



# NEWSLETTER EN GASTROENTEROLOGÍA

**The use of rifaximin in the prevention of overt hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. A randomized controlled trial.**

## Autores

Christophe Bureau, MD, PhD; Dominique Thabut, MD, PhD; Caroline Jezequel, MD; Isabelle Archambeaud, MD; Louis D'Alteroche, MD, PhD; Sébastien Dharancy, MD, PhD; Patrick Borentain, MD; Frédéric Oberti, MD, PhD; Aurélie Plessier, MD; Victor de Ledinghen, MD, PhD; Nathalie Ganne-Carrié, MD, PhD; Nicolas Carbonell, MD; Vanessa Rousseau, PhD; Agnès Sommet, MD, PhD; Jean Marie Péron, MD, PhD; and Jean Piere Vinel, MD.

## Referencia

Ann Intern Med. 2021;174: 633-640.



## Artículo

La hipertensión portal (HTP) es la complicación vascular más importante de la cirrosis hepática y es responsable de la mayoría de las complicaciones potenciales que pueden comprometer la vida de los pacientes con esa enfermedad.

El shunt portosistémico intrahepático transyugular (TIPS) consistente en la creación de una derivación entre la porta y la vena hepática y fue ideado como terapia de rescate de pacientes con una hemorragia digestiva de origen variceal que no responden al tratamiento médico estándar (1). Con la aparición de los stent metálicos autoexpandibles, la colocación de los TIPS comenzó a ganar aceptación no solo en el manejo de los episodios de hemorragia aguda variceal sino en otras complicaciones de la HTP como la ascitis refractaria y el hidrotórax de origen hepático (2). Se está explorando la utilidad del TIPS en el manejo de otras complicaciones de la cirrosis hepática y en otras circunstancias como la gastropatía de la hipertensión portal, las varices ectópicas, el síndrome hepatorenal, el síndrome hepatopulmonar, la trombosis venosa portal de origen no tumoral y la ascitis quilosa (3).

La colocación de un TIPS no está exenta de complicaciones. Así, la eficaz desviación del flujo portal lograda con la implantación de este dispositivo conduce a una hipoperfusión del parénquima hepático que puede desencadenar una encefalopatía hepática (EH) y un deterioro de la función hepática del paciente. Además, la colocación de los TIPS metálicos autoexpandibles no recubiertos, inicialmente utilizados, se acompañaba de episodios no infrecuentes de trombosis inicial del dispositivo como consecuencia de la fuga de bilis hacia el stent y la hiperplasia pseudointimal en el extremo del TIPS en la vena hepática (3). Esta complicación es responsable de disfunciones del TIPS requiriendo reintervenciones. La disponibilidad desde 2004 de los TIPS recubiertos de politetrafluoroetileno ha hecho descender de forma muy importante las tasas de trombosis debido a los dispositivos y su disfuncionalidad (3). La selección adecuada de los pacientes a los que se les vaya a colocar un TIPS sigue siendo un aspecto esencial para evitar posteriores complicaciones.

Pese a que el riesgo de disfunción de los TIPS, como se ha comentado, ha disminuido de forma muy importante desde la utilización de los dispositivos recubiertos, el riesgo de encefalopatía hepática (EH) sigue siendo un efecto secundario importante en los pacientes a los que se les implanta un TIPS, a pesar de realizar una meticulosa selección y evitar los pacientes con mayor riesgo de esta complicación. De media, un episodio de franca EH ocurre en el 35-50% de los pacientes a los que se les coloca un TIPS (4,5). De acuerdo con las guías de práctica clínica americana y europea publicadas en 2014, no se recomienda la administración de un tratamiento profiláctico para prevenir la EH en pacientes a los que se implanta un TIPS (6). En este sentido, un estudio mostró la falta de eficacia de la administración de lactulosa o rifaximina en la prevención de un primer episodio de EH post-colocación de TIPS (7). Sin embargo, las limitaciones metodológicas de este estudio (tamaño muestral pequeño y tiempo de seguimiento corto) impiden tomar con certeza las conclusiones de sus resultados.

La rifaximina es un antibiótico poco absorbible a nivel intestinal que se emplea, habitualmente, como profilaxis secundaria de la EH en pacientes con cirrosis hepática (8,9). Sin embargo, son pocos los estudios que hayan investigado su utilidad en la prevención de la EH tras la colocación de un TIPS.

Bureau y Cols. han efectuado un estudio aleatorizado, controlado, doble ciego frente a placebo y multicéntrico (Francia) para determinar si el empleo de rifaximina previene la EH tras la colocación de un TIPS en pacientes con cirrosis hepática.

Para ello, seleccionaron 197 pacientes con cirrosis hepática a los que se les iba a implantar un TIPS para el control de ascitis intratable o como prevención de resangrado por varices esofágicas. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir rifaximina (600 mg dos veces al día) o placebo, comenzando su administración 14 días antes de la colocación del TIPS y continuándola durante 168 días tras el procedimiento. El objetivo principal del estudio fue evaluar la incidencia de EH durante los 168 días tras la colocación del TIPS.

Los resultados que obtuvieron fueron que un episodio de EH durante el tiempo de seguimiento ocurrió en un 34% (IC 95%: 25-44) en el grupo tratado con rifaximina (n=93) frente al 53% (IC 95%: 43-63) en el grupo placebo (n=93) (OR: 0,48; IC 95%: 0,27-0,87). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos en relación con efectos adversos ni supervivencia sin trasplante.

Los autores del estudio concluyen que en pacientes con cirrosis hepática tratados con un TIPS la rifaximina es bien tolerada y reduce el riesgo de EH. Por lo que recomiendan su empleo como profilaxis de la EH tras la colocación de un TIPS.

Entre las limitaciones de este estudio se encuentra el que gran parte de los pacientes incluido en el estudio tenían una cirrosis hepática de origen etílico, por lo que los resultados no pueden ser extrapolados a pacientes cirróticos de otras etiologías. El haber iniciado la administración de la rifaximina 15 días antes de la colocación del TIPS limita su validez en pacientes que no cumplan esta condición al precisar la colocación del implante de forma urgente y no programada. El tiempo de seguimiento fue de 168 días, no pudiéndose establecer la necesidad o no de mantener la medicación por un periodo más prolongado.

Serán necesarios más estudios para determinar qué pacientes se pueden beneficiar de esta profilaxis frente a la EH y para establecer la duración del tratamiento preventivo.



## Bibliografía

- 1.- Rösch J, Hanafee WN, Snow H. Transjugular portal venography and radiologic portacaval shunt: an experimental study. *Radiology* 1969; 92: 1112-1114 [PMID: 5771827 DOI: 10.1148/92.5.1112]
- 2.- Palmaz JC, Garcia F, Sibbitt RR, et al. Expandable intrahepatic portacaval shunt stents in dogs with chronic portal hypertension. *AJR Am J Roentgenol* 1986; 147: 1251-1254 [PMID: 3490761 DOI: 10.2214/ajr.147.6.1251]
- 3.- Rajesh S, George T, Philips CA, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhosis: An exhaustive critical update. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 5561-5596. doi: 10.3748/wjg.v26.i37.5561. PMID: 33088154; PMCID: PMC7545393
- 4.- Zuo L, Lv Y, Wang Q, et al. Early-recurrent overt hepatic encephalopathy is associated with reduced survival in cirrhotic patients after transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation. *J Vasc Interv Radiol* 2019; 30: 148-53.e2. [PMID: 30638778] doi:10.1016/j.jvir.2018.08.023
- 5.- Bai M, Qi XS, Yang ZP, et al. TIPS improves liver transplantation- free survival in cirrhotic patients with refractory ascites: an updated meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2704-14. [PMID: 24627607] doi:10.3748/wjg.v20.i10.2704
- 6.- Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014; 60: 715- 35. [PMID: 25042402] doi:10.1002/hep.27210
- 7.- Riggio O, Masini A, Efrati C, et al. Pharmacological prophylaxis of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled study. *J Hepatol* 2005; 42: 674-9. [PMID: 15826716]



# NEWSLETTER EN GASTROENTEROLOGÍA

**Effect of therapeutic drug monitoring vs standard therapy during infliximab induction on disease remission in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases. A randomized clinical trial**

## Autores

Syversen JW, Goll GL, Jørgensen KK, Sandanger Ø, Sexton J, Olsen IC, Gehin JE, Warren DJ, Brun MK, Klaasen RA, Karlsen LN, Noraberg G, Zettel C, Ljoså MKA, Haugen AJ, Njålla RJ, Bruun TJ, Seeberg KA, Michelsen B, Strand EK, Skorpe S, Blomgren IM, Bragnes IH, Dotterud CK, Thune T, Ystrøm CM, Torp R, Mielnik P, Mørk C, Kvien TK, Jahnsen J, Bolstad N, Haavardsholm AE.

## Referencia

JAMA 2021; 325: 1744-1754.



## Artículo

Las enfermedades inflamatorias inmuno-mediadas, como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la artritis reumatoide, la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial, son enfermedades de manejo complicado para las que se dispone de un número importante de medicamentos. Las terapias inmunomoduladoras dirigidas son medicamentos que modifican la respuesta inmunológica sistémica alterada en estas enfermedades.

El tratamiento de estas enfermedades ha evolucionado mucho en las últimas décadas. La disponibilidad de las nuevas terapias biológicas, como el infliximab y otros inhibidores del factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), ha mejorado sustancialmente la capacidad de lograr una remisión clínica en muchas de estas enfermedades e incluso, en algunas como la EII, la remisión endoscópica. Sin embargo, hasta un 20-55% de los pacientes no responden a estas nuevas terapias (1-4), lo que conlleva el riesgo de sufrir un daño irreversible de los órganos afectados y la discapacidad consecuente, así como una reducción importante de su calidad de vida.

La falta de respuesta a los inhibidores TNF- $\alpha$  se ha atribuido a un proceso de inmunogenicidad, definido como una respuesta inmune frente al medicamento. Los anticuerpos frente a los inhibidores TNF- $\alpha$  y frente a otros medicamentos biológicos reducen los niveles séricos del fármaco y se asocian con efectos adversos como reacciones durante la infusión de la medicación (5,6). El infliximab, un anticuerpo quimérico, es más inmunogénico que otros inhibidores TNF- $\alpha$ ; y es relativamente frecuente que, durante la iniciación de la administración de este medicamento, se formen anticuerpos (5,6).

Existe una gran variabilidad interindividual en los niveles séricos del infliximab y otros inhibidores TNF- $\alpha$  y, además, estos niveles vienen acompañados de una mayor eficacia (7-10). La monitorización terapéutica farmacológica (MTF) ha sido propuesta como una buena herramienta para maximizar la eficacia, seguridad y coste-efectividad de las terapias con inhibidores TNF- $\alpha$  (01-12). Una MTF proactiva es una estrategia de tratamiento individualizada en la que la dosis del fármaco y el tiempo de administración de la dosis se ajustan en función de las mediciones programadas de los niveles séricos del fármaco, siendo una estrategia utilizada por algunos clínicos (13).

Como no se dispone de suficiente evidencia científica que apoye la utilización de una MTF proactiva frente a la terapia estándar, las guías de práctica clínica no se posicionan en relación con los posibles beneficios de la MTF durante la fase terapéutica de la inducción (14-17).

Syversen y Cols. han efectuado un estudio clínico aleatorizado, con un grupo paralelo y abierto para determinar si la MTF durante la fase terapéutica de iniciación mejora la eficacia del tratamiento frente a la terapia estándar con infliximab sin MTF. El objetivo principal del estudio fue la remisión clínica de la enfermedad a la semana 30 de seguimiento.

Para este estudio se incluyeron, entre marzo de 2017 y enero de 2019, a 414 pacientes adultos de 21 hospitales noruegos con artritis reumatoide, espondiloartritis, artritis psoriásica, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn o psoriasis, en los que se iba a iniciar el tratamiento con infliximab. Los pacientes fueron aleatorizados en la proporción 1:1 para recibir una MTF proactiva con dosis del fármaco, donde el primer grupo de 207 pacientes se le administró de acuerdo con determinaciones séricas programadas de los niveles del fármaco en sangre y los niveles de anticuerpos frente al medicamento. Por otro lado, los 204 pacientes restantes recibieron una terapia estándar con infliximab sin monitorización de los niveles plasmáticos del fármaco ni de los niveles de anticuerpos.

Los 411 pacientes finalmente aleatorizados tenían una edad media de 44,7 años (DE: 14,9 años); 209 eran mujeres (51%). Un total de 398 pacientes (198 en el grupo de MTF y 200 en el grupo de terapia estándar) recibieron los tratamientos aleatorizados y fueron incluidos para el análisis. La remisión clínica a la semana 30 se logró en 100 (50,5%) de los 198 pacientes del grupo de MTF proactiva y en 106 (53%) de los 200 pacientes del grupo de terapia estándar (diferencia ajustada, 1,5%; IC 95%: -8,2% a 11,1%;  $p=0,78$ ). Se describieron efectos adversos en 135 pacientes (68%) y en 139 pacientes (70%) del grupo de MTF y del grupo estándar, respectivamente.

Los autores concluyen que, en los pacientes con enfermedades inmunológicas inmunomediadas y que inician tratamiento con infliximab, la MTF proactiva no obtiene mejores tasas de remisión clínica frente a la terapia estándar a las 30 semanas. Como consecuencia, estos resultados no apoyan el empleo rutinario de MTF durante el tratamiento de inducción de la enfermedad para mejorar las tasas de remisión.

Una de las limitaciones de este estudio es que tiene un diseño abierto y un reducido tamaño muestral, por lo que es conveniente realizar nuevos estudios con un diseño más completo y mayor número de pacientes para tratar de identificar posibles subgrupos de pacientes que se puedan beneficiar de estrategias de tratamiento más individualizadas.



## Bibliografía

- 1.- Maini R, StClair EW, Breedveld F, et al; ATTRACT Study Group. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet* 1999; 354: 1932-1939. doi:10.1016/S0140-6736(99)05246-0
2. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-2476. doi:10.1056/NEJMoa050516
3. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al; ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-1549. doi:10.1016/S0140-6736(02)08512-4
4. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, et al. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1842- 1847. doi:10.1016/S0140-6736(00)04954-0
5. Thomas SS, Borazan N, Barroso N, et al. Comparative immunogenicity of TNF inhibitors: impact on clinical efficacy and tolerability in the management of autoimmune diseases. A systematic review and meta-analysis. *BioDrugs* 2015; 29: 241-258. doi:10.1007/s40259-015-0134-5
6. Nencini F, Vultaggio A, Pratesi S, et al. The kinetics of antidrug antibodies, drug levels, and clinical outcomes in infliximab-exposed patients with immune-mediated disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 2065-2072. doi:10.1016/j.jaip.2018.04.007
7. StClair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1451-1459. doi:10.1002/art.10302
8. Adedokun OJ, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Association between serum concentration of infliximab and efficacy in adult patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 147: 1296-1307. doi:10.1053/j.gastro.2014.08.035
9. Vande Casteele N, Khanna R, Levesque BG, et al. The relationship between infliximab concentrations, antibodies to infliximab and disease activity in Crohn's disease. *Gut* 2015; 64: 1539-1545. doi:10.1136/gutjnl-2014-307883
10. Papamichael K, Vogelzang EH, Lambert J, et al. Therapeutic drug monitoring with biologic agents in immune mediated inflammatory diseases. *Expert Rev Clin Immunol* 2019; 15: 837-848. doi:10.1080/1744666X.2019.1630273
11. Medina F, Plasencia C, Goupille P, et al. Current practice for therapeutic drug monitoring of biopharmaceuticals in rheumatoid arthritis. *Ther Drug Monit* 2017; 39: 364-369. doi:10.1097/FTD.0000000000000421
12. Ma C, Battat R, Jairath V, Van de Casteele N. Advances in therapeutic drug monitoring for small-molecule and biologic therapies in inflammatory bowel disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2019; 17: 127-145. doi:10.1007/s11938-019-00222-9
13. Grossberg LB, Papamichael K, Feuerstein JD, et al. A survey study of gastroenterologists' attitudes and barriers toward therapeutic drug monitoring of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 24: 191-197. doi:10.1093/ibd/izx023
14. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 960-977. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
15. Van de Casteele N, Herfarth H, Katz J, et al. American Gastroenterological Association Institute technical review on the role of therapeutic drug monitoring in the management of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2017; 153: 835-857. doi:10.1053/j.gastro.2017.07.031
16. Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2017; 153: 827-834. doi:10.1053/j.gastro.2017.07.032
17. Ricciuto A, Dhaliwal J, Walters TD, et al. Clinical outcomes with therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2018; 12: 1302-1315. doi:10.1093/ecco-jcc/jjy109

A stylized letter 'G' composed of white dots of varying sizes, arranged in a circular pattern with a tail extending downwards.

# NEWSLETTER EN GASTROENTEROLOGÍA

**Endoscopic radiofrequency ablation or surveillance in patients with Barrett's oesophagus with confirmed low-grade dysplasia: a multicentre randomised trial.**

## Autores

Barret M, Pioche M, Terris B, Ponchon T, Cholet F, Zerbib F, Chabrun E, Le Rhun M, Coron E, Giovannini M, Caillol, Laugier R, Jacques J, Legros R, Boustiere C, Rahmi G, Metivier-Cesbron E, Vanbiervliet G, Bauret P, Escourrou J, Branche J, Jilet L, Abdoul H, Kaddour N, Leblanc S, Bensoussan M, Prat F, Chaussade S.

## Referencia

Gut 2021; 70: 1014-1022.



## Artículo

La exposición al reflujo gastroesofágico, incluyendo el ácido y la bilis, con frecuencia se manifiesta en una enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Esta enfermedad se caracteriza por inflamación crónica de la mucosa esofágica en la unión gastroesofágica.

La ERGE es una enfermedad muy frecuente en los países occidentales desarrollados y está aumentando en los países del este (1,2). Actualmente es la enfermedad gastrointestinal más frecuentemente diagnosticada en EE. UU. (3). Una reciente revisión sistemática describe una prevalencia de la ERGE en población adulta del 18-28% en EE. UU., del 9-26% en Europa, del 9-33% en Oriente próximo y del 2,5-8% en Asia (1). La prevalencia de la ERGE ha aumentado en los últimos 20 años en aproximadamente un 50%.

El esófago de Barrett (EB) es una complicación de la ERGE y se caracteriza por una sustitución del epitelio normal escamoso estratificado que tapiza el esófago por un epitelio columnar metaplásico con células caliciformes (4). El aumento de la ERGE se está acompañando de un rápido incremento en la prevalencia del EB, principal objetivo en la prevención del cáncer de esófago. La prevalencia exacta del EB es difícil de determinar dado que es una condición asintomática y su diagnóstico solo se puede realizar mediante un estudio endoscópico con toma de biopsias (exploración que se realiza generalmente en población con síntomas persistentes de ERGE, creando un sesgo de selección). Sin embargo, existen datos que ofrecen datos fiables que sugieren que el EB es una complicación frecuente en pacientes adultos de poblaciones con una elevada prevalencia de ERGE, por lo que se estima que afecta a un 1,5% en la población general (5,6), aumentando al 15% en pacientes con ERGE (7,8).

El reflujo gastroesofágico es considerado como el factor de riesgo principal del EB. El riesgo parece correlacionarse con la gravedad y la duración de la ERGE. Un estudio realizado en EE. UU. mostró que el inicio de la ERGE antes de los 30 años y la presencia de síntomas de la enfermedad de forma semanal fueron conjuntamente asociados con un incremento 15 veces mayor en el riesgo de padecer un EB (9). Otros factores que se han relacionado con el EB son el género masculino, la raza blanca, el consumo de tabaco y la obesidad central (10,11). Por otro lado, parece que pudiera existir una cierta predisposición genética a padecer EB entre los familiares de primer grado con este padecimiento (12).

El EB es un precursor del adenocarcinoma esofágico (AE) y la oncogénesis ocurre a través de la progresión secuencial desde la metaplasia y la displasia, hasta el desarrollo del carcinoma. Se describe que la displasia de bajo grado (DBG) está presente en un 5,6-25,3% de los casos de EB (13). La tasa de progresión neoplásica del EB hacia displasia de alto grado (DAG) o adenocarcinoma no excede de 2,6 casos por 100.000 personas-año (14). La mayoría de las guías clínicas recomiendan el manejo de la DAG y el adenocarcinoma esofágico en estadio precoz mediante la resección endoscópica de la lesión visible y la ablación endoscópica del EB residual, en la mayoría de los casos mediante ablación con radiofrecuencia (ARF) (15-17). Sin embargo, está más controvertido el manejo del EB conteniendo DBG (13,18).

El diagnóstico histopatológico de la DBG está cambiando y, de acuerdo de datos recientes, la tasa de progresión neoplásica del EB con DBG se estima en 21-91 casos por 1.000 personas-año (19) y, en algunos estudios, hasta 134 casos por 1.000 personas-año (20,21). Esto se explica por una mejor definición de la DBG, requiriéndose su confirmación diagnóstica por un patólogo experto (22,23). Todo ello, hace que sea lógico plantearse un tratamiento de la DBG en pacientes con EB. Dado que muchos de los pacientes con DBG no presentan lesión visible endoscópicamente, el tratamiento preferido es la ARF (16), dada su alta eficacia terapéutica y su seguridad cuando se compara con la resección endoscópica (24,25). Hay pocos trabajos en los que se haya estudiado la ARF endoscópica para el tratamiento de la DBG en pacientes con EB (26,27).

Barret y Cols. han efectuado un estudio prospectivo, aleatorizado, controlado y multicéntrico (Francia) para comparar la ARF endoscópica frente al seguimiento endoscópico en pacientes con EB y DBG, para determinar la eficacia de la ARF en el tratamiento de esta patología esofágica.

Para ello, seleccionaron 14 centros con amplia experiencia en endoscopia digestiva y en el manejo del EB. Se incluyeron pacientes adultos con el diagnóstico histológico de EB con una afectación endoscópica de al menos CIM1 o COM3 de acuerdo con la clasificación de Praga (28) y con la confirmación de una DBG en los 5 meses previos, sin lesión visible endoscópicamente y siendo la DBG el diagnóstico de progresión del EB más avanzado (es decir, sin DAG o adenocarcinoma esofágico concomitantes). El análisis histopatológico fue centralizado. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir ARF endoscópica (máximo 4 sesiones) o seguimiento endoscópico anual. El objetivo principal del estudio fue la prevalencia de DBG a los 3 años. Los objetivos secundarios fueron la prevalencia de DBG al año, la completa erradicación de la metaplasia intestinal a los 3 años, la tasa de progresión neoplásica a los 3 años y la morbilidad secundaria al tratamiento.

Se incluyeron inicialmente 125 pacientes, de los cuales, 82 - con el diagnóstico confirmado de DBG- fueron aleatorizados (76 varones; edad media: 62,3 años). 40 pacientes fueron incluidos en el grupo de ARF endoscópica y 42 en el grupo de seguimiento endoscópico. A los 3 años de seguimiento, las tasas de metaplasia intestinal fueron del 35% en el grupo de ARF y del 0% en el grupo de seguimiento endoscópico ( $p < 0,001$ ). A los 3 años, la prevalencia de DBG fue del 34,3% (IC 95%: 18,6-50) en el grupo de ARF y del 58,1% (IC 95%: 18,6-50) en el grupo de seguimiento endoscópico (OR: 0,38; IC 95%: 0,14-1,02;  $p = 0,05$ ). Se observó progresión neoplásica en el 12,5% del grupo tratado con ARF y en el 26,2% del grupo con seguimiento endoscópico ( $p = 0,15$ ). La tasa de complicaciones fue máxima tras la primera sesión de ARF (16,9%).

Los autores concluyen que la ARF endoscópica reduce de forma modesta la prevalencia de DBG así como la progresión neoplásica a los 3 años de seguimiento. Consideran que, en base a estos resultados, se debe sopesar cuidadosamente los riesgos-beneficios de la ARF frente al seguimiento endoscópico en pacientes con EB con DBG.

Como limitación del estudio encontramos el número elevado de centros incluidos con un limitado número de pacientes recogido en cada uno de ellos. Por el contrario, las fortalezas del trabajo son su diseño prospectivo y aleatorizado y el periodo de seguimiento prolongado.



## Bibliografía

- 1.- El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, et al. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014; 63: 871–880.
- 2.- Fock KM, Talley N, Goh KL, et al. Asia–Pacific consensus on the management of gastro-oesophageal reflux disease: an update focusing on refractory reflux disease and Barrett's oesophagus. *Gut* 2016; 65: 1402–1415.
- 3.- Peery AF, Dellon ES, Lund J, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology* 2012; 143: 1179.e3–1187.e3.
- 4.- Eluri S, Shaheen NJ. Barrett's esophagus: diagnosis and management. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 889-903. doi: 10.1016/j.gie.2017.01.007. Epub 2017 Jan 18. PMID: 28109913; PMCID: PMC5392444.
- 5.- Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology* 2005; 129: 1825–31.
- 6.- Zagari RM, Fuccio L, Wallander MA, et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. *Gut* 2008; 57: 1354–9.
- 7.- Connor MJ, Weston AP, Mayo MS, et al. The prevalence of Barrett's esophagus and erosive esophagitis in patients undergoing upper endoscopy for dyspepsia in a VA population. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 920–4.
- 8.- Kadri SR, Lao-Sirieix P, O'Donovan M, et al. Acceptability and accuracy of a non-endoscopic screening test for Barrett's oesophagus in primary care: cohort study. *BMJ* 2010; 341: c4372.
- 9.- Thrift AP, Kramer JR, Qureshi Z, et al. Age at onset of GERD symptoms predicts risk of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 915–922.
- 10.- van Blankenstein M, Looman CWN, Johnston BJ, et al. Age and sex distribution of the prevalence of Barrett's esophagus found in a primary referral endoscopy center. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100: 568–576.
- 11.- Runge TM, Abrams JA, Shaheen NJ. Epidemiology of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 2015; 44: 203–231.
- 12.- Chak A, Lee T, Kinnard MF, et al. Familial aggregation of Barrett's oesophagus, oesophageal adenocarcinoma, and oesophagogastric junctional adenocarcinoma in Caucasian adults. *Gut* 2002; 51: 323–8.
- 13.- Wani S, Rubenstein JH, Vieth M, et al. Diagnosis and Management of Low-Grade Dysplasia in Barrett's Esophagus: Expert Review From the Clinical Practice Updates Committee of the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2016; 151: 822–35.
- 14.- Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, et al. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2011; 365: 1375–83.
- 15.- Sharma P, Shaheen NJ, Katzka D, et al. AGA clinical practice update on endoscopic treatment of Barrett's esophagus with dysplasia and/or early cancer: expert review. *Gastroenterology* 2020; 158: 760–9.
- 16.- Weusten B, Bisschops R, Coron E, et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) position statement. *Endoscopy* 2017; 49: 191–8.
- 17.- Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, et al. ACG clinical guideline: diagnosis and management of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 30–50.
- 18.- Bennett C, Moayyedi P, Corley DA, et al. BOB CAT: a large-scale review and Delphi consensus for management of Barrett's esophagus with no dysplasia, indefinite for, or low-grade dysplasia. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 662–82.
- 19.- Kestens C, Offerhaus GJA, van Baal JWPM, et al. Patients with Barrett's esophagus and persistent low-grade dysplasia have an increased risk for high-grade dysplasia and cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 956–62.
- 20.- Curvers WL, ten Kate FJ, Krishnadath KK, et al. Low-Grade dysplasia in Barrett's esophagus: overdiagnosed and underestimated. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1523–30.
- 21.- Duits LC, van der Wel MJ, Cotton CC, et al. Patients with Barrett's esophagus and confirmed persistent low-grade dysplasia are at increased risk for progression to neoplasia. *Gastroenterology* 2017; 152: 993–1001.
- 22.- Duits LC, Phoa KN, Curvers WL, et al. Barrett's oesophagus patients with low-grade dysplasia can be accurately risk-stratified after histological review by an expert pathology panel. *Gut* 2015; 64: 700–6.
- 23.- Krishnamoorthi R, Lewis JT, Krishna M, et al. Predictors of progression in Barrett's esophagus with low-grade dysplasia: results from a multicenter prospective BE registry. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 867–73.
- 24.- Desai M, Saligram S, Gupta N, et al. Efficacy and safety outcomes of multimodal endoscopic eradication therapy in Barrett's esophagus-related neoplasia: a systematic review and pooled analysis. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 482–95.
- 25.- Qumseya BJ, Wani S, Desai M, et al. Adverse events after radiofrequency ablation in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1086–95.
- 26.- Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med* 2009; 360: 2277–88.
- 27.- Phoa KN, van Vilsteren FGI, Weusten BLAM, et al. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 1209–17.
- 28.- Sharma P, Dent J, Armstrong D, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology* 2006; 131: 1392–9.