

Factores de riesgo del esófago de Barrett en niños: estudio caso-control

G. Sanchís Blanco, V. Ibáñez Pradas, M. Couselo Jerez, R. Fonseca Martín, J.J. Vila Carbó, C. García-Sala Víguer

Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia.

RESUMEN

Objetivo. El esófago de Barrett es una patología infrecuente en la población infantil. El objetivo del estudio es identificar los factores de riesgo que pueden favorecer el desarrollo de esófago de Barrett (EB) en niños.

Material y métodos. Realizamos un estudio caso-control entre los años 2000 y 2010. Los casos presentaban EB endoscópico con confirmación histológica de metaplasia gástrica o intestinal. Para cada caso se seleccionaron tres o cuatro controles de nuestro registro de pH-metrías. Se emparejaron por edad, ± 2 años, o bien por patología asociada (atresia de esófago o síndrome de Down). Realizamos un análisis de las variables demográficas, clínicas y endoscópicas recogidas: el sexo, los síntomas digestivos y respiratorios, el tiempo de exposición al reflujo gastroesofágico (RGE) sin el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP), los hallazgos endoscópicos y la presencia de *Helicobacter pylori* (HP).

Resultados. Se diagnosticaron seis pacientes con EB (rango de edad: 8 meses-14 años) y 21 controles. Ambos grupos fueron comparables en edad y sexo. No encontramos diferencias significativas en la presentación clínica, en la presencia de hernia hiatal o HP. Los datos pHmétricos, índice de reflujo e índice de Boix, tampoco difirieron entre los grupos. El único factor de riesgo que hallamos en el estudio fue el tiempo de exposición al RGE: OR = 1,046; IC 95%: 1,007-1,086; $p = 0,021$.

Conclusiones. Los resultados sugieren que el tiempo de exposición al RGE sin tratamiento con IBP está relacionado con el desarrollo de esófago de Barrett en la infancia.

PALABRAS CLAVE: Esófago de Barrett, Factores de riesgo, Reflujo gastroesofágico; Niños.

RISK FACTORS FOR BARRETT'S OESOPHAGUS IN CHILDREN: A CASE-CONTROL STUDY

ABSTRACT

Aim of the study. Barrett's oesophagus in young individuals is a rare pathology. The purpose of this study was to identify those risk factors involved in Barrett's oesophagus (BO) development in children.

Correspondencia: Dra. Georgina Sanchís Blanco. Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Bulevar del Sur. 46026 Valencia. E-mail: georginasb@gmail.com

Presentado cómo póster en el 12th European Congress of Paediatric Surgery, junio 2011. Presentado como comunicación oral en el 51 Congreso de la Sociedad Española de Cirugía Pediátrica, mayo 2012.

Recibido: Mayo 2012

Aceptado: Enero 2013

Methods. We performed a case-control study between years 2000 and 2010. Cases had endoscopic BO with histological confirmation of gastric or intestinal metaplasia. For each case, three to four controls were selected from our pH-monitoring database. They were matched by age, ± 2 years, or by associated features (oesophageal atresia or Down's syndrome) when appropriate. An analysis of the demographic variables, symptoms and endoscopic data was performed: sex, digestive or respiratory symptoms, exposition time to gastroesophageal reflux (GER) without treatment with proton-pump inhibitors (PPI) and *Helicobacter pylori* (HP) presence.

Main results. Six patients were diagnosed with BO (age range: 8 months-14 years) and a 21 control samples were included. Both groups were comparable in sex and age parameters. There were no differences in clinical presentation, neither in presence of hiatal hernia nor HP colonisation. The pH-monitoring register did not differ between groups, median Reflux Index or Boix Ochoa Index. The only risk factor found in this study is the exposition time to GER: OR = 1.046; CI 95% (1.007-1.086); $p = 0.021$.

Conclusions. Our results suggest that exposition time to GER without treatment with PPI is related to Barrett's oesophagus development in childhood.

KEY WORDS: Barrett's oesophagus; Risk factor; Gastroesophageal reflux; Children.

INTRODUCCIÓN

La presencia de reflujo gastroesofágico (RGE) durante la infancia es común, considerándose fisiológica hasta el segundo año de vida cuando suele resolverse espontáneamente^(1,2). Sin embargo, el reflujo en niños mayores tiene más probabilidad de cronificarse, pudiendo asociarse a otras patologías y es entonces cuando se considera patológico^(3,4).

La transformación del epitelio esofágico normal en metaplasia columnar intestinal se conoce como esófago de Barrett. Su prevalencia en la infancia es poco conocida, siendo escasos los estudios que la calculan y de resultados variables (0,3%-4,8%)⁽⁵⁾. La importancia de la detección precoz de esta alteración radica en el potencial riesgo de malignización a largo plazo. En adultos se han identificado distintos factores asociados con el desarrollo de esta patología como son la obesidad, el sexo masculino, el tabaquismo, la presencia de hernia

de hiato o la duración de la clínica de RGE⁽⁶⁾. En la población infantil, no obstante, estos factores no están bien definidos.

El objetivo de este estudio es examinar los casos de esófago de Barrett (EB) diagnosticados en nuestro centro con la intención de identificar aquellos factores de riesgo implicados en el desarrollo de esta patología en la infancia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio caso-control retrospectivo entre los años 2000 y 2010 donde evaluamos los pacientes diagnosticados de EB. Estos presentaban confirmación histológica de la enfermedad evidenciando en el tercio inferior del esófago epitelio con metaplasia columnar especializada, asociado o no a la visualización endoscópica de cambios típicos en la mucosa.

Seleccionamos de tres a cuatro pacientes control para cada caso, a partir del registro de pHmetrías de nuestro centro. Estos pacientes fueron emparejados con los casos por edad, ± 2 años, o bien por presentar alguna de las co-morbilidades del caso: atresia de esófago y/o síndrome de Down.

Recogimos las variables demográficas de los pacientes, sexo y edad; las características clínicas, incluyendo tanto la presencia de sintomatología típica de reflujo gastroesofágico (pirosis, regurgitación, vómitos) como síntomas atípicos o extraesofágicos (hiperreactividad bronquial, tos nocturna, neumonías de repetición), y el tiempo de evolución de la clínica. También recogimos el tipo de tratamiento recibido y el tiempo de exposición al RGE, definido como el tiempo que permanecieron sin tratamiento con inhibidores de la bomba de protones.

Los pacientes se exploraron endoscópicamente usando un endoscopio Olympus GIF-Q180[®]. Se sospechó la presencia de metaplasia columnar ante el hallazgo de una lengüeta de mucosa asalmonada en el tercio inferior del esófago. Asimismo, se recogieron otros hallazgos como la presencia de lesiones esofágicas tipo esofagitis o de hernia hiatal.

Además, se estudió la presencia de *Helicobacter pylori* en las biopsias tomadas endoscópicamente y los resultados del análisis de la pH-metría (índice de Boix e índice de reflujo).

Para el análisis estadístico utilizamos el programa SPSS para Windows, versión 11.5. Comparamos los resultados de las variables de estudio entre ambos grupos mediante un análisis univariante. Utilizamos el test de Chi cuadrado para las variables categóricas, y el test U de Mann-Whitney para las variables continuas. Para la inclusión de las variables en el análisis multivariante tuvimos en cuenta el cambio producido en el cociente de verosimilitud (*likelihood ratio*). Fijamos la significación estadística en el valor habitual de $p < 0,05$

RESULTADOS

Durante el periodo estudiado se diagnosticaron seis pacientes con esófago de Barrett, de los cuales 5 eran niños y 1

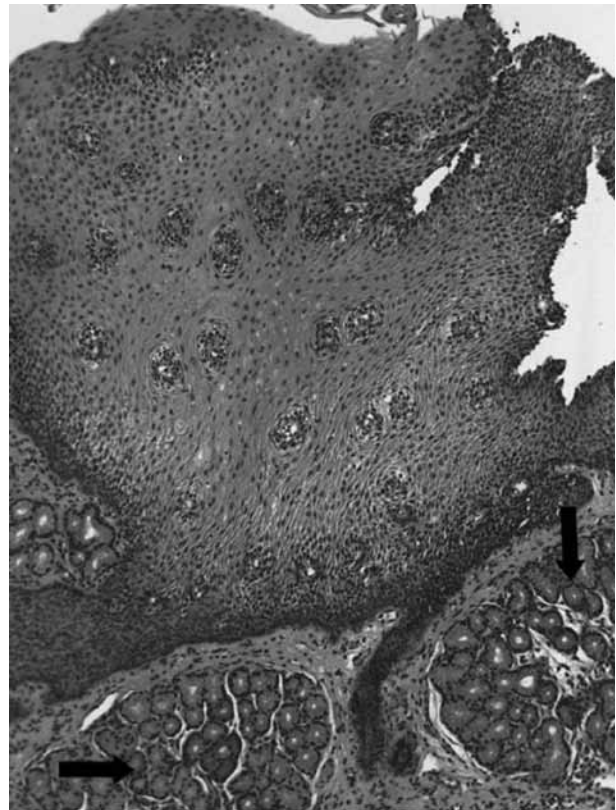


Figura 1. Corte de esófago de Barrett donde se observan islotes de epitelio cilíndrico glandular gástrico con células caliciformes típicas (flecha), bajo el epitelio escamoso estratificado esofágico normal. Tinción Hematoxilina-Eosina, x100.

niña. La media de edad al diagnóstico fue de 2,9 años (rango 8 meses-14 años). Tres de los pacientes presentaban síntomas de reflujo gastroesofágico con pirosis o regurgitaciones. El cuarto paciente debutó con un episodio de hemorragia digestiva alta y los otros dos fueron detectados en los controles rutinarios por su patología de base, atresia de esófago, que además en uno de los casos estaba asociada a síndrome de Down.

En la exploración endoscópica se observaron cambios típicos sugestivos de EB en 5 de los casos. El estudio histológico reveló metaplasia columnar en todos los casos, 5 de metaplasia gástrica y 1 de metaplasia intestinal (Fig. 1).

Se incluyeron 21 pacientes en el grupo control, 9 niños (42,9%). Ocho pacientes tenían comorbilidades, 6 presentaban atresia de esófago y dos síndrome de Down. Clínicamente 15 pacientes (71,4%) referían síntomas típicos de RGE, y se hallaron signos de esofagitis en la exploración endoscópica en 13 pacientes (61,9%).

En el análisis de las variables demográficas (Tabla I) ambos grupos fueron comparables en cuanto a edad y sexo. Aunque no significativa, se observó una mayor proporción de niños afectados respecto a niñas. No encontramos diferencias significativas en la presencia de comorbilidades ni en el tipo de clínica y sintomatología. Tampoco la presencia de hernia hiatal o *Helicobacter pylori* pareció estar relacionada con el

Tabla I. Características de los pacientes estudiados.

Factor	Casos mediana	Controles mediana	p
Edad (años)	2,9	3,9	0,1
pHmetría			
IR	12,3%	8,5%	0,21
IBoix	41,7	42,5	0,37
Texp (meses)	43,9	7,9	0,04
	N (%)	N (%)	
Sexo			
Niño	5 (83,3)	9 (42,9)	0,08
Niña	1 (16,7)	12 (57,1)	
Comorbilidad			
Ninguna	4 (66,7)	13 (61,9)	0,2
Atresia de esófago	1 (16,7)	6 (28,6)	
Sd. Down	0 (0)	2 (9,5)	
Ambos	1 (16,7)	0 (0)	
Síntomas			
Asintomáticos	1 (16,7)	1 (4,8)	
Típicos	3 (50)	15 (71,4)	0,3
Atípicos	2 (33,3)	11 (52,1)	0,7
Hernia de hiato	2 (33,3)	8 (38,1)	0,8
<i>Helicobacter pylori</i>	2 (33,3)	6 (28,6)	0,2

IR: Índice de reflujo; Texp: tiempo de exposición al reflujo gastroesofágico sin tratamiento con inhibidores de la bomba de protones.

desarrollo de la enfermedad en nuestro estudio. En cuanto al registro pH métrico no se hallaron diferencias estadísticamente significativas ni en el índice de Boix ni en el índice de reflujo.

En la regresión logística incluimos las variables sexo, edad y tiempo de exposición, resultando estadísticamente significativo únicamente el tiempo de exposición al RGE sin tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (Texp), con una OR de 1,046; IC 95%: 1,007-1,086 y $p = 0,021$ (Fig. 2).

DISCUSIÓN

La prevalencia del esófago de Barrett en la infancia es significativamente más baja que en la población adulta, entre un 6-12% de adultos con RGE en comparación con un 0,3-4,8% de niños con RGE⁽⁵⁾. Esta diferencia puede explicarse por los efectos del ácido gástrico sobre la mucosa esofágica, que a largo plazo condicionan la aparición del EB. Estudios en adultos indican que los síntomas de reflujo de larga evolución son un factor de riesgo para el desarrollo de esta patología⁽⁷⁾.

A lo largo de la historia ha ido cambiando la definición de esófago de Barrett⁽⁸⁾. En 2006, el grupo de consenso internacional de Montreal concluye que la denominación de EB debe usarse ante cualquier tipo de metaplasia columnar esofágica que se confirma histológicamente, añadiendo si hay o no presencia de metaplasia de tipo intestinal⁽⁹⁾. Esto es porque tradicionalmente se había considerado que únicamente la metaplasia de tipo intestinal tiene riesgo de degeneración

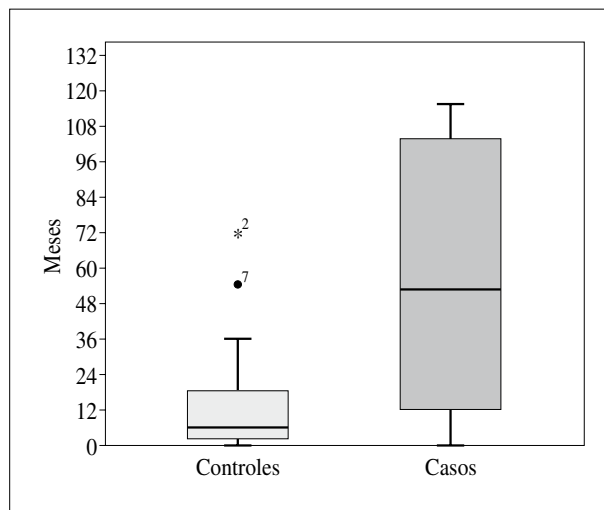


Figura 2. Se muestra el tiempo de exposición al RGE sin tratamiento con inhibidores de la bomba de protones en los pacientes con esófago de Barrett y en los controles.

a adenocarcinoma de esófago, con una incidencia de 0,5% al año⁽¹⁰⁾. Sin embargo, en grandes grupos de pacientes seguidos por presentar cualquier metaplasia, tanto intestinal como gástrica, se ha visto que el número de pacientes que desarrollan transformación maligna no difiere entre ambos grupos⁽¹¹⁾. Además, en un análisis histopatológico hecho por patólogos expertos en esta patología encontraron que de 174 adenocarcinomas de esófago resecaados endoscópicamente, el 64% se habían desarrollado sobre áreas de esófago con metaplasia columnar de tipo no intestinal⁽¹²⁾.

Entre los casos de nuestro estudio había dos pacientes con atresia de esófago, uno de los cuales asociaba además síndrome de Down. La prevalencia de EB en pacientes con atresia de esófago es mayor que en la población normal, hasta un 15% de los casos presentan metaplasia esofágica. Las alteraciones anatómicas del esófago de estos pacientes, con una motilidad anormal del esófago, daño vagal y alteración de la función del esfínter esofágico inferior predisponen a la presencia de RGE después de la corrección quirúrgica. Así, la metaplasia esofágica en estos pacientes se desarrolla en edades tempranas, con un intervalo medio de tiempo de 10 años de la cirugía⁽¹³⁾.

Además de la relación con el grado y duración del reflujo gastroesofágico, para el esófago de Barrett infantil se ha propuesto una posible etiología congénita. En nuestro estudio, uno de los casos tenía tan solo 8 meses en el momento del diagnóstico. Pese a la corta edad, debutó con un episodio de hemorragia digestiva alta, y en la exploración endoscópica se observó esofagitis grave y hernia de hiato. Con mayor probabilidad se trataba de un EB secundario a los efectos del RGE grave subyacente⁽¹⁴⁾, puesto que se le administraba de forma ineficaz la medicación.

Está descrito en estudios de pacientes adultos que el sexo masculino, la edad o la hernia de hiato son factores de ries-

go para el desarrollo de esta enfermedad⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. En nuestro estudio se observa una clara tendencia, aunque no alcanza significación estadística ($p=0,08$), de mayor afectación en niños (83,3%) que en niñas (16,7%) en consonancia con los resultados publicados. En cuanto a la presencia de hernia de hiato no hemos hallado relación con el EB. Existen publicaciones en niños que encuentran resultados en ambas direcciones, donde como en nuestro caso no se observa relación⁽¹⁸⁾ o donde existe una clara asociación entre esta patología y la presencia de hernia de hiato⁽¹⁹⁾. Tampoco la presencia de *Helicobacter pylori* parece tener relación con el desarrollo de la enfermedad.

En nuestro estudio se identifica como posible factor de riesgo de EB en la infancia el tiempo de exposición al RGE sin tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP). Parece lógico este hallazgo, puesto que es conocido el efecto lesivo del ácido sobre la mucosa esofágica. Cuanto más tiempo esté expuesta la misma al reflujo gástrico sin tratamiento con IBP, y por tanto a los efectos del ácido, mayor probabilidad de esofagitis y desarrollo de la metaplasia. Por un lado, cabe destacar el hecho de que alguno de los pacientes afectados no hubiera recibido tratamiento con IBP durante tan largo periodo de tiempo. Uno de los casos fue tratado con antiácidos sin consultar a su pediatra hasta 5 años después. Otro caso, que asociaba atresia de esófago y síndrome de Down, permaneció sin tratamiento por no presentar clínica. Esto puede ser debido a que el epitelio columnar del esófago de Barrett es más resistente al daño ácido y produce menos sintomatología⁽¹³⁾. Por otro lado, queda sin resolver la cuestión de cuánto tiempo es necesario para desarrollar la enfermedad. Según nuestro estudio, queda reflejado que ya en la infancia puede aparecer esta patología con una mediana de exposición de 3,5 años. Estos resultados concuerdan con los publicados en otros trabajos con población pediátrica donde se observa un intervalo de tiempo entre el inicio de la clínica de RGE y el diagnóstico de EB que varía de los pocos meses a algunos años, con una media de 5 años⁽⁵⁾.

Finalmente, teniendo en cuenta que los resultados del estudio deben tomarse con precaución dada limitación que supone el pequeño tamaño de la muestra, concluir que el esófago de Barrett no es una patología específica del adulto sino que hay que tenerla en cuenta en los pacientes pediátricos. Destacamos que el tiempo de exposición al reflujo gastroesofágico sin tratamiento con inhibidores de la bomba de protones es un factor de riesgo para el desarrollo del esófago de Barrett en los niños.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sheperd RW, Wren J, Evans S, Lander M, Ong TH. Gastroesophageal reflux in children. Clinical profile, course and outcome with active therapy in 126 cases. *Clin Pediatr*. 1987; 26: 55-60.
2. Orenstein SR, Izadnia F, Khan S. Gastroesophageal reflux disease in children. *Gastroenterol Clin North Am*. 1999; 28: 947-69.
3. El-Serag HB, Bailey NR, Gilger M, Rabeneck L. Endoscopic manifestations of gastroesophageal reflux disease in patients between 18 months and 25 years without neurological deficits. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97: 1635-9.
4. El-Serag HB, Gilger M, Kuebler M, Rabeneck L. Extraesophageal associations of gastroesophageal reflux disease in children without neurologic defects. *Gastroenterology*. 2001; 121: 1294-9.
5. Jeurnink SM, van Herwaarden-Lindeboom MY, Siersema PD, Fischer K, Hounw RH, van der Zee DC. Barrett's esophagus in children: Does it need more attention? *Dig Liver Dis*. 2011; 43: 682-7.
6. Johansson J, Hakansson HO, Mellblom L, Kempas A, Johansson KE, Granath F, et al. Risk factor for Barrett's oesophagus: A population-based approach. *Scand J Gastroenterol*. 2007; 42: 148-56.
7. Nguyen DM, El-Serag HB, Shub M, Integlia M, Hendereson L, Richardson P, et al. Barrett's esophagus in children and adolescents without neurodevelopmental or tracheoesophageal abnormalities: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 875-80.
8. Mueller J, Werner M, Stolte M. Barrett's esophagus: Histopathologic definitions and diagnostic criteria. *World J Surg*. 2004; 28: 148-54.
9. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101: 1900-20.
10. Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2011; 140: 1084-91.
11. Dent J. Barrett's esophagus: A historical perspective, an update on core practicalities and predictions on future evolutions of management. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 26(Supl 1): 11-30.
12. Takubo K, Aida J, Naomoto Y, Sawabe M, Arai T, Shiraishi H, et al. Cardiac rather than intestinal-type background in endoscopic resection specimens of minute Barrett adenocarcinoma. *Hum Pathol*. 2009; 40: 65-74.
13. Burjonrappa SC, Youseff S, St-Vil D. What is the incidence of Barrett's and gastric metaplasia in esophageal atresia/tracheoesophageal fistula (EA/TEF) patients? *Eur J Pediatr Surg*. 2011; 21: 25-9.
14. Hassall E. Barrett's esophagus: congenital or acquired? *Am J Gastroenterol*. 1993; 88: 819-24.
15. Campos GM, DeMeester SR, Peters JH, Oberg S, Crookes PF, Hagen JA, et al. Predictive factors of Barret esophagus. Multivariate analysis of 502 patients with gastroesophageal reflux disease. *Arch Surg*. 2001; 136: 1267-73.
16. Kuo CJ, Lin CH, Liu NJ, Wu RC, Tang JH, Cheng CL. Frequency and risk factors for Barrett's esophagus in Taiwanese patients: A prospective study in a tertiary referral center. *Dig Dis Sci*. 2010; 55: 1337-43.
17. Fouad YM, Makhlof MM, Tawfik HM, el-Amin H, el-Khaya HM, H, Ghany WA. Barrett's esophagus: prevalence and risk factors in patients with chronic GERD in upper Egypt. *World J Gastroenterol*. 2009; 15: 3511-5.
18. Macchini F, Fava G, Selicorni A, Torricelli M, Leva E, Valadè A. Barrett's esophagus and Cornelia de Lange syndrome. *Acta Paediatr* 2010;99:1407-10
19. El-Serag HB, Gilger MA, Shub MD, Richardson P, Bancroft J. The prevalence of suspected Barrett's esophagus in children and adolescents: a multicenter endoscopic study. *Gastrointest Endosc*. 2006; 64: 671-5.