



**Facultad de
Ciencias de la Salud**
Universidad de La Laguna

**TRABAJO FIN DE GRADO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
GRADO EN MEDICINA**

Experiencia en el tratamiento con radiofrecuencia del Esófago de Barrett en una serie de casos de un hospital de tercer nivel

Autores: Claudia López González, Natalia Morín Cabrera y Óscar Pulido Martín

Tutora: Dra. Mileidis Esther San Juan Acosta. (MD.PhD. Prof. Asociada Asistencial ULL)

Departamento de Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría

Servicio Digestivo. Sección de Endoscopia Digestiva, Hospital Universitario Nuestra Señora de
Candelaria

Índice

| | |
|--|------------------|
| 1. Glosario de abreviaturas | Página 3 |
| 2. Abstract | Página 4 |
| a. Español | Página 4 |
| b. Inglés | Página 5 |
| 3. Introducción | Página 6 |
| 4. Justificación | Página 14 |
| 5. Hipótesis de trabajo | Página 15 |
| 6. Objetivos | Página 15 |
| 7. Material y métodos | Página 15 |
| 8. Resultados | Página 19 |
| 9. Discusión | Página 22 |
| 10. Conclusiones | Página 24 |
| 11. ¿Qué hemos aprendido? | Página 25 |
| 12. Bibliografía | Página 26 |
| 13. ANEXO | Página 28 |

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

EB: Esófago de Barrett.

ADC: Adenocarcinoma.

DBG: Displasia de bajo grado.

DAG: Displasia de alto grado.

RFA: Ablación por radiofrecuencia.

ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico.

RGE: Reflujo gastroesofágico.

IBP: Inhibidor de la bomba de protones.

IMC: Índice de masa corporal.

EMR: Resección mucosa endoscópica.

MBM: Ligadura con bandas para varices esofágicas.

CBE-EMR: Erradicación completa de esófago de Barrett con resección mucosa endoscópica.

ESD: Resección submucosa endoscópica.

PTD: Terapia fotodinámica.

CI: Carcinoma intramucoso.

IBP: Inhibidores de la bomba de protones.

GAVE: Ectasia vascular antral gástrica.

RESUMEN

El cáncer de esófago es el quinto tumor más frecuente del aparato digestivo en España y se sitúa entre los diez cánceres más frecuentes en el mundo. En los últimos años la incidencia del adenocarcinoma (ADC) del tercio distal del esófago y de la unión gastroesofágica se ha incrementado de forma paralela a la enfermedad por reflujo gastroesofágico, especialmente en personas con alto índice de masa corporal. Aproximadamente el 60% de los casos de ADC asientan sobre un esófago de Barrett (EB).

El EB se define como todo esófago donde alguna zona del epitelio escamoso estratificado que normalmente recubre el esófago es reemplazada por un epitelio metaplásico columnar. Morfológicamente son lengüetas ≥ 1 cm por encima de la unión gastroesofágica, visibles por endoscopia y que requieren siempre confirmación histológica de metaplasia intestinal.

La relevancia clínica del EB radica en su carácter pre-neoplásico. Se estima que la incidencia anual de ADC esofágico entre la población con EB es del 0,1 al 2%, 30 veces mayor que en la población general. Actualmente, entre las opciones de tratamiento curativo mínimamente invasivo disponemos de dos novedosas técnicas endoscópicas. La mucosectomía, que consiste en la exéresis endoscópica de lesiones visibles sobre EB y la ablación mediante radiofrecuencia (RFA) que destruye el tejido metaplásico con displasia.

En este estudio hemos analizado la experiencia con este nuevo tratamiento en el Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Para ello, fueron seleccionados de forma retrospectiva una cohorte de pacientes tratados con RFA. Se recogieron variables demográficas, de estilo de vida, un registro de patologías previas como el ERGE o la hernia de hiato y el tratamiento farmacológico previo de los pacientes.

En cuanto a los resultados, el estudio ha demostrado en nuestro hospital la efectividad de la RFA como tratamiento para el esófago de Barrett, así como su idoneidad e indicación frente a los otros tratamientos existentes, tanto los de control del EB como los IBP's, como los de carácter curativo como la esofagectomía, destacando especialmente en sus escasas complicaciones.

Palabras clave: Radiofrecuencia, Esófago de Barrett, ablación, ERGE.

ABSTRACT

Esophageal cancer is the fifth most frequent tumor of the digestive system in Spain and is among the ten most frequent cancers in the world. In recent years, the incidence of adenocarcinoma (ADC) of the distal third of the esophagus and the gastroesophageal junction has increased in parallel with gastroesophageal reflux disease, especially in people with a high body mass index. Approximately 60% of ADC cases sit on Barrett's esophagus (BE).

Barrett's esophagus is defined as any esophagus where some area of the stratified squamous epithelium that normally lines the esophagus is replaced by a columnar metaplastic epithelium. Morphologically, they are reeds ≥ 1 cm above the gastrosophageal junction, visible by endoscopy and always requiring histological confirmation of intestinal metaplasia.

The clinical relevance of BE lies in its pre-neoplastic character. The annual incidence of esophageal ADC among the BE population is estimated to be 0.1% to 2%, 30 times higher than in the general population. Currently, among the minimally invasive curative treatment options we have two innovative endoscopic techniques. Mucosectomy, which consists of endoscopic excision of visible lesions on BE and radiofrequency ablation (RFA) that destroys metaplastic tissue with dysplasia.

In this study we have analyzed the experience with this new treatment at the Nuestra Señora de Candelaria University Hospital. For this, a cohort of patients treated with RFA were retrospectively selected. Demographic variables, lifestyle variables, a registry of previous pathologies such as GERD or hiatal hernia, and previous pharmacological treatment of the patients were collected.

Regarding the results, the study has demonstrated in our hospital the effectiveness of RFA as a treatment for Barrett's esophagus, as well as its suitability and indication compared to other existing treatments, both those for control of BE and PPIs. , such as those of a curative nature such as esophagectomy, standing out especially in its few complications.

Key Words: Radiofrequency, Barrett's esophagus, ablation, GERD.

INTRODUCCIÓN

1. Antecedente.

El esófago de Barrett es una entidad nosológica que se describe por primera vez en los años 50, designado como “condición adquirida que ocurre en respuesta al reflujo gastroesofágico dando lugar a un esófago columnar distal”. Esta definición evolucionó gracias al descubrimiento de que el EB es una afección que se caracteriza por la aparición, en el epitelio esofágico, de al menos 3 tipos diferentes de células: células parietales principalmente, mucosecretoras y caliciales (células de copa) que no están presentes en el tejido esofágico sano. Años más tarde, en los 70, se establece la relación entre EB y la aparición de ADC según la extensión del EB y/o presencia o no de displasia. De esta forma se establecen diferentes protocolos de seguimiento para realizar la detección precoz de ADC sobre EB.

2. Epidemiología

La prevalencia del EB no está clara, pues se precisa de la realización de una gastroscopia para poder detectar esta condición y dicha técnica no se realiza de forma sistemática en la población.

Hay condiciones que favorecen la aparición del EB, es decir, factores de riesgo, siendo el principal la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Otros factores descritos son el sexo masculino, la edad, la raza blanca, también existe relación con la obesidad y, en algunos estudios, con el tabaco. Además, existe cierta predisposición genética. Recientemente con secuenciación genómica, se han empezado a estudiar los dos primeros loci relacionados con la enfermedad.

No se recomienda el cribado de EB mediante gastroscopia en la población que presenta síntomas de ERGE de forma general, por lo tanto, solo se realiza en casos seleccionados según síntomas de alarma. Se podría considerar el cribado en aquellos pacientes con múltiples factores de riesgo y con síntomas crónicos de ERGE.

3. Diagnóstico.

Para el diagnóstico del Barrett se debe tener en cuenta la transformación celular metaplásica del epitelio esofágico, considerándose EB si existe metaplasia en cualquier zona del epitelio distal del esófago, endoscópicamente visible sobre la unión gastro-esofágica (mayor o igual a 1cm), con confirmación histológica de la metaplasia, por lo que es de carácter obligatorio la toma de biopsia endoscópica.

Para realizarlo de forma correcta es necesario delimitar exactamente la unión gastro-esofágica. Se puede realizar de dos maneras: visualizando en el extremo distal de los vasos en empalizada de la mucosa esofágica o delineando el extremo proximal de los pliegues gástricos (la confluencia de los pliegues), siendo esta última la que mejor resultados da para la clasificación de Praga.

En sujetos sanos, la unión escamo columnar o línea Z y la unión gastroesofágica (no anatómicamente definida pero considerada en el límite proximal de los pliegues gástricos con insuflación parcial) coinciden, con un margen de 1cm aproximadamente de separación máxima. La línea Z en los pacientes con EB es irregular y este desplazamiento de la línea suele estar relacionado con ERGE, ya que la metaplasia del epitelio escamoso estratificado del esófago distal a epitelio intestinal se produce como forma de adaptación a la constante exposición de esta zona al reflujo ácido gástrico.

El correcto diagnóstico del EB se debe realizar con las siguientes reglas:

- ❖ **Regla nº1:** usar el mejor endoscopio disponible.
- ❖ **Regla nº2:** No se detecta lo que se ve sino lo que se reconoce.
- ❖ **Regla nº 3:** realizar inspección endoscópica sistemática.

El *gold standard* para el diagnóstico es la gastroscopia, aunque actualmente se baraja la endoscopia transnasal como opción válida de diagnóstico.

Se sugiere que el diagnóstico endoscópico de Esófago de Barrett se realice según los criterios de Praga, para un mejor consenso entre especialistas. Estos criterios se basan en la medida en cm de la longitud circunferencial (C) del EB y en la longitud máxima de la lengüeta más larga (M), por ejemplo si tuviéramos un paciente con la confluencia de pliegues a 30 cm de la boca (medidos con el endoscopio), la transición de epitelio intestinal a epitelio plano estratificado a 25 cm en toda la circunferencia y la longitud máxima de la lengüeta más larga de metaplasia a 22 cm, se corresponde con una clasificación de Praga C5 M8, pues desde la confluencia de pliegues a la longitud circunferencial habrían 5 cm de distancia y desde la confluencia hasta la lengüeta más larga 8 cm. La clasificación de Praga incluye el concepto de islotes o islas de Barret, muy frecuentes tras el tratamiento endoscópico. Son restos de metaplasia que no quedan unidos al resto de la lesión por la reconstitución del tejido normal del esófago tras el tratamiento endoscópico.

El EB se clasifica según la longitud de la lengüeta máxima en corto (< 3 cm) o largo (> o igual a 3 cm). Si existen lesiones mucosas visibles se utiliza la clasificación de París. La ecoendoscopia no es una buena técnica para el diagnóstico de estas lesiones, dado que estamos hablando de lesiones

histológicas en la mucosa. Estaría indicada ante la duda de estadios de la submucosa o determinar invasión linfática en caso de valorar cirugía vs. tratamiento endoscópico (resección y/o ablativo).

Se recomienda seguir el protocolo de biopsia de Seattle en el momento del diagnóstico y para la posterior vigilancia. Éste implica la obtención de biopsias aleatorias cada 2 cm de cuatro cuadrantes, además de biopsias dirigidas de lesiones macroscópicas. Deben tomarse antes las biopsias dirigidas y posteriormente las aleatorias, y de distal a proximal para evitar que el sangrado imposibilite la visión.

INSPECCIÓN SISTEMÁTICA

1. Limpiar mucosa: agua / N-acetilcisteína y aspirar secreciones gástricas
2. Inspección: insuflación-exuflación para identificar unión esofagogástrica (EG)-cardias (retroflexión)
3. Identificación de puntos de referencia para **Clasificación de Praga (CM)** para determinar:
 - a. **Extensión Circunferencial (C)**: Unión EG (GEJ en la foto) menos extremo proximal de lengüeta
 - b. **Longitud Máxima de la lengüeta (M)**: Unión EG menos máxima extensión de lengüeta
4. Utilizar cromoendoscopia. Ácido acético o Lugol.
5. Buscar lesiones planas y aplicar la clasificación de París si hay lesiones visibles (un estudio reciente relaciona las 0-I y las 0-IIc con mayor frecuencia de penetrar en submucosa).
6. Biopsia de lesiones según protocolo de Seattle: cada 2 cm en 4 cuadrantes desde unión EG (entre 3-6 horas mayor probabilidad de ver las lesiones)
 - a. Desde distal a proximal.
 - b. Ver más, biopsiar menos (las biopsias dirigidas tienen mayor rendimiento).
7. Informe: Clasificación de Praga (CM), describir localización horaria, distancia en cm de arcada dentaria y clasificación de París de lesiones visibles. Además, presencia de esofagitis (clasificación de los Ángeles), localización de biopsias tomadas según protocolo de Seattle y tomar fotos de puntos de referencia, de todo el epitelio de EB y de lesiones visibles.

1. Impronta diafragmática o hiatal
2. Unión gastroesofágica
3. Unión escamo columnar

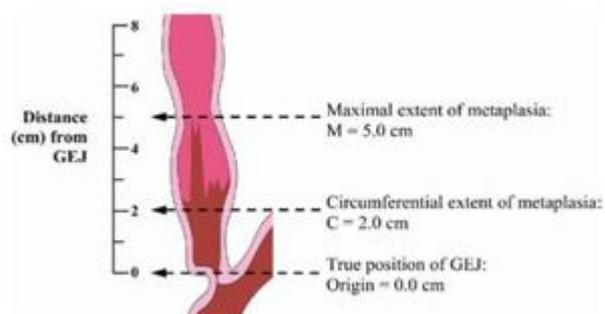


Figura 2. Esófago de Barret.

Para el diagnóstico histopatológico se tiene en cuenta la existencia o no de displasia y si esta es de bajo o de alto grado, así se obtiene lo siguiente (según la clasificación de Viena):

- ❖ **Negativo para displasia.** Incluye epitelio normal, metaplásico que muestre cambios regenerativos y mucosa con cambios regenerativos tipo alargamiento del núcleo, nucléolo prominente e hipercromía del núcleo.
- ❖ **Indefinido.** Cuando no se puede afirmar, pero tampoco descartar que en la muestra exista displasia.
- ❖ **Displasia de bajo grado (DBG).** Epitelio glandular conservado con atipia citológica.
- ❖ **Displasia de alto grado (DAG).** Cambios estructurales del epitelio con marcada atipia nuclear (se incluye en este apartado el carcinoma in situ).

Para considerar que el diagnóstico de la displasia sea correcto se deben mandar muestras a dos patólogos diferentes y ambos deben confirmar la existencia de displasia. Una vez confirmada se debe seguir el siguiente algoritmo:

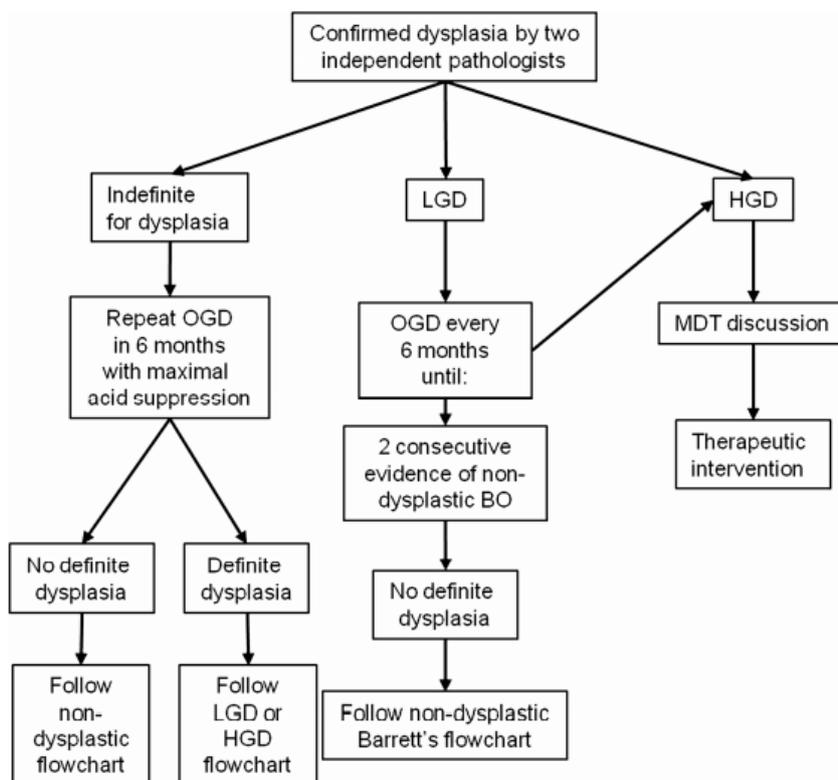


Figura 1. Confirmación anatomopatológica y vigilancia del EB (1)

El grado de displasia es importante, pues tiene valor pronóstico.

4. Tratamiento.

1. ERGE

Es importante conseguir un adecuado control de los síntomas y la curación de la mucosa en caso de existencia de esofagitis. El uso de IBPs, incluso sin síntomas, se ha relacionado con una disminución de la progresión a adenocarcinoma. La cirugía antirreflujo tiene las mismas indicaciones que en la ERGE y no por un diagnóstico de EB va a estar indicada siempre la cirugía, ya que esta y los IBP han demostrado el mismo control para el RGE. En principio sería razonable pensar que la cirugía controlaría también el reflujo no ácido, pero no se ha demostrado con estudios.

2. Esófago de Barrett

Actualmente existen opciones de tratamiento endoscópico, con una tasa de curación similar a la de la cirugía y con menor riesgo de morbimortalidad: la ablación por radiofrecuencia y la resección endoscópica por mucosectomía. Disponibles sólo en centros de referencia en el territorio nacional.

3. Tratamientos de la displasia - adenocarcinoma intramucoso

a. Tratamientos endoscópicos

i. Tisulares:

Resección mucosa endoscópica (EMR) para la cual se suelen utilizar distintas técnicas, la más común es el uso del sistema de ligadura con bandas para las varices esofágicas (MBM). Erradicación completa EB con resección mucosa endoscópica (CBE-EMR) utiliza técnicas circunferenciales de resección endoscópica seguida de ablación de la zona displásica, fundamentalmente para DAG y carcinoma. Resección submucosa endoscópica (ESD) con papel no establecido en países occidentales en casos con esófago de Barrett por resultados de resección completa similares con EMR.

ii. Ablativos:

Radiofrecuencia (RFA o HALO): utiliza un electrodo de alta frecuencia en la superficie del esófago a través de endoscopia durante un corto espacio de tiempo. Tiene bajo índice de complicaciones (sangrado, estenosis) a diferencia de la fotodinamia, y ha demostrado efectividad sobre la displasia y la metaplasia. Indicada en DAG/Carcinoma intramucoso, junto con técnicas de resección. Según guías terapéuticas y características del paciente (edad, longitud del EB, factores de riesgo), podría ser una estrategia más costo-efectiva que el seguimiento en la DBG, pero no se indica de forma rutinaria sino tras discusión en comité.

Terapia fotodinámica (PTD): Dados sus efectos secundarios, fundamentalmente estenosis, la mayoría de los centros se decantan por la EMR junto con RFA para el tratamiento del EB con displasia.

Otros: Crioterapia o argón plasma coagulación.

b. Tratamiento quirúrgico

Esofagectomía: A pesar de su alta morbimortalidad (variando entre centros y experiencia del cirujano), sigue teniendo indicaciones entre la DAG y el carcinoma intramucoso (CI) en:

- ❖ Metástasis en vecindad, ganglionar, a distancia, vascular o neural.
- ❖ El fallo del tratamiento endoscópico
- ❖ La invasión submucosa es también controvertida. La terapia endoscópica para los pacientes con invasión intramucosa supone una supervivencia casi de un 90% a los 5 años, con índices de afectación linfática menor al 3%. En los submucosos, el grado de afectación linfática sube al 20-25%, con lo cual la supervivencia se reduce, considerando seriamente la cirugía. Se necesitan más estudios en este sentido.
- ❖ DAG o CI con datos de alto riesgo: DAG multifocal, lesiones con clara protusión o depresión y las pobremente diferenciadas

INDICACIONES DE TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO

Siempre lesiones intramucosas y seleccionados casos con invasión en submucosa (<500µm)

Discutir en comité multidisciplinario: DAG y T1b

- ❖ Mínima invasión submucosa <500µm
- ❖ Buena o moderada diferenciación
- ❖ Ausencia infiltración linfovascular

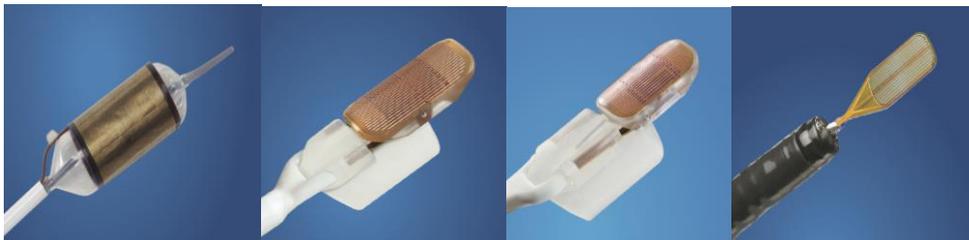
La ablación por radiofrecuencia (RFA) consiste en quemar la zona del esófago en la que encontramos la metaplasia mediante un balón de ablación (HALO 360°) o catéteres de ablación (HALO- Ultra, HALO-90, HALO-60, TTS). El primero se utiliza para tratar el EB cuando es extenso, sobre todo en las primeras sesiones de RFA, los demás tienen una superficie menor para tratar islotes y lesiones de menor extensión. Para realizar la RFA y que sea efectiva, se deben quitar previamente las lesiones que existan en el esófago (pólipos, por ejemplo) mediante mucosectomía.

La RFA comienza con la introducción del gastroscopio hasta llegar a la confluencia proximal de los pliegues gástricos y se localiza partiendo de este punto dónde se encuentra la M del barrett, se inserta

una guía y se retira el gastroscopio. A continuación, se pasa el catéter con Halo 360 (balón) por la guía y se vuelve a introducir el gastroscopio y, con visión directa se coloca el extremo proximal del catéter 1 cm por encima de la M del Barrett. Posteriormente se infla el balón hasta alcanzar la presión necesaria para que el electrodo se pegue a las paredes del esófago. Se mantiene inflado y se dispara, llegando la descarga hasta el electrodo procediendo a la quemadura de la lesión. Finalmente se desinfla el balón y se avanza para realizar la siguiente descarga a 4 cm aproximadamente. La técnica se lleva a cabo de proximal a distal, es decir, desde la M del Barrett hacia la confluencia proximal de los pliegues. Una vez se termina la sesión se extraen la guía y el balón y se introduce nuevamente el endoscopio para valorar la zona tratada.

Cuando la lesión no es tan extensa o hay presencia de islotes, se utilizan los otros catéteres. Estos no precisan de guía. El HALO-90 se sitúa paralelo al endoscopio y se suele utilizar para tratar zonas con un tamaño intermedio que no abarque la circunferencia del esófago, mientras que el TTS es más pequeño y se introduce a través del canal del endoscopio.

El tratamiento se realiza en varias sesiones hasta conseguir que el esófago vuelva a tener un epitelio normal.



Balón 360

Ultra Long

Halo 90

TTS

Figura 2: Tipos de catéter para RFA.

Existen una serie de contraindicaciones para la RFA y son las siguientes:

- ❖ **Radioterapia previa en el esófago.**
- ❖ **Miotomía de Heller previa**
- ❖ **Varices esofágicas con riesgo de sangrado**
- ❖ **Esofagitis eosinofílica**
- ❖ **Embarazo**

5. Seguimiento

Si el esófago de Barrett no presenta displasia, la vigilancia del mismo se realiza según el siguiente algoritmo:

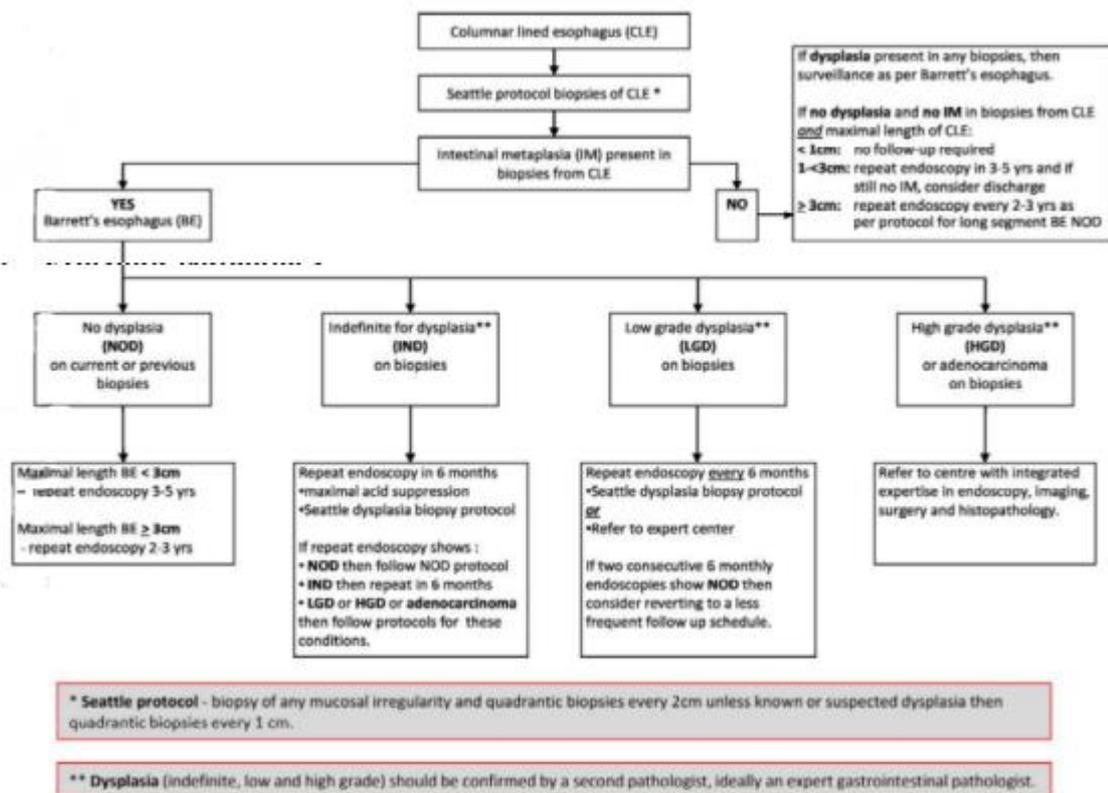


Figura 3. Algoritmo del seguimiento del EB (5)

JUSTIFICACIÓN

Hasta hace una década la única opción terapéutica curativa que existía para el EB era la esofagectomía. Esto suponía una encrucijada, puesto que la cirugía conlleva a un aumento del riesgo de mortalidad además de las complicaciones asociadas con deterioro significativo de la calidad de vida de estos pacientes.

La relevancia clínica del EB radica en su carácter pre-neoplásico. Se estima que la incidencia anual de ADC esofágico entre la población con EB es del 0,1 al 2%, 30 veces mayor que en la población general. El riesgo de que esto ocurra es de un 0,5%/año si no se trata.

La RFA supone un tratamiento novedoso para esta enfermedad. Con este estudio, pretendemos comprobar si hay o no mejoría de la displasia y/o curación del esófago de Barrett sin que sea necesario hacer una esofagectomía.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

El tratamiento endoscópico con RFA es seguro y efectivo para lograr la curación tanto endoscópica como histológica del EB.

OBJETIVOS

- ❖ **Principal:** Describir los resultados del tratamiento del esófago de Barrett mediante RFA en el Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria desde su puesta en marcha en noviembre de 2018
- ❖ **Secundario**
 - Describir el check -list pre-durante y post RFA

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional longitudinal con *recogida retrospectiva* de una **serie de casos** con Esófago de Barrett a los que se les ha realizado tratamiento con RFA desde noviembre de 2018 hasta marzo de 2021.

2. Variables

- ❖ **Demográficas**

Se recogieron la edad y el sexo de los pacientes como variables demográficas
- ❖ **Antecedentes personales:**
 - **ERGE:** definida por síntomas tipo pirosis y/o regurgitaciones.
 - **Hábitos tóxicos:**
 - Consumo de tabaco (sí/no): contemplando si los pacientes eran fumadores o no fumadores al momento del diagnóstico, independientemente de la cantidad de cigarrillos que consumieran.
 - Consumo de alcohol (sí/no): refiriéndose esta variable al consumo habitual de alcohol independientemente de los gramos diarios.
 - **IMC:** El índice de masa corporal (IMC) se calcula dividiendo el peso en kilogramos entre el cuadrado de la talla en metros (kg/m²). Es un índice utilizado frecuentemente

para clasificar el sobrepeso y la obesidad en adultos. Pudiendo identificar los diferentes rangos como: bajo peso (< 18.5), normopeso (18.5-24.9), sobrepeso (25-29.9) y obesidad (> o igual a 30).

➤ **Medicación**

- Consumo de inhibidores de la bomba de protones (IBPs) en el momento del diagnóstico (sí/no).
- Tipo de IBP que tomaban: Omeprazol, Pantoprazol, Rabeprazol, Lanzoprazol y Esomeprazol.
- Dosis que precisaban de IBP al diagnóstico.

❖ **Hallazgos Endoscópicos**

➤ Esofagitis según Clasificación de los Ángeles.

- Esofagitis tipo A: 1 o más erosiones < 5mm que no se extienden entre dos pliegues.
- Esofagitis tipo B: 1 o más erosiones > 5mm que no se extienden entre dos pliegues.
- Esofagitis tipo C: erosiones que se extienden entre 2 pliegues o más y que afectan menos del 75% de la circunferencia del esófago.
- Esofagitis tipo D: erosiones que afectan como mínimo el 75% de la circunferencia esofágica.

➤ Hernia de hiato: hallazgo de pruebas endoscópicas u otras técnicas de imagen.

➤ **Clasificación de Praga del EB:**

- Circunferencia (C): cm que hay desde la confluencia de pliegues gástricos hasta la longitud circunferencial de la línea Z.
- Extensión (M): cm de la lengüeta máxima del esófago de Barrett hasta la confluencia de pliegues.

➤ **Lesiones visibles: si/no**

- Si hay lesiones visibles se separan en categorías según la clasificación de París en:
 - Protruyente
 - Sésil
 - Plana

❖ **Hallazgos anatomopatológicos.** Presencia de:

- Adenocarcinoma in situ.
- Displasia de alto grado (DAG)
- Displasia de bajo grado (DBG)

- Inmunohistoquímica (mutación de p53): mutado/no mutado.

❖ **Radiofrecuencia (RFA): Durante procedimiento**

- Tiempo de evolución del EB: tiempo desde el diagnóstico hasta la primera sesión de RFA.
- Número de sesiones de RFA: las recibidas hasta marzo de 2021.
- Catéteres utilizados: Halo 360, Ultralong, HALO 90, Tts.
- Complicaciones. Si las hubo durante la sesión.
- Suspensión de alguna de las sesiones de RFA (sí/no):
 - Motivo de suspensión de la sesión
- Curación:
 - Endoscópica (sí/no).
 - Histológica (sí/no).

❖ **Protocolo con recomendaciones Pre y Post-RFA**

3. Población de estudio

Pacientes atendidos en el Servicio de Aparato Digestivo, sección de endoscopia del HUNSC con diagnóstico de EB entre el período en noviembre 2018 hasta marzo 2021 (14 pacientes) que cumplieron los criterios anteriormente mencionados. Se excluyó un paciente por no haberse realizado sesiones de RFA aunque si mucosectomía en el momento del estudio.

❖ **Criterios de inclusión:**

- Pacientes mayores de 18 años con EB y que hayan sido sometidos a una o más sesiones de RFA durante el periodo de tiempo previamente comentado.

❖ **Criterios de exclusión:**

- Pacientes con EB a los que solo se les haya realizado mucosectomía
- Pacientes a los que se le había realizado RFA por otras causas, por ejemplo GAVE (ectasia vascular antral gástrica).
- Pacientes con esófago de Barrett y lesiones sin criterios de tratamiento endoscópico:
 - Lesiones con tamaño mayor de 2cm.
 - Infiltración mayor 500 micras
 - Clasificación TNM > T2
- Pacientes con contraindicación para RFA

4. Recogida de datos.

Una vez recibimos el visto bueno de nuestro CEIM de referencia (**ver anexo**). Los datos se recogieron a través del programa informático Drago del Hospital Nuestra Señora de Candelaria bajo supervisión de la tutora. Se consultaron informes de endoscopia y de las consultas de digestivo, tratamiento del paciente por la receta electrónica, y las hojas de preanestesia y el perfil de atención primaria del paciente para el cálculo del IMC. La recogida se realizó entre enero y marzo de 2021 y se utilizó el SPSS (IBM Corp. IBM SPSS Statistics for window, version 25.0. Armok, N) para análisis de los datos.

5. Aspectos éticos.

Al tratarse de un estudio observacional longitudinal con *recogida retrospectiva* de los datos, se obtuvo la exención del consentimiento informado por parte del CEIm no se solicitó el individual a los pacientes que se incluyeron en el estudio.

Confidencialidad: los nombres y el número de HC de los sujetos permanecieron confidenciales y sólo se identificaron en la base de datos informatizada (programa Microsoft Excel 2007) por un “código + las iniciales”. Los hallazgos del estudio almacenados en un ordenador se guardaron según las leyes locales de protección de datos.

6. Análisis estadístico.

La Serie de Casos se resumió a través de la siguiente estadística descriptiva:

- ❖ Media y desviación estándar en el caso de variables cuantitativas.
- ❖ Mediana e intervalo intercuartílico o rango en variables cuantitativas.
- ❖ Porcentajes en el caso de cualitativas o categóricas.

RESULTADOS

La mediana de edad fue de 62 años (rango 26-84 años). La mayoría de los pacientes fueron hombres (77%). Respecto a los hábitos tóxicos, un 46,2% eran fumadores en el momento del diagnóstico y un 61,5% no consumían alcohol. El IMC medio de los pacientes fue de 29,66 Kg/m² (rango 21,28-47,87).

En el 92,3% de los casos los pacientes presentaban ERGE y el 100% de ellos tomaba IBPs en el momento del diagnóstico, siendo el omeprazol (53,8%) el más utilizado, seguido del pantoprazol (23,1%), rabeprazol, esomeprazol y lanzoprazol (7,7% cada uno). Las dosis de IBP fueron plenas en 8 pacientes, mientras que 5 las tomaban a dosis bajas.

Respecto a los hallazgos endoscópicos, el 30,8% presentaban esofagitis y 69,2% hernia de hiato. Los hallazgos de las biopsias realizadas en los 13 pacientes, según el Protocolo de Seattle, previo al tratamiento endoscópico (mucosectomía y/o RFA) fueron: 23,1% adenocarcinoma in situ, 46,2% para DAG y 30,8% DBG. Sólo se realizó inmunohistoquímica para la mutación de p53 en dos pacientes, resultando mutado en el 100% de estos. **(Ver gráficas en el apartado anexos).**

Mucosectomía

Al 53,8% de la serie (7 pacientes) se les realizó mucosectomía de las lesiones visibles previa a la RFA, con los siguientes hallazgos histológicos: 57,1% adenocarcinoma in situ; 28,6% DAG; 14,3% DBG. Según la clasificación de París, la lesión dominante fue la protruyente (3 casos), frente a la sésil y a la plana (2 casos cada una), y la mayoría de ellas (71,4%) se localizaron en el esófago distal. El 42,9% de las lesiones extirpadas por mucosectomía fueron < de 10 mm, mientras que el 53,8% fueron \geq 10mm.

Radiofrecuencia

La población a estudio se ha sometido entre 1 a 5 sesiones de RFA. Se finalizaron las sesiones de RFA por curación endoscópica e histológica en 6 de los 13 pacientes (46.2%) con una media de 3 sesiones de RFA (rango 1-5 sesiones). La mediana de tiempo transcurrido entre la primera y la segunda sesión de RFA es de 118 días, entre la segunda y la tercera sesión de 101 días, y entre la tercera y la cuarta de 128 días.

Primera sesión

Se utilizó el catéter Halo 360 en un 69,2% de los pacientes. El Halo 90 fue el segundo más utilizado (15,4% de los casos), mientras que el Ultralong y el TTS se emplearon en el 7,7% de los casos cada uno.

Según la clasificación de Praga, se dividió a los pacientes en dos grupos: $EB \geq 3$ cm (EB largo) y $EB < 3$ cm (EB corto). De los 13 pacientes, 12 presentaban EB largo y se utilizó en el 75% de ellos el Halo 360, mientras que en el 16,7% se utilizó Halo 90 y en el 8,3% restante el Ultralong. Solo 1 paciente presentó EB corto y se empleó el TTS.

En esta primera sesión no hubo complicaciones inmediatas derivadas del tratamiento endoscópico, sin embargo 1 paciente presentó desaturación debido a los fármacos anestésicos.

Segunda sesión

A 11 pacientes se les ha realizado una segunda sesión de RFA. En esta ocasión el catéter más utilizado fue el Halo 90 (30,8%), seguido del TTS (30,8%). El menos utilizado fue el Ultralong (7,7%) mientras que el Halo 360 se empleó en un 15,4% de los casos. No hubo complicaciones inmediatas.

Tercera sesión

Del total de pacientes a 7 se les ha programado una tercera sesión de RFA. Para esta sesión se ha precisado de la utilización de catéter TTS y Halo 90 en la misma proporción (42,9% de los casos cada uno), y solo en un 14,3% se utilizó Halo 360.

Los pacientes no presentaron complicaciones inmediatas y tampoco hubo que suspender ninguna de las RFA.

Cuarta sesión

Han sido 7 los pacientes que han precisado la programación de una cuarta sesión de RFA. Se realizó en el 100% de los casos, sin complicaciones inmediatas. Se llevó a cabo la sesión con TTS en un 71,4% de los casos (5 pacientes), siendo este el catéter más utilizado. Tanto el Halo 90 como el Halo 360 se utilizaron en un 14,2% de los casos (1 paciente respectivamente).

Quinta sesión

De momento, solo se han realizado 5 sesiones en un paciente, utilizándose en esta un catéter TTS, y no hubo complicaciones inmediatas. Se trataba de un EB de Barrett largo con C13M13 según clasificación de Praga e histología basal con displasia de bajo grado.

Curación

7 de los 13 pacientes que han recibido RFA, en su última endoscopia de control no presentaban ninguna lengüeta endoscópica sugestiva de EB con línea Z regular (54%). Se les tomó muestras para análisis anatomopatológico, cuyo resultado fue de epitelio esofágico normal (estratificado plano no queratinizado) considerándose curación histológica y endoscópica en estos 7 pacientes.

La mediana de sesiones en estos pacientes ha sido de 2 ± 1.2 DE, en un rango de 1 a 5 sesiones. Desde la primera sesión de RFA hasta la endoscopia en la que no se reveló metaplasia, transcurrieron 375 días de media (rango 202-594).

Los 6 pacientes restantes no han culminado el ciclo de sesiones necesarias para conseguir la erradicación histológica y endoscópica, pero tienen una mejoría respecto a endoscopia previa entre 60-80%.

Incidencias

Se atrasó la segunda sesión que se había programado en 2 pacientes por presencia de úlceras esofágicas en uno de ellos y por la aparición de una lesión sésil en el esófago en el otro paciente. Se les proporcionó una nueva cita para la segunda sesión de RFA que se llevó a cabo sin complicaciones.

DISCUSIÓN

La terapia endoscópica con RFA es actualmente aceptable como tratamiento de primera línea del EB con displasia de alto grado; es segura y efectiva para la reversión completa de la metaplasia intestinal; y posterior al tratamiento se han documentado índices bajos de recurrencia y progresión a cáncer esofágico. Estos avances pueden evitar el tratamiento quirúrgico que conlleva una elevada morbimortalidad. El seguimiento posterior a la remisión total de la MI es imperativo.

Las características demográficas de la muestra son representativas con la evidencia científica. El EB es más frecuente en hombres, mayores de 40 años con sobrepeso. El hábito tabáquico predispone a reflujo gastroesofágico y tiene componente carcinogénico.

Se considera el EB una complicación de la enfermedad por reflujo gastroesofágico de larga evolución. El 92,3% de nuestra muestra de pacientes padecía esta enfermedad, y el 100% de ellos estaba en tratamiento con IBP's en consonancia con lo publicado en la literatura. El control de los síntomas del reflujo es clave para evitar la progresión a EB y a la aparición de displasia.

Otras patologías consideradas como factores de riesgo predisponentes para padecer EB estuvieron presentes en la siguiente proporción: hernia de hiato en 69,2%, y la esofagitis, con un 30,8% de prevalencia en nuestra muestra. Estas patologías se relacionan con la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

A 7 de los 13 pacientes (el 53,8%) hubo que realizarles una mucosectomía previamente al tratamiento con radiofrecuencia, por la presencia lesiones visibles tal y cómo indican las guías clínicas previo a la RFA del resto de esófago de Barrett. De las lesiones biopsiadas, los resultados de análisis anatomopatológico fueron los siguientes: Un 23,1% resultaron ser adenocarcinomas in situ, un 46,2% de las muestras presentaba atipia de alto grado (DAG), y por último, el 30,8% de las muestras presentaron células con displasia de bajo grado (DBG).

Dulai y cols., (n=72), comparó los resultados entre EB largos y ultra-largos, no encontrando diferencias significativas en el porcentaje de erradicación de displasia o metaplasia, pero sí en el número de sesiones que se precisaron y en la duración de la vigilancia endoscópica (probablemente relacionada con el mayor número de sesiones requeridas) y siendo los resultados sobre seguridad similares. En nuestro estudio los pacientes con EB largo requirieron mayor número de sesiones para alcanzar la erradicación de metaplasia intestinal aunque sin complicaciones asociadas.

En lo que respecta a la seguridad, los estudios para RFA en EB, han mostrado menores tasas de estenosis esofágicas (0%-6%) en comparación con otras técnicas terapéuticas (1,12,13,14). En nuestra muestra no hemos tenido casos de estenosis esofágica y en relación con la hemorragia se describe el $0,93\% \pm 1,31$, no obstante, en nuestra muestra no se ha presentado ningún caso.

La evidencia extrapolada del ensayo Ablation of Intestinal Metaplasia Containing Dysplasia (AIM) reveló que la RFA elimina la displasia leve en el 90% de los pacientes y la displasia grave en el 81% de los pacientes (10,11). Del mismo modo, los investigadores del Academic Medical Center de Ámsterdam comunicaron resultados positivos de un ensayo aleatorio controlado que condujo a la finalización anticipada del estudio. En nuestra muestra el 54% de los pacientes tienen curación histológica y endoscópica, pero representan el 100% de los pacientes que han finalizado el ciclo de sesiones. A los 6 pacientes restantes se les valorará el porcentaje de éxito de la técnica al terminar las sesiones de RFA.

La Sociedad Británica de Gastroenterología, en su guía de 2014, recomienda que cualquier terapia endoscópica se realice en centros que también puedan ofrecer cirugía en caso necesario (recomendación grado C) así como que los endoscopistas acrediten un mínimo de 30 casos de REM y 30 de terapia ablativa supervisados para adquirir competencias (1). Según esta misma guía, se debe contar preferentemente con 2 endoscopistas para realizar la terapia endoscópica y la RFA debería realizarse en centros equipados con REM y experiencia en la misma (recomendación grado C). En todo caso, la opción terapéutica debería ser valorada por un equipo multidisciplinar que integre cirujanos, endoscopistas intervencionistas, gastroenterólogos, radiólogos y patólogos especializados en el aparato digestivo, discutiendo con el paciente las opciones de tratamiento y las posibles complicaciones de cada una (1,9). Estas recomendaciones se cumplen en el Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria tras la formación del equipo multidisciplinar endoscopista (tutora del presente TFG), enfermera y patóloga en el Reino Unido en un centro de referencia, por lo que la puesta en marcha de la técnica ha sido en 2018, con un tamaño muestral de 13 pacientes a pesar de ser centro de referencia de la Provincia de Santa Cruz de Tenerife, tomando en cuenta además que la prevalencia del esófago de Barrett con displasia es baja.

Al tratarse de una técnica de novedosa implantación en nuestro centro de una patología con baja prevalencia, la muestra de pacientes con la que cuenta nuestro estudio es reducida, aún así, los resultados obtenidos son prometedores y ofrecen una alternativa no solo menos invasiva, sino con menos efectos secundarios para el paciente que la esofagectomía para la curación del esófago de Barrett.

CONCLUSIONES

- La ablación por radiofrecuencia (RFA) es una técnica basada en la lesión térmica por calor de los tejidos. En el esófago de Barrett (EB) con alto grado de displasia o carcinoma intramucoso, la RFA permite la erradicación de la displasia y de la metaplasia intestinal, siendo utilizada habitualmente de forma conjunta con la resección endoscópica de la mucosa, si existe lesión nodular.
- La RFA es una técnica segura y que en combinación o no con resección de la mucosa, permite que un elevado porcentaje de pacientes con EB alcancen la erradicación completa de su displasia o metaplasia intestinal y mantengan en el tiempo ausencia de recidiva con un mínimo de complicaciones.
- El tiempo y el número de sesiones necesarias para conseguir una erradicación completa son muy variables y dependen de diferentes factores, entre otros, características del paciente, longitud del EB, uso concomitante de otras técnicas endoscópicas y grado de esofagitis y tratamiento supresor de ácido, con una media de 3 sesiones.
- Además, a pesar de conseguir la erradicación de displasia y metaplasia intestinal, el riesgo de recidivas y de progresión a cáncer no se elimina completamente, siendo necesaria una vigilancia endoscópica posterior durante un largo periodo de tiempo.
- La RFA debería realizarse únicamente en centros terciarios que cuenten con servicios especializados en cirugía esofágica y endoscopistas experimentados en la técnica. La adecuación de la técnica al proceso y características del paciente debería ser valorada por un equipo multidisciplinar, discutiendo con el paciente las opciones de tratamiento y el balance de riesgos y beneficios de la técnica.
- No se recomienda la utilización de RFA en neoplasias esofágicas que alcancen la submucosa (estadio T1b), por el elevado riesgo de progresión linfovascular.
- Es necesario continuar el estudio hasta terminar las sesiones en toda la muestra y definir el porcentaje definitivo de erradicación de metaplasia intestinal y luego realizar el seguimiento a largo plazo que permitan obtener resultados concluyentes sobre el papel de esta técnica en el esófago de Barrett con alto grado de displasia/carcinoma intramucoso.

¿Qué hemos aprendido durante el TFG?

En el transcurso de este año con la realización del trabajo de investigación hemos aprendido cómo se diseña un estudio de investigación, siendo este paso el previo a cualquier acto relacionado con el mismo. Es muy importante hacer un planteamiento ordenado y coherente con lo que se quiere investigar y, de esta forma, se optimiza el tiempo que se va a invertir en el estudio.

Se suma al aprendizaje la búsqueda de fuentes fiables: cómo conseguir las, contrastar varias relacionadas con el mismo tema, etc, la realización de una recogida de datos utilizando Excel y su posterior análisis en el programa SPSS, con el fin de obtener datos estadísticos de utilidad para la investigación, siendo muy importante la forma de expresar posteriormente esos datos para la fácil comprensión de los lectores potenciales del trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragnath K, Ang Y, Kang JY, Watson P et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus.** Gut. 28 de octubre de 2013; 63(1):7-42. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305372>
2. **Kahn A, Al-Qaisi M, Kommineni VT, Callaway JK, Boroff ES, Burdick GE, Lam-Himlin DM, Temkit M, Vela MF, Ramirez FC. Longitudinal outcomes of radiofrequency ablation versus surveillance endoscopy for Barrett's esophagus with low-grade dysplasia. Diseases of the Esophagus.** 27 de septiembre de 2017; 31(4). Disponible en: <https://doi.org/10.1093/dote/dox120>
3. **Tan WK, di Pietro M, Fitzgerald RC. Past, present and future of Barrett's oesophagus. European Journal of Surgical Oncology (EJSO).** Julio de 2017; 43(7):1148-60. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.02.004>
4. **Spechler SJ. Barrett Esophagus and Risk of Esophageal Cancer. JAMA.** 14 de agosto de 2013; 310(6):627. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.226450>
5. **Whiteman DC, Appleyard M, Bahin FF, Bobryshev YV, Bourke MJ, Brown I et al. Australian clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma. Journal of Gastroenterology and Hepatology.** 10 de abril de 2015; 30(5):804-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jgh.12913>
6. **Clermont M, Falk GW. Clinical Guidelines Update on the Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. Digestive Diseases and Sciences.** 18 de abril de 2018; 63(8):2122-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5070-z>
7. **Spechler SJ, Souza RF. Barrett's Esophagus. New England Journal of Medicine [Internet].** 28 de agosto de 2014; 371(9):836-45. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmra1314704>

8. **Dulai PS, Pohl H, Levenick JM, Gordon C, Mackenzie GD, Rothstein RI. Radiofrequency ablation for long and ultralong-segment Barrett's esophagus: a comparative long-term follow-up study.** *Gastrointest Endosc.* 2013;77(4):534-41.
9. **National Institute for Health and Clinical Excellence. Epithelial radiofrequency ablation for Barrett's oesophagus.** London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2010
10. **Late recurrence of Barrett's esophagus after complete eradication of intestinal metaplasia is rare: final report from Ablation in Intestinal Metaplasia Containing Dysplasia Trial.** *Gastroenterology*, 153 (2017), pp. 681e.2-688e.2
11. **G.W. Falk. Update on the use of radiofrequency ablation for treatment of Barrett esophagus.** *Gastroenterol Hepatol (NY).*, 9 (2013), pp. 447-449. C.C. Cotton, W.A. Wolf, B.F. Overholt, et al.
12. **Pellisé Urquiza M, Ponce Romero M. Tumores del esófago. Sección 1. Capítulo 6. En: Ponce García J, editor. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. Contenidos adicionales on-line. 3ª ed. Asociación Española de Gastroenterología. Elsevier instituciones; 2011. p. 59-70. [Citado 2014] Disponible en: <http://www.elsevierinstituciones.com/ficheros/booktemplate/9788475927220/files/Capitulo6.pdf>.**
13. **Phoa KN, van Vilsteren FG, Weusten BL, Bisschops R, Schoon EJ, Ragnath K, et al. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial.** *JAMA.* 2014;311(12):1209-17.
14. **Guidelines on the Diagnosis and Management of Barrett's Oesophagus. An Update British Society of Gastroenterology; 2015 [citado 2015].** Disponible en: <http://www.bsg.org.uk/clinical-guidelines/oesophageal/guidelines-on-the-diagnosis-and-management-of-barretts-oesophagus.htm>

ANEXOS

Imágenes endoscópicas de EB

A



B

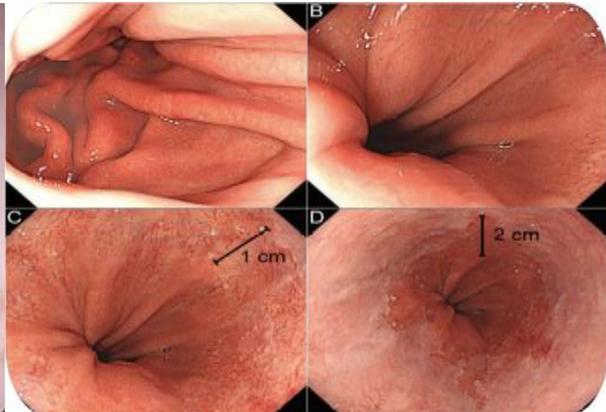


Figura 1. Esófago de Barrett largo (A) y corto (B) sin otras lesiones.

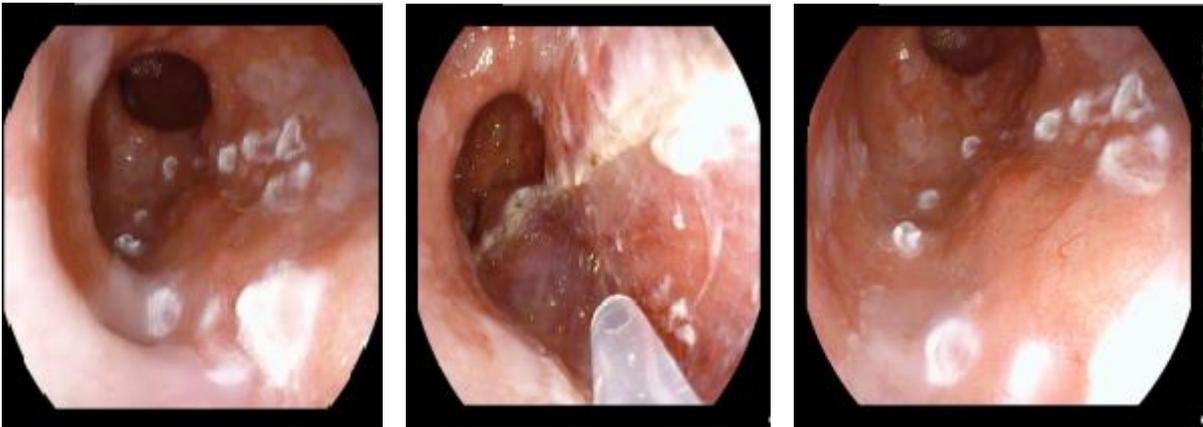
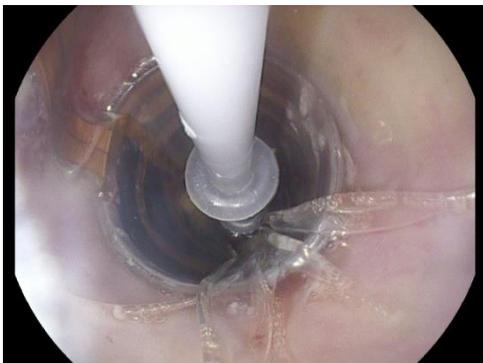


Figura 2. EB con lesiones de Paris. Mucosectomía endoscópica



Radiofrecuencia de EB con Balón 360.

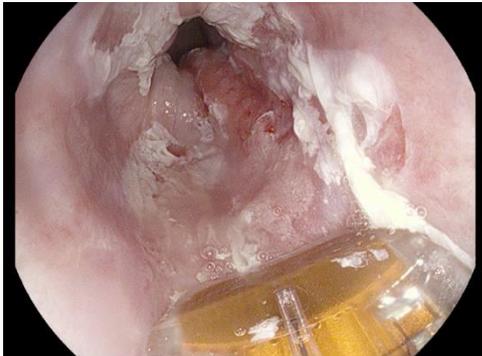


Figura 3. Radiofrecuencia de EB con catéter HALO 90

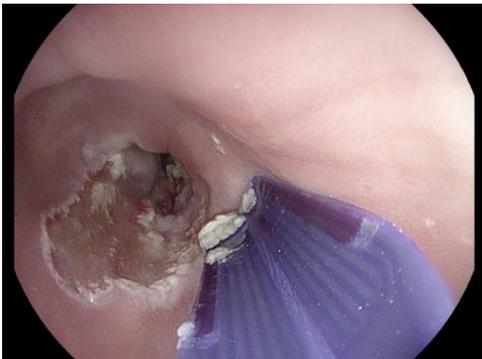


Figura 4. Radiofrecuencia de EB con catéter TTS

Tablas de resultados

| CARACTERÍSTICAS BASALES EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO | |
|---|--|
| Mediana de edad | 62 años |
| Rango de edad | 28-84 años |
| Género | 77% varones |
| Hábitos | 46,2% fumadores – 38,5% consumían alcohol |
| IMC Medio | 29,66 kg/m ² |
| Rango IMC | 21,28-47,87 kg/m ² |

| | |
|-------------|----------|
| ERGE | 92,3% |
| Tratamiento | 100% IBP |

Tabla 1. Características generales de los pacientes al diagnóstico

Representación en gráficos de variables más importantes del estudio. n=13 pacientes

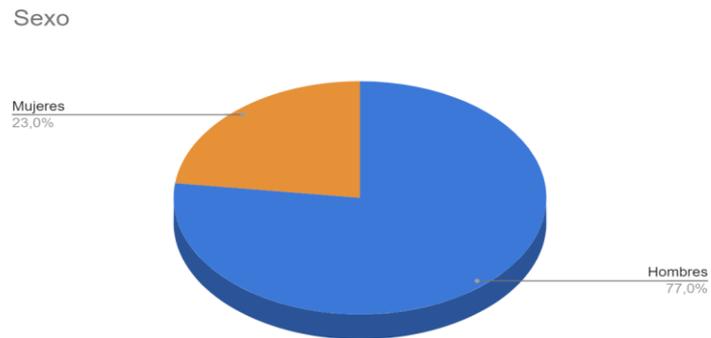


Figura 5. Características generales de los pacientes al diagnóstico. Distribución por sexo

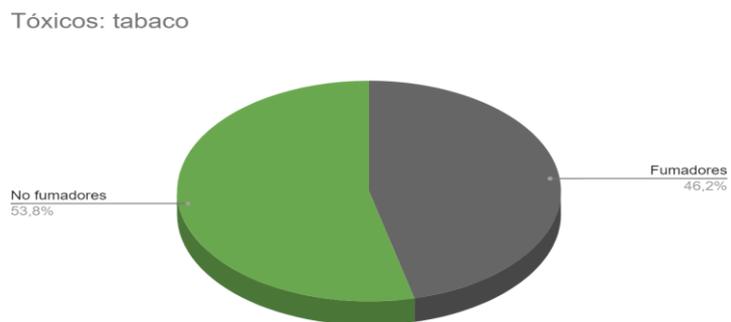


Figura 6. Características generales de los pacientes al diagnóstico. Hábito tabáquico

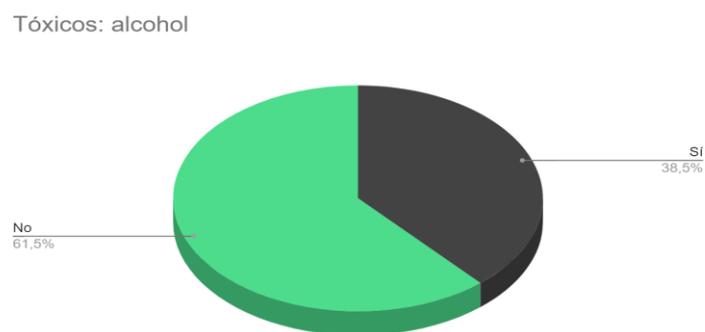


Figura 7. Características generales de los pacientes al diagnóstico. Hábito enólico

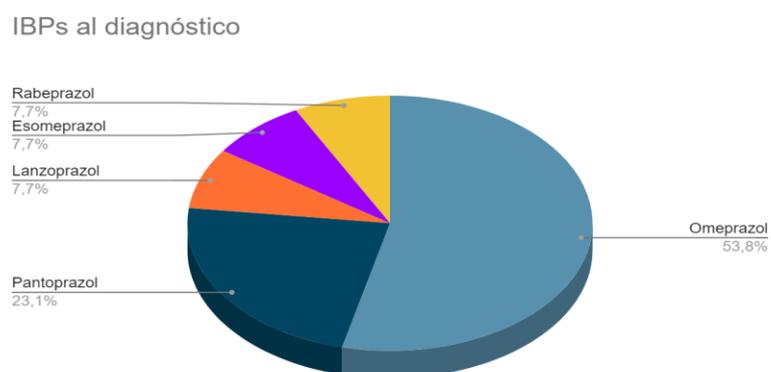


Figura 8. Características generales de los pacientes al diagnóstico. Tratamiento con IBP

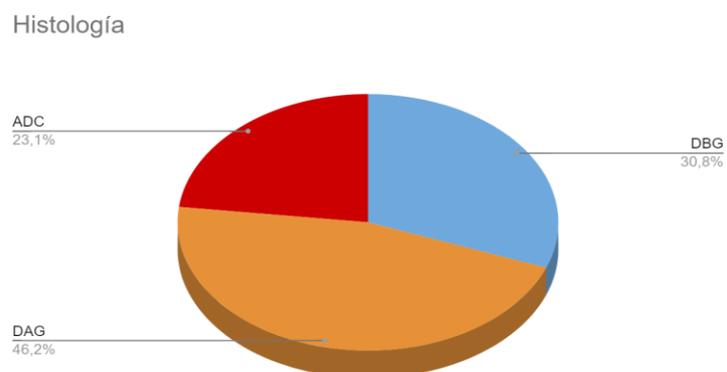


Figura 9. Características generales de los pacientes al diagnóstico. Histología antes de RFA

| Esófago Barrett (C. Praga) | Lesión visible | Displasia | Catéteres por sesión recibida | Erradicación |
|---------------------------------------|-----------------------|------------------|--|---|
| Caso 1-C3M4 | ADC in situ | DAG | Halo 360, Halo 360, Halo 90, Halo 90 | Curación endoscópica e histológica Cirugía antirreflujo |
| Caso 2-C3M5 | 2 x DAG/DBG | DAG | TTS, TTS | Curación endoscópica e histológica |
| Caso 3-C10M11 | ADC in situ | DBG | Halo 360, Halo 90, TTS, TTS | Curación endoscópica e histológica |
| Caso 4- C13M13 | - | DAG | Halo 360, Halo 360, Halo 360 | Erradicación 90% |
| Caso 5-C7M8 | - | DAG | Halo 360, Halo 90, TTS | Erradicación 80% |
| Caso 6-C6M9 | - | DBG | Halo 360, Halo 360, Halo 90, TTS | Erradicación 80% |
| Caso 7-C3M8 | - | DAG | Halo 90, TTS, | Curación endoscópica e histológica |
| Caso 8-C7M8 | - | DAG | Halo 360, UltraLong, TTS, TTS | Curación endoscópica e histológica |
| Caso 9-C8M9 | - | DBG | Halo 360, | Erradicación 40% |
| Caso 10-C13M13 | - | DAG | Halo 360, Halo 90, Halo 90, TTS, TTS | Curación endoscópica e histológica |
| Caso 11-C1M3 | - | DAG | UltraLong, TTS | Curación endoscópica e histológica |
| Caso 12-C1M5 | - | DAG | Halo 360, | Pendiente de control |
| Caso 13-C12M15 | ADC in situ | DAG | - | Curación endoscópica e histológica |

Tabla 2. Tabla resumen de la serie de casos