgo bajo pudieran no llevar seguimiento y los pacientes con mayor riesgo se podrían beneficiar de terapias de erradicación de manera temprana.

La estrategia actual de seguimiento de los pacientes es mediante toma de biopsias protocolizadas cada 1 o 2 cm y desde cada 3 meses hasta cada 3 años dependiendo del contexto clínico del paciente y las recomendaciones de las diferentes guías internacionales, sin embargo este método de seguimiento tiene bastantes inconvenientes entre ellos la poca cantidad

de tejido para el análisis histopatológico, alrededor del 5% del total del tejido potencialmente displásico, lo que lleva a una no diagnóstico de hasta 40% de cánceres tempranos potencialmente curables; pobre adherencia por parte de los endoscopistas a programas de seguimiento y toma de biopsias protocolizadas que van desde un 50 hasta un 79% de un no adecuado apego³³; aumento del tiempo del estudio, pobre tolerancia por parte de los pacientes a los programas, aumento de los costos de patología por el número de biopsias analizadas comparado con las biopsias dirigidas³⁴.

Este tipo de seguimiento protocolizado es necesario ya que solamente el 13% de las lesiones displásicas tienen presentación nodular, por lo que el problema actual para el seguimiento de las lesiones displásicas en esófago de Barrett es su invisibilidad macroscópica, por lo que se han desarrollado métodos para mejorar la visibilidad de las lesiones displásicas permitiendo la toma de biopsias dirigidas y mejorando la detección de displasias, entre este tipo de técnicas se encuentran el uso de filtros electrónicos como imagen de banda estrecha (NBI por sus siglas en inglés Narrow Band Imaging)³⁵, Realce de Color Inteligente Fujinon (FICE por sus siglas en inglés Fujinon Intelligent Color Enhancement), imagen por auto fluorescencia³⁶ así como uso de colorantes como azul de metileno³⁷, índigo carmín³⁸ o ácido acético^{39,40}; sin embargo, estos métodos han probado ser más o menos efectivos en poblaciones de alto riesgo como pacientes con displasia ya conocida o pacientes en seguimiento de lesiones displásicas tratadas endoscópicamente. Dentro de estos métodos, el uso de ácido acético tiene la ventaja de ser simple, rápido y tener una capacidad diagnóstica similar a otros métodos que tienen una mayor dificultad para su realización. Además, pocos son los estudios que comparan este método de detección con el protocolo convencional, por lo cual es de interés para nuestra población la realización de un protocolo que permita valorar si un método es mejor a otro en términos de eficacia.

Dentro de estos métodos, el uso de ácido acético tiene la ventaja de ser simple, rápido y tener una capacidad diagnóstica similar a otros métodos que tienen una mayor dificultad para su realización. Además, pocos son los estudios que comparan este método de detección con el protocolo convencional, por lo cual es de interés para nuestra población la realización de un protocolo que permita valorar si un método es mejor a otro en términos de eficacia.

El esófago de Barrett es una patología que tenido un aumento significativo en la última década y es un hallazgo frecuente en las endoscopias que se realizan en nuestro centro o un motivo de envió recurrente para seguimiento de Barrett, sin embargo, los protocolos actuales para seguimiento con biopsias no dirigidas tienen deficiencias evidentes, poco apego por parte de los endoscopistas llevando a un no diagnóstico de las lesiones displásicas potencialmente tratables.

Por lo que proponemos el uso de cromoendoscopia con ácido acético utilizando el sistema PREDICT con toma de biopsias dirigidas para detección de displasias, pretendiendo hacer un estudio prospectivo, longitudinal, cuasi experimental donde se compara esta técnica con el estándar de oro actual que es la toma de biopsias protocolizadas por Seattle haciendo del paciente su propio autocontrol.

Hasta donde conocemos no existe algún estudio que evalué la efectividad de la técnica en población abierta, con esófago de Barrett no conocidos con algún grado de displasia o antecedente de adenocarcinoma por lo que proponemos la realización esperando aporte información para determinar su efectividad en población abierta y se considere como una opción de seguimiento más efectiva o como sustituto del actual protocolo dadas sus evidentes deficiencias.

La técnica que se usa actualmente para la toma de biopsias es el protocolo de Seattle es decir biopsias aleatorias de 4 cuadrantes cada centímetro o cada 2cm dependiendo de la presencia o no de displasia previamente diagnosticada, además de la toma de biopsias dirigidas de lesiones nodulares, úlceras o estenosis; sin embargo esta técnica presenta diversos inconvenientes, el principal es que la toma de biopsias es no dirigida ya que la displasia no es evidente a la luz blanca además de que en promedio, solo tomamos muestra del 5% del epitelio con metaplasia intestinal por lo que la probabilidad de que pasemos por alto una lesión displásica potencialmente tratable es hasta del 40%, y solamente hasta el 13% de los pacientes pueden tener lesiones nodulares que conllevan mayor riesgo de displasia, además de que en segmentos largos por ejemplo de 10cm esto puede generar hasta 40 biopsias lo cual consume el tiempo del endoscopista llevando a un menor apego al protocolo, genera mayor carga de trabajo para el patólogo y aumenta los costos por patología.

El uso de cromoendoscopia con ácido acético ha demostrado ser una técnica útil y segura para realizar los patrones anormales de la mucosa. Utilizando el sistema PREDICT (por sus siglas en inglés *Portsmouth*

acid acetic classification) previamente validado, ha demostrado ser mejor que las biopsias protocolizadas no dirigidas para la detección de displasia en pacientes conocidos previamente con displasia o antecedente de adenocarcinoma, esto se logra resaltando áreas con pérdida de acetoblanqueo para revisión dirigida del patrón de superficie, valorando el patrón glandular (sin necesidad de magnificación) definiéndolo como normal (glándulas uniformemente distribuidas con densidad de criptas normal) o anormal (criptas compactas con densidad aumentada; irregularidad focal o criptas desorganizadas; ausencia de patrón criptico), para tomar biopsia dirigida de estas zonas que tienen mayor probabilidad de presentar displasia, disminuyendo el número de biopsias tomadas y por lo tanto disminuyendo el costo de patología.

Objetivos

Generales

- Comparar efectividad diagnóstica por biopsias dirigidas de lesiones displásicas con ácido acético en pacientes con esófago de Barrett contra toma de biopsias protocolizadas no dirigidas (Seattle).

Específicos

- Determinar el número de biopsias tomadas por cada método.
- Determinar el tiempo de acetoblanqueo de las lesiones, en caso de displasia multifocal. se evaluará el tiempo de acetoblanqueo de la lesión que a juicio del endoscopista considera más relevante.
- Determinar el tiempo de acetoblanqueo de las lesiones y comparar con escala PREDICT en la predicción de lesiones neoplásicas y correlación histológica.
- Determinar el porcentaje de presentación nodular de esófago de Barret.
- Evaluar el tiempo endoscópico en cada procedimiento.

Material y métodos

Diseño del estudio

Tipo de intervención: Cuasiexperimental

Tipo de análisis: comparativo

Tipo de diseño: ensayo clínico

Temporalidad: prospectivo

Los pacientes que cumplieron criterios de selección y que otorguen su consentimiento fueron asignados a alguno de los dos grupos en base a una tabla de números aleatorios para definir la maniobra inicial que se realizara en el paciente posteriormente haciendo un

cruce de grupos para hacer la comparación con la maniobra del grupo contrario, los grupos son:

Grupo A: Cromoendoscopia con ácido acético y toma de biopsias dirigidas en áreas de pérdida de acetoblanqueo

Grupo B: Toma de biopsias aleatorias por cuadrantes cada 2 centímetros

La endoscopia fue realizada en el departamento de endoscopia del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI por médicos endoscopistas adscritos al departamento. Se utilizó gastroscopio de visión frontal introducido hasta alcanzar la zona de metaplasia intestinal, se realizó lavado en aquellos paciente en los que no se tuvo una adecuada visualización de la mucosa esofágica además de aplicación de una dosis de butil-hioscina intravenoso a criterio del endoscopista en caso de que la peristalsis esofágica no permitiera una adecuada revisión.

Se midió de la mayor extensión circunferencial y de la lengüeta de mayor longitud para determinar Praga, se describieron la presencia de lesiones visibles en base a la clasificación de Paris, de las cuales se tomaron biopsias dirigidas posterior a la evaluación con ácido acético o toma de biopsias aleatorizadas según se el caso.

En base al grupo asignada se realizaron maniobras específicas en cada grupo

Grupo A: Cromoendoscopia con ácido acético y toma de biopsias dirigidas en áreas de pérdida de acetoblanqueo. Se prepara ácido acético a concentración de 2.5% en una jeringa de 20 ml, una vez realizado la evaluación y limpieza inicial se aplicó con un catéter spray de 7 Fr de 240 cm de longitud compatible con un canal de trabajo de 2.8 mm en adelante, iniciando la aplicación de proximal a distal realizando una aplicación uniforme sobre el área de metaplasia intestinal, una vez aplicado se aspira el exceso de ácido acético y se inicia el tiempo cronometrado para la visualización mucosa en búsqueda de áreas de pérdida de acetoblanqueo, en dado caso de encontrarse dicha área se anotó el tiempo en el cual hubo pérdida de acetoblanqueo, la distancia a la cual se encuentra de la arcada dental superior además de la cara en la cual se encuentra la zona, posteriormente se realiza evaluación del patrón glandular únicamente clasificándose como normal (glándulas uniformemente distribuidas con densidad de criptas normal) o anormal(-criptas compactas con densidad aumentada; irregularidad focal o criptas desorganizadas; ausencia de patrón críptico), una vez realizada esta evaluación se toman biopsias dirigidas sobre estas áreas para ser enviadas al servicio de patología.

Grupo B: Toma de biopsias aleatorias por cuadrantes cada 2 centímetros de las áreas de metaplasia intestinal 1cm por encima de la unión esofagogástrica, realizando toma de tejido cada 2 cm de los 4 cuadrantes, separando las biopsias en frasco diferentes en base a la longitud en la cual fueron tomadas, para posteriormente ser enviadas al servicio de patología.

C) Posterior al estudio endoscópico

Una vez completado el estudio se hace llenado complementario de la hoja de procedimiento anotando los hallazgos del estudio y se envía a anatomía patológica dirigidas con nuestro patólogo experto en valoración de esófago de Barrett.

Al término del estudio y una vez recuperado el paciente se le explica el resultado al paciente y al familiar, se da una nueva cita en 8 semanas para realización de estudio endoscópico con el método del grupo contrario para realizar la comparación de la maniobra, durante este periodo el paciente se administrarán dosis de omeprazol 20mg cada 12 horas, periodo en el cual el epitelio esofágico habrá reepitelizado para evitar sesgo a al momento de la toma de biopsias en la segunda endoscopia.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Diagnóstico histológico confirmado de metaplasia intestinal en protocolo de seguimiento sin displasia
- Pacientes en los cuales se encuentre imagen endoscópica sugestiva de metaplasia intestinal esofágica y se confirme por histología
- Esófago de Barrett mínimamente de 2cm
- Pacientes mayores a 18 años derechohabientes del IMSS que deseen participar en el estudio
- Consentimiento informado firmado

Criterios de exclusión

- Evidencia histológica de adenocarcinoma esofágico o conocidos con displasia
- Antecedente de terapia ablativa
- Alergia conocida o intolerancia a inhibidores de bomba de protones o ácido acético
- Evidencia de varices esofágicas
- Esofagitis C o D de los Ángeles *
- Coagulopatía no controlada (INR > 1.5 o plaquetas <50,000)

- Embarazo
- No autorización del consentimiento informado

Criterios de eliminación

- Pérdida de seguimiento
- Deseo expresado por el paciente o familiar responsable de ya no participar en el estudio

Análisis estadístico

Las variables cualitativas dicotómicas se expresaron en proporciones y las variables cuantitativas en promedio o en mediana con mínimos y máximos. El análisis comparativo entre grupos se realizó utilizando las pruebas de la t de Student, McNemar y Wilcoxon según el tipo de variable. Se definió significancia estadística una $p < 0.05$. Se uso el programa estadístico SPSS para MAC versión 22.0.

Se registraron los parámetros demográficos, clínicos de todos los con el diagnóstico de esófago de Barrett que cumplieron con los criterios de inclusión y se les realizó endoscopia diagnóstica los cuales fueron almacenados en una base de datos electrónica.

Resultados

Se evaluaron un total de 38 pacientes realizándose un total de 76 endoscopias divididas en 2 grupos: cromoendoscopia con ácido acético y toma de biopsias no dirigidas con protocolo de Seattle, donde el cada paciente fue su propio autocontrol para la comparación de las maniobras. Del total de la muestra 57.8% (n=22) fueron hombres, con una edad promedio de 63.5 ± 9.8 años, 55.2% (n=21) eran fumadores activos, la talla promedio del grupo de pacientes fue de 165 ± 6.3 centímetros, el peso fue de 76.1 ± 13.3 kilogramos, el índice de masa corporal (IMC) fue de 27.8 ± 5 kg/m² y la longitud máxima (que corresponde con Praga M) del esófago de Barrett en base a la mediana fue 3 cm (2-14) y la afección de circunferencial (Praga C) fue de 2(1-14) (Tabla 1).

En cuanto a las características específicas del grupo de cromoendoscopia con ácido acético se utilizó un volumen promedio de 15ml (10-40ml). Hubo una pérdida del acetoblanqueo en 25(65.8%) de los 38 pacientes que se les realizó cromoendoscopia, con un tiempo de pérdida de acetoblanqueo medida en segundos de 69 (30-240), teniendo un patrón glandular anormal en 19 (50%) del total de las cromoendoscopias, realizándose toma de biopsias en 25(65.8%) correspondientes

Tabla 1. Características generales de la población

Característica	N=38 pacientes
Edad, años (DE)	63.5±9.8
Género (Hombre), n; %	22 (57.8%)
Tabaquismo positivo, n, %	21 (55.2)
Talla, cms, (DE)	165 ±6.3
Peso, kgs, (DE)	76.1±13.3
IMC, kg/m ² , (DE)	27.8±5.0
Longitud Barrett, mediana, min-máx	3 (2-14)
Praga C	2 (1-14)
Praga M	3 (2-14)

cms: centímetros; kgs: Kilogramos; DE: desviación estándar.

con el total de pacientes que tuvieron pérdida de acetoblanqueo, el número de zonas con pérdida de acetoblanqueo en promedio fue de 1(1-3). (Tabla 2)

Para la comparación entre ambos grupos, se tomó en cuenta solo aquellos parámetros de comparación con relevancia clínica, de esta forma, se evaluó el número de toma de biopsias por grupo, encontrando una mediana de 1 (1-3) para el grupo A, el cual fue significativamente menor al número de biopsias obtenidas en el grupo B con una mediana de 8 (4-32) ($p < 0.01$). La segunda variable de relevancia clínica fue el tiempo de toma de biopsias, el cual se expresó en segundo en ambos grupos y este resultó ser significativamente mayor para el grupo B en comparación con el grupo A (A= 60seg [20-300], vs grupo B= 300 120-900); $p < 0.001$). Finalmente, y como era de esperarse, el tiempo total de la endoscopia fue mayor para el grupo B (Grupo A= 12 min (9-25) vs Grupo B= 16.5 min (12-32); $p < 0.01$) (Tabla 2).

En cuanto al resultado histológico final, se encontraron 2 pacientes con presencia de displasia en el grupo A y 2 pacientes en el grupo B. Ambos métodos lograron encontrar adecuadamente a ambos pacientes y que al final se debe recordar que se trató del mismo paciente a quien se realizaron ambas maniobras. De esta forma, el resto de la muestra resultó no obtener ningún tipo de displasia detectada por ninguno de estos métodos, aunque cabe mencionar que si existió una pérdida de AB en un 65.8% de los pacientes y que el protocolo de Seattle aplicado a esa misma persona después de 8 semanas no logró demostrar diferencias histológicas relevantes compartibles con potencial

Tabla 2. Grupo cromoendoscopia con ácido acético

Variable	N=38
Volumen, ml, mediana (máx-mín)	15 (10-40)
Pérdida de AB, n (%)	25 (65.8%)
Tiempo pérdida AB, seg, mediana (máx-mín)	69 (30-240)
Número de Zonas pérdida AB, numero, mediana (máx-mín)	1 (1-3)
Patrón glandular anormal, n (%)	19 (50%)
Toma de biopsias, n (%)	25 (65.8%)

AB: acetoblanqueo.

displasia. Esto puede ser relevante, ya que, si bien el protocolo de AA demostró menor cantidad de biopsias con tiempos de toma y endoscópicos más cortos, si “tiende” a “mostrar”, potenciales áreas de AB que se trataría finalmente de falsos positivos al realizar la confirmación histológica final con el protocolo de Seattle correspondiente.

Discusión

La detección de displasia en pacientes con esófago de Barrett continua siendo un tema complejo puesto que la displasia per se no da signos macroscópicos evidentes a la endoscopia de luz blanca lo que ha llevado al desarrollo de protocolos para maximizar la probabilidad de detección de zonas de displasia que a pesar de tener una buena capacidad de detección resultan insuficientes para evaluar un porcentaje adecuado de la mucosa, consumen más tiempo endoscópico y se requiere un número elevado de biopsias, lo que lleva a un mayor consumo de recursos además de ser técnicamente demandantes, lo que a su vez deriva en un pobre apego a estos protocolos por parte del endoscopista. Debido a estos inconvenientes, se ha buscado desarrollar técnicas que permitan una mejor y adecuada visualización de zonas de displasia para la toma de biopsias dirigidas con la finalidad de mejorar la detección oportuna de las mismas. En este sentido, el uso de ácido acético ha demostrado ser un método sencillo, económico y de fácil aplicación, el cual puede ser utilizado de forma adecuada y lectura sencilla por parte de los endoscopistas, además de haber sido validado previamente para su inclusión en la búsqueda de displasia en Barrett por otros grupos⁴⁵. Es por ello que consideramos conveniente la comparación entre ambos

métodos, donde cada paciente pudiera ser beneficiado de tener la oportunidad de recibir ambas maniobras, no solo por fines de seguridad (para la detección de displasia potencial y a sabiendas de los bajos parámetros de sensibilidad ya conocidos por técnicas convencionales), sino también por metodología del propio estudio.

En este estudio se logró realizar un total de 76 maniobras en 38 pacientes, la metodología incluyó la aleatorización para la asignación de la maniobra inicial, con la posterior implementación inicial de una de ellas y un periodo de lavado de 8 semanas con IBP para poder realizar la segunda, esto representa una fortaleza metodológica, debido a que permitió no solo como ya se mencionó una mejora en la tasa de detección combinada (el cual no fue el objetivo del estudio ni tampoco demostramos que ambos métodos fueran mejor que uno solo en ningún paciente), sin embargo que si demostró ser adecuado, sobre todo en el grupo de pacientes con AA que no se realizó alguna toma de biopsias, pero que Seattle si lo hizo, sino también debido a que las 8 semanas permitieron que el mismo paciente tuviera una “recuperación”, en la mucosa previamente intervenida (biopsias) y con ello evitar un sesgo de detección de algún tipo de zona anormal o visualización inadecuada (por una cicatriz de toma de biopsias previa).

En el grupo de ácido acético de los 38 pacientes que se realizó cromoendoscopia solamente 25 presento una pérdida del acetoblanqueo y de estos 25 solamente 19 presentaron un patrón glandular anormal. La determinación para la toma de biopsias fue basada en la pérdida de acetoblanqueo y no en el patrón glandular, sin embargo, como se comentó previamente, a pesar de este elevado número de pacientes (25/38), en realidad, esta pérdida no se tradujo en una mayor detección de displasia salvo en 2 casos, mismo que también fueron detectados por el protocolo de Seattle y también mismo que sirvió como válvula de seguridad en aquellos en los cuales las biopsias no fueron tomadas (13 pacientes), quienes no presentaron esta pérdida y que por criterios estricto no se debió de tomar biopsias, existen en estudios previos que realiza cromoendoscopia con ácido acético en los cuales no observaron pérdida de acetoblanqueo y en ese momento se decidió realizar toma de biopsias por protocolo de Seattle para no pasar por alto lesiones potencialmente malignas⁴⁶, en nuestro estudio decidimos la no toma de biopsia durante el evento en caso de no haber una pérdida de acetoblanqueo y realizar protocolo de Seattle en un segundo evento para no generar sesgo

Tabla 3. Comparación entre grupos

Característica	Cromoendoscopia AA n=25	Seattle n=38	p
Número de biopsias, mediana (mín-máx)	1 (1-3)	8 (4-32)	0.01*
Tiempo de toma de biopsias, seg, mediana (mín-máx)	60 (20-300)	300 (120-900)	0.01*
Tiempo total endoscopia, mín, mediana (mín-máx)	12 (9-25)	16.5 (12-32)	0.01*
Detección de displasia	2	2	1

*Prueba de Wilcoxon.
AA: ácido acético.

en la toma de biopsias, actualmente no existen estudios que apoyen la no toma de biopsias en caso de no haber perdida de acetoblanqueo, pero según los hallazgos presentados sugiere que se podría no llegar a tomar biopsias en dado caso de no haber perdida de acetoblanqueo sin embargo el tamaño de nuestra muestra es insuficiente para realizar una aseveración al respecto.

La mediana de utilización de ácido acético no se tradujo en ningún tipo de complicación para fines de anestesia y ninguna traducción en broncoaspiración. El tiempo de perdida de acetoblanqueo fue de 69 segundos hasta con una máxima de 240 segundos, existen estudios en los cuales se ha determinado que existe una relación inversamente proporcional entre el tiempo de acetoblanqueo y el grado de displasia encontrado⁴⁷ sin embargo en nuestro estudio debido a la cantidad de pacientes con displasia no podemos establecer una relación entre el tiempo de acetoblanqueo y el grado displasia encontrado.

El porcentaje total de detección de displasia por ambos métodos fue de 5.2%(n=2) es decir 4 maniobras fueron positivas para la detección displasia, tanto en el grupo de cromoendoscopia como en el grupo biopsias por protocolo de Seattle los pacientes detectados fueron las mismas personas, no hubo una diferencia de detección en la cual un método haya detectado displasia y el otro grupo no, cabe aclarar que en los estudios previos donde se ha observado una superioridad de la cromoendoscopia con ácido acético respecto a protocolo de Seattle han sido en estudios retrospectivos⁴⁰.

En la comparación de grupos en cuanto al número de biopsias obtenidas en el grupo de ácido acético se requirieron menos número de biopsias para lograr el

diagnostico en comparación con el grupo de Seattle hubo una diferencia significativa ($p = 0.01$), lo que se puede ver traducido de manera considerable en los costos del procesamiento de las biopsias más aun cuando se trata de zonas de metaplasia muy extensa. Se observó además una disminución del tiempo total de endoscopia y del tiempo de toma de biopsias de manera significativa ($p = 0.01$), lo cual se podría traducir en menor tiempo de sedación, mayor facilidad para la toma de biopsias por el endoscopista y mejor apego a los protocolos.

Por lo tanto, las fortalezas de este trabajo son las siguientes: Primero, metodología adecuada, para el tipo de pregunta de investigación realizada. Segundo, aunque no logramos demostrar que el AA es mejor que el Seattle como otros grupos, por lo menos si demostramos que el AA acorta, mejora y es de fácil aplicación para el endoscopista, por lo tanto, esto en términos prácticos podría al ser una eficacia similar, sustituir el protocolo de Seattle actual que tenemos tan solo por el hecho de que requiere de menos tiempo por una mejor toma de biopsias (más económico), y un tiempo endoscópico total menor. Debilidades: consideramos que una es el tamaño de muestra, que si bien es el adecuado para consideraciones de significancia estadística, sería adecuada su implementación en un mayor número de casos y segundo la población, ya que la población de Barrett base si bien podría ser representativa de una parte de nuestra población con la enfermedad, no representa la base de la pirámide de esta enfermedad, lo cual podría ser la explicación del número tan bajo de pacientes con displasia de bajo grado encontrados, además esto también podría ser derivado por el tiempo corto potencial de la enfermedad comparado con aquellos casos de mayor tiempo de diagnóstico, sin embargo, en este punto debemos también mencionar que indirectamente una proporción importante de nuestros pacientes presentaron Barrett con C y M de por lo menos 3 cm y con máximos inclusive de hasta 14cms, lo cual podría traducir pacientes con Barrett de larga evolución, pero que potencialmente al estar bajo un buen control con IBP, esto podría explicar la pobre incidencia de displasia encontrada y nula de adenocarcinoma.

Conclusión

El uso de cromoendoscopia con ácido acético tiene una eficacia similar y no inferior al protocolo convencional con Seattle y con las ventajas de fácil

aplicabilidad, costo y de requerir menos tiempo de realización del procedimiento y menor número de biopsias tomadas por paciente comparado con el protocolo convencional, aplicados en nuestra población, por lo cual esto puede aumentar el apego a los programas de detección por parte de los endoscopistas. Sin embargo, la determinación final del papel del AA para displasia en Barrett deberá ser confirmada en nuestra población por medio de estudios a mayor escala que permitan incluir un mayor número de pacientes que representen el espectro real de esta enfermedad.

Bibliografía

- Singh S, Sharma AN, Murad MH, Buttar NS, El-Serag HB, Katzka DA, et al. Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2013;11(11):1399-1412.e7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2013.05.009>
- Rubenstein JH, Mattek N, Eisen G. Age- and sex-specific yield of Barrett's esophagus by endoscopy indication. *Gastrointest Endosc*. 2010;71(1):21-7.
- Rubenstein JH, Morgenstern H, Appelman H, Scheiman J, Schoenfeld P, McMahon LF, et al. Prediction of barrett's esophagus among men. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):353-62.
- Vakil N. A global evidence-based consensus definition and classification of gastroesophageal reflux disease. *Ther Res*. 2006;27(5):805-12.
- Spechler SJ. Dysplasia in Barrett's esophagus: Limitations of current management strategies. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(4):927-35.
- Sharma, Prateek GF. Dysplasia and Cancer in a Large Multicenter Cohort of Patients With Barrett's Esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 21(2):153-78.
- Desai TK, Krishnan K, Samala N, Singh J, Cluley J, Perla S, et al. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: A meta-analysis. *Gut*. 2012;61(7):970-6.
- Singh S, Manickam P, Amin A V, Samala N. Incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus with low-grade dysplasia : a systematic review and meta-analysis. *Ymge* [Internet]. 2014;79(6):897-909.e4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2014.01.009>
- Rastogi A, Puli S, El-Serag HB, Bansal A, Wani S, Sharma P. Incidence of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2008; 67(3):394-8.
- Curvers WL, Ten Kate FJ, Krishnadath KK, Visser M, Elzer B, Baak LC, et al. Low-grade dysplasia in barrett's esophagus: Overdiagnosed and underestimated. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(7):1523-30.
- Sampliner RE, Wang KK, Galanko JA, Ph D, Bronner MP, Goldblum JR, et al. Radiofrequency Ablation in Barrett's Esophagus with Dysplasia. 2009;2277-88.
- Rex DK, Cummings OW, Shaw M, Cummings MD, Wong RKH, Vasudeva RS, et al. Screening for Barrett's Esophagus in Colonoscopy Patients with and without Heartburn. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1670-7.
- Herrera Elizondo JL, Monreal Robles R, García Compean D, González Moreno EI, Borjas Almaguer OD, Maldonado Garza HJ, et al. Prevalencia de esófago de Barrett: estudio observacional en una clínica de gastroenterología. *Rev Gastroenterol Mex* [Internet]. 2017;82(4):296-300. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2017.01.006>
- Valdovinos-Andraca F, Bernal-Méndez AR, Barreto-Zúñiga R, Briseño-García D, Martínez-Lozano JA, Romano-Munive AF, et al. Esófago de Barrett: experiencia de 10 años en un centro de tercer nivel en México. *Rev Gastroenterol Mex*. 2018;83(1):25-30.
- Gambling JM, Anderson RC, Orlando B, Jovov CM, Van Itallie NJ, Shaheen JL, et al. esophagus and likely contributor to its acid resistance Claudin-18: a dominant tight junction protein in Barrett's Claudin-18: a dominant tight junction protein in Barrett's esophagus and likely contributor to its acid resistance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* [Internet]. 2007;293(293):1106-13. Available from: <http://ajpgi.physiology.org/content/293/6/G1106.full#ref-list-1> %5Cnhttp://ajpgi.physiology.org/content/293/6/G1106#cite-by%5Cnhttp://ajpgi.physiology.org/content/293/6/G1106.full%5Cnhttp://ajpgi.physiology.org/
- Fletcher J, Wirz A, Young J, Vallance R, McColl KEL. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. *Gastroenterology*. 2001;121(4):775-83.
- 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*. 2002; 122(5):1248-57.
- Dvorak K, Payne CM, Chavarria M, Ramsey L, Dvorakova B, Bernstein H, et al. Bile acids in combination with low pH induce oxidative stress and oxidative DNA damage: Relevance to the pathogenesis of Barrett's oesophagus. *Gut*. 2007;56(6):763-71.
- Bernstein H, Payne CM, Bernstein C, Schneider J, Beard SE, Crowley CL. Activation of the promoters of genes associated with DNA damage, oxidative stress, ER stress and protein misfolding by the bile salt, deoxycholate. *Toxicol Lett*. 1999;108(1):37-46.
- Corley DA, Kubo A, Levin TR, Block G, Habel L, Zhao W, et al. Abdominal Obesity and Body Mass Index as Risk Factors for Barrett's Esophagus. *Gastroenterology*. 2007;133(1):34-41.
- Kendall BJ, Macdonald GA, Hayward NK, Prins JB, Brown I, Walker N, et al. Leptin and the risk of Barrett's oesophagus. *Gut*. 2008; 57(4):448-54.
- Bhat S, Coleman HG, Yousef F, Johnston BT, McManus DT, Gavin AT, et al. Risk of malignant progression in Barrett's Esophagus patients: Results from a large population-based study. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(13):1049-57.
- Abrams K, Ph D, Sampliner R, Ph D, Talley NJ, Ph D, et al. Detection of Intestinal Metaplasia in Barrett's Esophagus : An Observational Comparator Study Suggests the Need for a Minimum of Eight Biopsies. 2007;1154-61.
- Sharma P, Dent J, Armstrong D, Bergman JJGHM, Gossner L, Hoshihara Y, et al. The Development and Validation of an Endoscopic Grading System for Barrett's Esophagus The PragueC&M Criteria. 2006;1392-9.
- Skinner DB, Bruno C, Robert H, Thomas R. Barrett's Esophagus Comparison of Benign and Malignant Cases. 1955;554-65.
- Bani-hani KE, Bani-hani BK, Martin IG. Characteristics of patients with columnar-lined Barrett's esophagus and risk factors for progression to esophageal adenocarcinoma. 2005;11(43):6807-14.
- Dulai GS, Guha S, Kahn KL, Gornbein J, Weinstein WM. Preoperative Prevalence of Barrett's Esophagus in Esophageal Adenocarcinoma : A Systematic Review. 2002;26-33.
- Bergström R LJ. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 1999;825-31.
- Taylor JB, Rubenstein JH. Meta-Analyses of the Effect of Symptoms of Gastroesophageal Refl ux on the Risk of Barrett's Esophagus. 2010;105(December 2009):1730-7.
- Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG. ACG Clinical Guideline : Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. 2015;(March):1-21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2015.322>
- Verbeek RE, Leenders M, Kate FJW, Hillegersberg R Van, Vleggaar FP, Baal JWPM Van, et al. Surveillance of Barrett's Esophagus and Mortality from Esophageal Adenocarcinoma : A Population-Based Cohort Study. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2014;109(8):1215-22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2014.156>
- Bhat SK, Mcmanus DT, Coleman HG, Johnston BT, Cardwell CR, Mcmenamin U, et al. Oesophageal adenocarcinoma and prior diagnosis of Barrett's oesophagus : a population-based study. 2014;1-6.
- Peters FP, Curvers WL, Rosmolen WD, de Vries CE, ten Kate FJW, Krishnadath KK, et al. Surveillance history of endoscopically treated patients with early Barrett's neoplasia: Nonadherence to the Seattle biopsy protocol leads to sampling error. *Dis Esophagus*. 2008; 21(6):475-9.
- Kariv R, Plessec TP, Goldblum JR, Bronner M, Oldenburgh M, Rice TW, et al. The Seattle Protocol Does Not More Reliably Predict the Detection of Cancer at the Time of Esophagectomy Than a Less Intensive Surveillance Protocol. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2009;7(6):653-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2008.11.024>
- Wolfsen HC, Crook JE, Krishna M, Achem SR, Devault KR, Bouras EP, et al. Prospective, Controlled Tandem Endoscopy Study of Narrow Band Imaging for Dysplasia Detection in Barrett's Esophagus. *Gastroenterology*. 2008;135(1):24-31.
- Georgakoudi I, Jacobson BC, Van Dam J, Backman V, Wallace MB, Müller MG, et al. Fluorescence, reflectance, and light-scattering spectroscopy for evaluating dysplasia in patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2001;120(7):1620-9.
- Admad NZ, Ahmed A. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing methylene blue-directed biopsies with random biopsies in the surveillance of Barrett's esophagus. *Esophagus*. 2010;7(4):207-13.
- Sharma P. Magnification chromoendoscopy for the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's oesophagus. *Gut* [Internet]. 2003;52(1):24-7. Available from: <http://gut.bmj.com/content/52/1/24.long>
- Fortun PJ, Anagnostopoulos GK, Kaye P, James M, Foley S, Samuel S, et al. Acetic acid-enhanced magnification endoscopy in the diagnosis of specialized intestinal metaplasia, dysplasia and early cancer in Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(6):735-42.

40. Tholoor S, Bhattacharyya R, Tsagkournis O, Longcroft-Wheaton G, Bhandari P. Acetic acid chromoendoscopy in Barrett's esophagus surveillance is superior to the standardized random biopsy protocol: Results from a large cohort study (with video). *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2014;80(3):417–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2014.01.041>
41. Vu CKF, Korman MG, Ph D. Case reports Gastrointestinal Bleeding After Cold Biopsy. 1998;93(7):2–4.
42. Reid BJ, Ph D. Safety of a Systematic Endoscopic Biopsy Protocol in Patients With Barrett's Esophagus. 2000;95(5).
43. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 2013;1–9. Available from: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/fd-evaluacion/fd-evaluacion-etica-investigacion/Declaracion-Helsinki-2013-Esp.pdf>
44. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos [Internet]. 2014. Available from: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/12/CIOMS-EthicalGuideline_SP_INTERIOR-FINAL.pdf
45. Kandiah K, Chedgy FJQ, Subramaniam S, Longcroft-Wheaton G, Bassett P, Repici A, et al. International development and validation of a classification system for the identification of Barrett's neoplasia using acetic acid chromoendoscopy: The Portsmouth acetic acid classification (PREDICT). *Gut*. 2017;1–7.
46. Bhandari P, Kandaswamy P, Cowlishaw D, Longcroft-Wheaton G. Acetic acid-enhanced chromoendoscopy is more cost-effective than protocol-guided biopsies in a high-risk Barrett's population. *Dis Esophagus*. 2012;25(5):386–92.
47. Longcroft-Wheaton G, Brown J, Basford P, Cowlishaw D, Higgins B, Bhandari P. Duration of acetowhitening as a novel objective tool for diagnosing high risk neoplasia in Barrett's esophagus: A prospective cohort trial. *Endoscopy*. 2013;45(6):426–32.