

**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

UNIDAD DE POST GRADO

**Esófago de Barrett:**

prevalencia y factores de riesgo en el Hospital Nacional

Arzobispo Loayza, 2004

TESIS

para optar el grado académico de Doctor en Medicina

AUTORA

Gloria Vargas Cárdenas

**Lima- Perú**

**2008**

## **DEDICATORIA**

Dedico esta Tesis a José Alejandro mi querido esposo y compañero, a mis hijas Nurka Cristina y Lizeth Yovanka, por su tolerancia, comprensión y apoyo durante el desarrollo de este trabajo

A mis padres, en especial a mi madre Angélica, ejemplo de coraje, amor y sacrificio, ángel que desde el cielo guía mis pasos.

A mis hermanos: Gary, Aldo, Ana, Amelia, Walter, Wilfredo, Duilio y Roberto por compartir conmigo mis alegrías y tristezas.

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios por haberme dado la capacidad y la salud para culminar este trabajo

A la Dra. Teresa Castillo Rosales, por su valioso tiempo y apoyo como Asesora de esta Tesis.

A la Dra. Enma Cambillo M, por su invaluable apoyo en los aspectos estadísticos

Al Dr. Herman Vildósola, amigo y maestro por sus sugerencias.

A los pacientes que colaboraron generosa y voluntariamente para realizar esta investigación.

A mis colegas, miembros del Servicio de Gastroenterología del Hospital “Arzobispo Loayza”, por su apoyo en la recolección de pacientes:

Drs: Mario Valdivia R, Rodrigo Espinoza, Magdalena Astete B,  
Nora Nuñez C, Rosario Uribe M, Miguel Chávez R y Lucinda Moran  
T. A los médicos Residentes, hoy Gastroenterólogos: Víctor Parra,  
Renzo Castillo y Tatiana Vilchez.

A los miembros del Departamento de Patología por su invaluable contribución en el estudio histológico, en especial al Dr. Roger Verona R.

A todo el personal del Servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional “Arzobispo Loayza” en especial a la Srta. Carolina Gallegos por su apoyo incondicional en la realización de este trabajo.

<b>TABLA DE CONTENIDO</b>		<b>Pag.</b>
<b>Capítulo I</b>	<b>INTRODUCCION</b>	<b>7</b>
<b>Marco teorico</b>		
1.1	Union esófago gastrica (UEG) desde el punto de vista endoscópico	11
1.2	Unión escamo-columnar (UEC) desde el punto de vista endoscópico.	11
1.3	Definición de la unión esófago gástrica (UEG) desde el punto de vista histológico.	12
1.4	Definición del cardias	13
1.5	Definición de Esófago de Barrett (EB)	14
1.6	Prevalencia del Esófago de Barrett	16
1.7	Criterios diagnosticos del Esófago de Barrett	17
1.7.1	Diagnóstico endoscópico	17
1.7.2	Diagnóstico histológico	20
1.8	Tipos de Esófago de Barrett	21
1.8.1	Esofago de Barrett corto y Esófago de Barrett largo	21
1.8.2	Diagnostico diferencial entre EB corto y EB largo.	22
1.8.3	Diagnostico diferencial entre metaplasia intestinal del cardias, EB corto y metaplasia gástrica del cardias.	23
1.8.4	Metaplasia intestinal en la UEG y en el cardias gástrico.	23
1.9	Etiopatogenia del EB	24
1.10	Fisiopatogenia del EB	26
1.11	Patología	28
1.12	Cuadro clínico de EB	29
1.13	Factores de riesgo.	30
1.13.1	Reflujo gastroesofágico (RGE )	30
1.13.2	Enfermedad por RGE. (Esofagitis)	33
1.13.3	Hernia hitala (HH)	40
1.13.4	Reflujo biliar	40
1.13.5	Helicobacter pylori (Hp)	43
1.13.6	Obesidad	44
1.13.7	Dieta y estilos de vida	46
<b>Capítulo II</b>	<b>JUSTIFICACION, HIPOTESIS, OBJETIVOS.</b>	
2.1	Justificación e importancia	47
2.2	Hipótesis	48
2.3	Objetivos	48
<b>Capítulo III</b>	<b>METODOLOGIA</b>	<b>49</b>
3.1	Diseño de investigación	
3.2	Población de estudio	
3.3	Criterios de inclusión y exclusión.	
3.4	Muestra	
3.5	Variables de estudio	
3.6	Operacionalización de variables.	51
3.7	Técnica e Instrumentos de recolección de datos.	53
3.8	Técnica de procesamiento de datos y análisis estadístico.	53

<b>Capítulo IV RESULTADOS</b>	55
4.1 Presentación y estrategia de análisis de resultados.	55
Construcción del Indicadores de RGE	64
Construcción del Indicador Consumo de alimentos	70
Plano factorial del perfil de grupos control y EB	72
4.2 Análisis y comprobación estadística: Modelo de Regresión Logística	74
<b>Capítulo V DISCUSIÓN DE RESULTADOS</b>	75
<b>Capítulo VI CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.</b>	
6.2 Conclusiones	84
6.3 Recomendaciones	85
<b>Capítulo VII</b>	
<b>7.1 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b>	86
<b>7.2 ANEXOS</b>	112

## RESUMEN

**Introducción.-** el Esófago de Barrett (EB) es una condición en la que el epitelio escamoso del epitelio esofágico es reemplazado por uno glandular de tipo intestinal como consecuencia del reflujo gastroesofágico crónico y otros llamados factores de riesgo como el sexo, edad, reflujo biliar, antecedente de esofagitis, la presencia de hernia hiatal, la obesidad, la dieta rica en grasa, mientras que el *Helicobacter pylori* sería un factor protector. El EB cobra importancia al convertirse en una lesión pre maligna para el adenocarcinoma del esófago.

**Objetivos.-** identificar la prevalencia y los factores de riesgo más importantes para la presencia del EB en el hospital Arzobispo Loayza de Lima durante el año 2004.

**Material y métodos.-** diseñado como un estudio descriptivo, transversal. Estudio analítico de casos y controles. El procesamiento de datos se llevó a cabo mediante el programa estadístico SPSS versión 13. Se analizó 30 casos de pacientes con criterios diagnósticos de EB, y 95 controles. El análisis de las variables se realizó con estadística descriptiva, la asociación entre ellas mediante el Chi-cuadrado. El Análisis de Correspondencia Múltiple se usó para la construcción de Indicadores y el Mapa de perfiles en cada grupo de estudio. La fuerza de asociación se determinó usando el Modelo de Regresión Logística.

**Resultados.-** en el año 2004 acudieron al Centro de Endoscopia Digestiva del HAL 11,970 pacientes para realizarse una endoscopia digestiva alta por cualquier indicación, 9,820 pacientes fueron por primera vez, 30 de ellos resultaron con diagnóstico de EB, la prevalencia fue 0.30% y la incidencia 0.28%. El EB fue más frecuente en pacientes varones que en mujeres (2:1), la edad promedio fue 60.3, existiendo asociación entre la edad y EB ( $p=0.004$ ), más no así con el sexo. El Indicador de la variable reflujo gastroesofágico mostró que las regurgitaciones, la pirosis y la disfagia identifican al grupo de EB ( $p=0.00$ ), y el Indicador de consumo de alimentos encontró asociación entre EB y las personas que consumen preferentemente carne de cerdo y la preparación de alimentos bajo la forma de frituras ( $p=0.026$ ), el antecedente de esofagitis está asociado a la presencia de EB ( $p=0.000$ ) mientras que, no se ha encontrado asociación entre el EB y el reflujo biliar ( $p=0.193$ ) tampoco con la hernia hiatal ( $p=0.686$ ), ni con la obesidad ( $p=0.056$ ). La presencia o ausencia del *Helicobacter pylori* en esta serie no guarda asociación con EB ( $p=0.081$ ).

El Modelo de Regresión Logística definió como factores de riesgo detectado a menos del 5% a la edad (OR:2.57; IC95%, 1.41-4.69, con  $p=0.00$ ), al antecedente de esofagitis, (OR:14.61; IC95% , 3.96-55.41 , con  $p=0.00$ ); al consumo de alimentos grasos (OR:8.67; IC 95%; 2.28-32.99;  $p=0.00$ ) y al 10% de significancia a la variable Indicador de reflujo gastroesofágico ( OR:2.40; IC95% , 0.92-6.27;  $p=0.07$ ). El sexo resultó ser un factor protector para el EB, al 10%, ( OR: 0.23; IC 95% ; 0.05-1.05;  $p=0.06$  ) en el sexo femenino la probabilidad de presentar EB disminuye 3.35 veces.

## Conclusiones.-

- 1.-La prevalencia de EB en este estudio es 0.30%.
- 2.-Los factores de riesgo para el desarrollo de EB son: edad mayor de 60 años, antecedente de esofagitis por reflujo gastroesofágico, y el consumo preferente de carne de cerdo y preparar los alimentos bajo la forma de frituras.
- 3.-El género femenino es un factor protector.
- 4.-En esta serie no se ha demostrado que el reflujo biliar, la obesidad, la hernia hiatal, ni el *Helicobacter pylori* fueran factores de riesgo para EB.
- 5.-Este estudio demuestra que del 100% de los diagnósticos endoscópicos de EB, solo el 13% fueron confirmados.

**TITULO:**  
**ESOFAGO DE BARRETT PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO EN EL HOSPITAL “ARZOBISPO LOAYZA” 2004**

**Capítulo I: INTRODUCCIÓN**

El Esófago de Barrett (EB) es una condición en el cual un epitelio columnar llamado metaplasia intestinal reemplaza al epitelio poliestratificado escamoso que normalmente cubre el esófago distal. (1-7)

Esta condición se desarrolla como consecuencia de la influencia de una serie de factores entre ellos el reflujo gastroesofágico (RGE) crónico; la importancia del EB radica en que predispone al desarrollo de adenocarcinoma de esófago (8-19).

A pesar que el EB es una condición adquirida en el cual el RGE juega un papel muy importante, permanece aun poco claro porque algunos pacientes con RGE desarrollan EB y otros no (19) y de estos algunos tienen como complicación el adenocarcinoma (11, 12,15,20-29). La duración y extensión de la exposición ácida, la susceptibilidad genética, obesidad, factores medio ambientales, la presencia de *Helicobacter pylori* y reflujo del contenido duodeno gástrico pueden jugar un rol importante en el desarrollo de esta patología (30). A estos elementos interventores se les asigna funciones de factores de riesgo.

En 1950, Norman Barrett (31) en Australia definió el esófago como “aquella parte del tracto digestivo superior distal al esfínter cricofaríngeo el cual esta cubierto por epitelio de tipo glandular” y reportó un número de pacientes que tenían ulceraciones en un órgano tubular intratorácico que parecía ser el esófago, pero que en su porción distal estaba cubierto por epitelio columnar de tipo gástrico, Barrett creyó que éste segmento era un segmento tubular del estómago dentro de la caja torácica generado por la tracción inducido por un esófago corto congénito. En 1951 Boshier LH y Taylor notaron que ésa mucosa gástrica en el esófago además estaba compuesta de glándulas que contenían células de tipo Goblet y no células parietales (32). En 1952 Basil Morson y Belcher (33) encuentran una relación entre adenocarcinoma de esófago y la mucosa gástrica ectópica

En 1953 Allison y Jhnstone comunican que Barrett se equivocó al identificar un “estómago intratorácico” y aseguran que más bien es una porción de esófago cubierto por epitelio columnar (34). En 1959 Moersch y col (35) sugieren que el epitelio columnar no es congénito sino adquirido como consecuencia de la esofagitis por reflujo.

En 1961 Hayward (36) afirma que el esófago columnar distal es un proceso adaptativo potencialmente reversible y secundario a reflujo gastroesofágico (RGE).

En 1976 Paull A y col manifiestan que las biopsias del esófago distal muestran la presencia de 3 tipos de epitelio columnar localizados cerca o por encima del esfínter esofágico inferior (EEI). Estos tipos de epitelio fueron identificados como glándulas fúndicas, glándulas cardiales y otras especializadas que tenían células goblet. (37)

En la década del 80 muchos investigadores definen el Esófago de Barrett (EB) de diferentes maneras y consignan a la displasia como el hallazgo mas serio con una capacidad potencial de degeneración maligna del epitelio metaplásico de tipo intestinal (38) y señalan que el riesgo de cáncer reside en el epitelio especializado de metaplasia intestinal y no en el de tipo gástrico (39,40,41). En estudios retrospectivos, la incidencia de adenocarcinoma en EB varía

entre 1/55 a 1/44 pacientes durante un año de seguimiento (11,15,23,42,43) mientras que estudios prospectivos señalan 1/52 a 1/98 por año de seguimiento durante 3 a 5 años (12,44-47). En países de occidente como Estados Unidos de Norteamérica la incidencia de adenocarcinoma se ha incrementado de 16% a 50% (48-50)

El EB y la displasia son factores de alto riesgo para el desarrollo de adenocarcinoma, este riesgo es diferente de acuerdo a la longitud de la metaplasia intestinal por lo cual se debe identificar con precisión la localización de la unión esofagogastrica (UEG) y la union escamocolumnar (UEC) (19) y la extensión del epitelio columnar por encima de la UEG pues se ha determinado un potencial pre-maligno en los 2 tipos de EB, uno llamado EB segmento corto ( metaplasia intestinal menor de 3 cm) (51-54) y EB segmento largo (metaplasia intestinal mayor de 3 cm de longitud) siendo mas frecuente el adenocarcinoma en éste último.

En la actualidad se ha definido el concepto de EB en base a criterios endoscópicos y criterios histológicos, y se ha demostrado la secuencia metaplasia intestinal–displasia–adenocarcinoma en el esófago (55,56)

La prevalencia de EB a nivel mundial es variable. En Minnessota (USA) estudios de prevalencia de EB en autopsias reveló 21 veces más que la encontrada en series de endoscopias (57), lo que indica que la mayoría de pacientes con EB en la población general no son diagnosticados. Cámeron autor de este estudio ademas menciona que la prevalencia podría ser estimada de la siguiente manera: si de 10 personas 1 sufre de pirosis y 1 de cada 8 tienen EB por lo tanto es probable que una de cada 80 personas tenga EB (57) .

En Europa la prevalencia de EB es alrededor de 1-4% con predominio de varones sobre las mujeres (2.5:1), en Alemania es de 3.4%. En Inglaterra se ha incrementado de 0.8 a casi 2% en los pacientes que van a centros de endoscopia (59).

En Asia las enfermedades del esófago como Enfermedad por reflujo gastroesofágico, esofagitis erosiva, EB, adenocarcinoma son infrecuentes. En Japón la prevalencia de EB es de 0.3 a 0.6%, es mas frecuente en varones mayores de 60 años (59)

En África y Oriente medio el EB y adenocarcinoma de esófago son infrecuentes y en países como Uganda, Kenya, Nigeria, Etiopía, y Zimbawe el EB es raro

Un estudio internacional multicéntrico que comprendió países de Europa del Este, Asia, América Central y América del Sur reveló la prevalencia de EB en 0.6 a 1% y una prevalencia muy baja de displasia y cáncer (60). Esta diversidad de datos epidemiológicos nos hace pensar comportamientos diferentes de los factores que influyen en la patogénesis como son el Reflujo Gastroesofágico (RGE), la dieta rica en grasas, la infección por *Helicobacter pylori*, reflujo biliar, obesidad, edad, sexo etc., unos por influir directamente y otros por contribuir en la presencia de RGE.

El esófago es la primera porción del tubo digestivo que se caracteriza por tener la mucosa cubierta por epitelio escamoso poliestratificado, que es susceptible a sufrir cambios debido a la injuria de factores como el reflujo gastroesofágico ya que el contenido gástrico ácido al pasar del estómago hacia el esófago produce un proceso complejo de cambio, al inicio inflamación, erosion, ulceración etc. de tal manera que esta injuria constante provoca defensa del epitelio esofágico que se transforma en un epitelio diferente de tipo glandular si ésta es de tipo gástrico se denomina metaplasia gástrica por ser un epitelio igual a la mucosa

del estomago; si es de tipo intestinal se denomina metaplasia intestinal caracterizado por la presencia de células Goblet conocido como EB, que a su vez puede sufrir cambios celulares muy importantes progresando a la displasia la que tiene importancia extrema por ser el paso previo a la neoplasia maligna de esófago de tipo glandular (adenocarcinoma).

Desde el punto de vista endoscópico la metaplasia gástrica como la metaplasia intestinal en esófago tienen el mismo aspecto, el estudio histológico definirá frente a cual tipo de epitelio nos encontramos.

El RGE importante elemento que condiciona la presencia de EB tiene diferentes prevalencias, un estudio llevado a cabo en occidente en una población adulta encontró una prevalencia en general de 7% y 20% en aquellos que tienen un episodio de pirosis por semana, pero es necesario considerar a aquellos pacientes con EB sin historia previa de síntomas de RGE, así por ejemplo en un centro de endoscopia un estudio de 31,133 pacientes sin síntomas encontró una prevalencia de metaplasia de Barrett de 0.3 a 2% (61), y en pacientes con síntomas de RGE la prevalencia aumenta de 8 a 20% (62), este mismo dato se ha encontrado en otros estudios prospectivos y retrospectivos y se concluye que en general el 1% de pacientes que acuden a centros de endoscopia por cualquier razón tendrán EB y esta prevalencia se incrementa hasta 5 % cuando los pacientes tienen síntomas de RGE y es mas frecuente en varones que en mujeres en pacientes de occidente. (15)

Respecto al *Helicobacter pylori* (Hp), su papel como factor de riesgo para EB es controversial, algunos investigadores le atribuyen elemento protector para EB y esto debido a la observación de poblaciones de países como Uganda, Kenya, Nigeria, Etiopia y Zimbawe donde el EB es raro, en estas poblaciones la infección por Hp es extremadamente común, pues el 46% de niños menores de 1 año ya han adquirido la infección y a los 12 años el 100% tienen infección por Hp, se ha sugerido que ésta alta prevalencia de HP llevaría a la reducción de la acidez en el estómago al producirse atrofia gástrica y por lo tanto así existiera reflujo éste no causaría esofagitis por no tener carácter ácido (63-65); ésta hipótesis aún sigue siendo controversial ya que otros autores la contradicen.

También se ha descrito otros factores de riesgo para desarrollar EB como es la dieta con ingesta excesiva de grasas por disminuir la presión del esfínter esofágico inferior (EEI) y el retardo del vaciamiento gástrico por lo cual promoverían el RGE (66-68)

En 1995 Swanson y col (69) en el Instituto Nacional de cáncer (USA) observaron que la obesidad es un factor de riesgo para el adenocarcinoma de esófago. En el mismo año Vaughan y col (70) reportaron conclusiones similares encontrando que el Índice de Masa Corporal (IMC) estaba asociado inversamente con el riesgo de desarrollo de Cáncer tipo escamoso de esófago, a diferencia de que personas con IMC altos tienen mayor riesgo de desarrollar adenocarcinoma.

En 1998 Chow y col (71) y Devesa y col (72) ambos del Instituto Nacional de Cáncer de USA publican sobre la misma materia y reportan que en USA el incremento de la incidencia de adenocarcinoma del esófago está frecuentemente asociado con un incremento de la obesidad. Locke y col (73) de la Clínica Mayo estudiaron 1524 casos (por cuestionario) de acuerdo a una lista de síntomas de RGE, consumo de alcohol y tabaco, en el análisis se encontró que la obesidad es un fuerte factor de riesgo para RGE. De la misma manera Koen y col (74) encuentran que los pacientes con EB tenían IMC mas alto que los controles normales. En Inglaterra (75) se informó sobre una reducción significativa de los síntomas de RGE en los pacientes obesos que perdieron un promedio de 4 Kg. de peso.

La obesidad estaría en relación al RGE prolongado, exista o no síntomas de RGE.

La obesidad esta asociada a trastornos de la motilidad, Mercer y col (76) informaron de un descenso en el tiempo de tránsito esofágico en los pacientes obesos en comparación con los pacientes delgados con RGE y voluntarios normales delgados, la hipomotilidad esofágica permite un contacto mas prolongado de los alimentos refluidos con la mucosa esofágica. La obesidad es un factor de riesgo independiente para el desarrollo del EB secundario a RGE, y a ciertos aspectos metabólicos de la obesidad que aún no se han identificado (77).

Respecto al reflujo biliar, se ha reportado que no sólo el reflujo ácido es capaz de producir injuria en el epitelio esofágico sino tambien el reflujo alcalino como producto de la presencia de jugo duodenal cuyos componentes son ácidos biliares, enzimas pancreáticas y la lisolecitina que tiene particular propiedad injuriante (78-82)

El promedio de edad para el diagnóstico de EB varía entre 55 a 62 años. Se reporta incremento en la prevalencia de EB con la edad avanzada con un pico máximo a los 60 años (221)

Respecto al sexo no se sabe porque los varones tienen mayor riesgo de desarrollar EB y adenocarcinoma de esófago (61,83, 85-88 )

En nuestro país, el primer diagnostico de EB complicado con adenocarcinoma fue realizado en 1956, en el hospital actualmente llamado INEN (89)

Posteriormente no encontramos diagnosticos de EB probablemente porque no se tenían criterios claros de diagnostico, las definiciones eran confusas y desorientaban diagnosticos correctos, debido a la falta de consenso, ante esta situación la Sociedad de Gastroenterología en 1999 convocó a reuniones de consenso, después de los cuales quedó sentado bases mas claras en la definición de EB (90 )

En nuestro país son excepcionales los trabajos publicados referidos a EB, el mas importante ha sido publicado por Barreda y colaboradores (91) en el INEN, ellos han reportado 19 casos de EB entre 1956 y 1998, y 83 casos entre 1999 y 2001 consignados como EB, pero solo 40 cumplieron los criterios endoscópicos e histológicos de EB.(91)

El Centro de Investigación de Cáncer Maes Héller (92) que registra los casos de Cáncer de Lima Metropolitana reporta entre 1990 y 1993 al cáncer de esófago en el 26 lugar, siendo el Cáncer Epidermoide 4 veces mayor que el adenocarcinoma y es mas frecuente en hombres que en mujeres.

El objetivo del presente trabajo de investigación es averiguar la prevalencia y los factores de riesgo en la aparición del esofago de Barrett y llenará en nuestro medio el vacío de conocimientos respecto a esta entidad y contribuirá en la mejor orientación de nuestra población al establecer programas de seguimiento en aquellos con riesgo de adquirirlo permitiendo a su vez evitar la aparición del adenocarcinoma del esófago.

### **Marco teórico.**

El EB es una patología que se presenta como consecuencia de la influencia de factores, el más conocido es el efecto del RGE sobre el esófago, la enfermedad por reflujogastroesofágico (ERGE) implica la falla de una serie de mecanismos defensores (antireflujo) que a su vez involucra la alteración de la anatomía y de las funciones que velan por la integridad de la mucosa esofágica. El diagnostico de EB se basa en criterio

endoscópico mas criterio histológico, como mencionamos anteriormente, es necesario conocer las bases anatómicas para un correcto diagnostico endoscópico y la lectura e interpretación del diagnostico histológico. Desde el punto de vista endoscópico la definición y el reconocimiento de la UEG y la UEC merecen especial atención ya que el epitelio columnar se desarrolla entre ambas uniones.

La definición precisa de la UEG es un problema, el esófago pasa del tórax al abdomen por el hiato diafragmático, en este punto la presión intraluminal del esófago cambia de una Presion (P) negativa intratoraxica a una Presion positiva intraabdominal, este cambio de P no es demostrable ya que los 5 cm. distales del esófago corresponden al EEI, cuya alta presión de reposo enmascara la P intraluminal, esto es importante reconocer ya que el esófago distal intrabdominal debajo del diafragma tiene un potencial de P positiva intraluminal.

El reflujo permanente daña al EEI lo que inicialmente se manifiesta por una disminución de la longitud intraabdominal seguida por la pérdida de la P media y longitud total (93,111). El acortamiento del EEI por el reflujo hace el límite distal del EEI un punto variable por eso es irrelevante tomar el EEI en cuenta como un criterio para definir la UEG. La pérdida de la P alta de reposo intra-abdominal del esofago distal provoca un efecto dilatador del EEI debido a su P positiva intraluminal (“gastricización del esófago”), haciendo su definición anatómica mas difícil desde el saco gástrico.

La mucosa oxintica es característica de los pliegues gástricos rugosos del estómago proximal. Cuando ocurre la metaplasia glandular del epitelio escamoso del esófago, esta metaplasia glandular mucosa es típicamente plana y carece de pliegues, por esto el límite proximal de los pliegues, permanece como un marcador de la UEG. Este criterio es relevante solo si la mucosa metaplasica no desarrolla pliegues y es axial. El límite proximal de los pliegues gástricos representa la mejor referencia de la identificación de la UEG.

### 1.2 Unión esofágica gástrica (UEG) desde el punto de vista endoscópico

Para reconocer la UEG durante la endoscopia debe usarse una mínima insuflación de aire en el esófago medio y proximal, el cierre de la región distal del esófago demuestra el esfínter esofágico inferior cerrado. La UEG se define como el sitio donde los pliegues de la mucosa gástrica se unen al esófago tubular, dicho de otra manera es la zona más proximal donde comienzan los pliegues gástricos (94-96)

La identificación endoscópica de la UEG puede ser difícil en presencia de una hernia hiatal o de esofagitis severa. La UEG se encuentra en el punto más cercano al final proximal del esfínter esofágico inferior (EEI), en ocasiones 4 a 6 pliegues mucosos simétricos longitudinales pueden ser vistos con una apariencia de roseta con el lumen precisamente centrado en el punto donde estos pliegues longitudinales convergen para desaparecer en el amplio lumen gástrico. El tono del EEI se relaja con las ondas peristálticas primarias o secundarias y también se abre como respuesta a la insuflación. Con el esfínter esofágico cerrado normalmente es posible trasponer el endoscopio existiendo una pequeña o no detectable resistencia.

### 1.3 Union escamocolumnar (UEC) desde el punto de vista endoscópico.

La UEC es el punto de convergencia de la mucosa escamosa del esófago de color rosado perlado o rosado grisáceo que contrasta vivamente con el rojo naranja o rojo salmon del epitelio columnar gástrico. Con mínima insuflación la unión del epitelio escamoso y columnar aparecen a menos de 2 cm por encima de hiato como una línea discretamente irregular, ondulante llamada también ora serrata o “línea Z”. Esta línea de demarcación entre los dos tipo de mucosa es fácilmente identificable en ausencia de cambios patológicos, si no

hay seguridad de su localización, puede ser demostrada aplicando varios ml de solución de lugol por un cateter a través del endoscopio (97), que coloreará rápidamente el glicógeno de la mucosa esofágica escamosa mas no el epitelio columnar. Otra manera de reconocer la UEC es identificando el nivel de desaparición abrupta de múltiples pequeños vasos sanguíneos lineales ramificados proximal al final mas alto de los pliegues gástricos del cardias (94,95). Después que el endoscopio ingresa al estómago proximal, se realiza la maniobra de retroversión para observar el cardias y el fondo gástrico desde abajo y detectar signos indirectos de hernia hiatal, o la visualización de la mucosa metaplásica a través de un cardias incompetente.

Por lo tanto es importante observar cuidadosamente y recordar las características del esófago distal para definir 3 referencias anatómicas: la localización del hiato diafragmático (plicatura diafragmática), el nivel de la unión escamo columnar (línea Z, o UEC) y la UEG. (94-96)

#### 1.4 Definición de la unión esófago gástrica (UEG) desde el punto vista histológico

La UEG ha sido definida por criterio endoscópico y criterio histológico en conjunto. El límite histórico para definir la UEG ha sido el límite proximal de los pliegues gástricos. Inicialmente la definición histológica de la UEG fue sugerida por Norman Barrett en 1950 quien definió el esófago como aquella parte del tubo digestivo que esta cubierta por epitelio escamoso. De acuerdo a esta definición el epitelio glandular que cubre la estructura tubular distal de la UEC presente en algunos pacientes se vuelve un estómago tubular.

En 1957 el mismo Barrett reconoció la existencia de esófago cubierto por epitelio columnar cambiando las bases originales de la definición para EB (97). La histología normal de la UEG nos muestra la presencia de 2-3cm de mucosa cardial entre la mucosa oxintica del estomago y el epitelio escamoso del esófago (5) este concepto ha sido catalogado como incorrecto por 2 estudios en autopsias, uno por Chandrasona P y col en Los Angeles (98) quien encontró que el 56 % de pacientes no tienen ninguna mucosa cardial incluso cuando toda la circunferencia de la mucosa de la UEG fue examinada histológicamente. La mucosa cardial pura esta caracterizada por glándulas conteniendo células mucosas solamente. Todos los pacientes tuvieron mucosa oxintico-cardial caracterizada por la presencia de glándulas conteniendo una mixtura de células mucosas y parietales, pero solo el 50% de ellos tenia este tipo de epitelio en toda la circunferencia de la UEG. La longitud de la combinación de mucosa cardial + mucosa oxintica-cardial fue <0.5 cm en 76 % de pacientes.

Kilgore et al (99), en su estudio de autopsias de niños reportó que la longitud media de la mucosa cardial fue 0.18 cm. con un rango de 0.1-0.4 cm. Estos datos indican que la mucosa cardial esta ausente o es extremadamente pequeña en la UEG. Hallazgo similar fue encontrado por Zhon y col (100) en un estudio de 30 autopsias de pacientes menores de 18 años la mucosa cardial estuvo presente en todos los especimenes pero la longitud de los segmentos cardiales fueron muy cortos, menores de 2mm.

Se ha reportado datos acerca de la longitud de la mucosa cardial presente en la UEG y se menciona que su incremento está relacionado con la edad de los pacientes (98,101) y con la cuantía del reflujo (102)

Paull y colaboradores, del Peter Bent Brigham Hospital de Boston, en su artículo clásico publicado en 1976 en el New England Journal of Medicine, (103) describen tres tipos histológicos de epitelio columnar:

- 1) El tipo gástrico fúndico formado por glándulas con células mucosas, parietales y células principales;

- 2) El tipo de epitelio de unión (junctional type/ cardias), de glándulas mucosas, con ausencia de células principales y parietales;
- 3) Un tipo de epitelio especializado de superficie vellosa, con células mucosas y células caliciformes que tiñen con alcian blue y ausencia de células principales y parietales.
- En el cuadro siguiente los autores de Boston resumen sus hallazgos:

**Localización habitual de los Tipos Histológicos del Epitelio Columnar en Esófago Distal**

Clasificación	Pliegues viliformes	Foveolas	Células Caliciformes	Células Mucosas	Células Parietales	Células principales
Epitelio gástrico fúndico	-	+	-	+	+	+
Epitelio de la UEG (junctional/cardial)	-	+	-	+	-	-
Epitelio especializado de tipo columnar	+	-	+	+	-	-

Paull A. et al. N Engl J Med 1976.

Según Chandrasona PT (98) la longitud de la mucosa cardial es menor de 0.5cm en la mayoría de las personas normales y se incrementa con la edad y el reflujo ácido, la mucosa cardial y oxinto-cardial en la UEC son mucosas anormales debido al reflujo que daña el epitelio escamoso del esófago y el EEI, este esófago dañado es reconocido histológicamente por la presencia de mucosa cardial y mucosa oxinto-cardial en el epitelio escamoso esofágico y de hecho han reemplazado el epitelio escamoso del esófago distal ya que la mucosa gástrica oxintica no es dañada por el reflujo. Chandrasona infiere que el límite proximal de los pliegues gástricos definido histológicamente como mucosa oxintica pura permanece inalterado y representa un permanente marcador para la UEG original; de esta manera propone una definición histológica de esta región: la UEG es el límite proximal de mucosa oxintica pura, toda mucosa oxintica proximal en esófago es metaplásica.

1.5 Definición del cardias.

El estómago tiene tres tipos de mucosa (104,105). La mucosa más proximal es mucosa cardial y cubre un corto trecho del estómago localizado inmediatamente por debajo del punto por donde el esófago se abre dentro del estómago.

El fondo y el cuerpo del estómago están cubiertos por ácidos y enzimas producidos por la mucosa, y el estómago distal, el antro y el píloro esta cubierto por mucosa que produce moco y contiene células G que producen gastrina, conceptos que persisten a la fecha

En algunos individuos normales la mucosa cardial cubre los 2 centímetros distales del esófago tubular ya que la UEC normal entre esófago escamoso y mucosa cardial descansa proximal a la unión gastroesofágica anatómica. Este concepto ha sido incorporado dentro de algunos textos (104,106). La mucosa de Barrett se parece a la mucosa cardial por tener

estructuras glandulares: células goblet similar al epitelio superficial del estomago y glándulas productoras de moco. Además como se ha probado en varios estudios que un quinto de los adultos a quienes se practica endoscopia alta tienen células goblet dentro de su mucosa cardial, de tal manera que una mucosa cardial conteniendo células goblet es muy parecida a la mucosa de Barrett, sin embargo hay poca información publicada sobre si ellos son arquitecturalmente idénticos. En estos casos la causa del desarrollo de la células goblet cardiales no es conocido con certeza. El reflujo y el Hp han sido implicados en diferentes estudios pero existen aún desacuerdos como para llevar a cabo conclusiones acerca de la causa. El descubrimiento de células goblet en la mucosa cardial generó 2 preguntas: es el cardias con células goblet el mismo que EB segmento corto? y cualquiera sea la longitud del segmento tienen el mismo riesgo de cáncer como la mucosa de Barrett?

Chandrasoma y col, como se mencionó en el párrafo anterior propuso que la mucosa cardial que consideramos como parte de la anatomía normal es actualmente anormal si es metaplásica (98,102) Además sugiere que la causa de esta metaplasia es el reflujo gastroesofágico y que esto no ocurre en el estómago proximal pero si en el esofago escamoso distal. Este investigador basa sus conclusiones sobre los siguientes datos: primero en adultos encontró que la longitud más larga del cardias o de la mucosa mixta oxintica-cardial en el área de la UEG es el más expuesto al ácido. Segundo: en su estudio (102) de 72 autopsias en el que estudió microscópicamente cada caso con cortes a través de la UEG, 74% no tuvieron mucosa cardial pero tuvieron mucosa oxintica pura colindante a la mucosa esofágica escamosa y este hecho al parecer no está relacionado con la edad pero la crítica es que los autores evaluaron muy pocos niños. Los estudios de Chandrasoma fueron observados por otros estudiosos del tema, ellos concentraron su atención en la UEG en jóvenes. En un estudio (100) de 30 autopsias en pacientes menores de 18 años la mucosa cardial en segmentos menores de 2mm estuvo presente en todos los especímenes.

En Australia un estudio (107) en 170 pacientes con una edad media de 52 años, demostró asociación entre la edad y la presencia de mucosa cardial en la UEG en 63% de los pacientes y en 7% su presencia estuvo asociada con síntomas de reflujo y esofagitis erosiva.

## 1.6 Definición de esófago de Barrett

La necesidad de una definición universalmente aceptada de Esófago de Barrett (EB), ha traído confusión y dificultades al comparar diferentes estudios relacionados a esta condición, originados principalmente en la descripción original de EB en 1950 la misma que relacionó 2 condiciones, una un esófago corto congénito con epitelio columnar gástrico intratorácico y la otra la presencia de mucosa gástrica heterotópica en el esófago con ulceración (31).

Tres años más tarde Allison manifestó razones por las cuales el epitelio columnar está presente en el esófago distal como una condición adquirida, la cual pareció ser prevalente en pacientes con reflujo gastro-esofágico (RGE) (36,38,108,109) y posteriores estudios en modelos animales confirmaron el desarrollo de mucosa columnar como una respuesta al RGE (110,5)

El primer punto controvertido es establecer los criterios que definen el esófago de Barrett. El esófago de Barrett se ha definido clásicamente, como una condición en la cual una variable longitud de epitelio escamoso del esófago distal, es reemplazada por epitelio columnar (1-6). Existen varios factores que complican esta sencilla definición. La primera dificultad está en el conocimiento de donde termina el esófago y empieza el estómago. Desde el punto de vista anatómico, la unión gastroesofágica esta determinada por la reflexión peritoneal, el hiato diafragmático y el haz muscular de la pared del esófago (111), pero estas características no son aplicables a la práctica clínica. La situación del esfínter esofágico inferior definido por estudios manométricos, coincide con la unión gastroesofágica (1-6)

Así, de acuerdo con la definición de esófago de Barrett, el diagnóstico debe hacerse, cuando una biopsia tomada 2-3 cms. por encima del borde proximal de los pliegues gástricos muestra epitelio columnar, si estos 2-3 cms. están tapizados por el llamado epitelio intestinal especializado, debemos considerar esófago de Barrett (112,113-116). Es importante considerar este punto, porque prácticamente es este, el único tipo de epitelio sobre el que puede desarrollarse el cáncer. Precisamente por este motivo, el esófago de Barrett se define como la presencia de mucosa columnar con metaplasia intestinal en el esófago inferior, incluida la mucosa que tapiza el esfínter esofágico inferior. La importancia de este cambio en la definición, es que la metaplasia de Barrett, se ha convertido en un criterio histológico más que endoscópico, ya que sólo sería posible identificar la metaplasia intestinal, mediante el estudio histológico. Basados en esta nueva definición, se pueden distinguir dos tipos de esófago de Barrett, el clásico de 3 o más cms. (largo) y el llamado corto, incluso, ultracorto, que tendría menos de 3 cms.

Podemos resumir de la siguiente manera, esófago de Barrett clásico, debe ser definido como una zona de epitelio columnar de al menos 3 cms. de longitud, extendida oralmente a partir de la unión gastroesofágica. La presencia de epitelio columnar especializado en el esófago, incluso dentro de estos 3 cms. distales, es también indicativo de esófago de Barrett. Este esófago de Barrett corto, aunque no predisponga tanto al cáncer como el largo (8-10) es unas diez veces más frecuente, por lo que puede explicar el aumento en la incidencia del adenocarcinoma de esófago detectado en los últimos años. Faltan estudios para ver si estaría justificado tomar biopsias sistemáticas a todos los pacientes sometidos a endoscopia por cualquier motivo, para determinar si existe o no metaplasia intestinal.

Estos conceptos establecieron que desde el punto de vista histológico la mucosa columnar del esófago abarca un espectro de diferentes tipos celulares, que comprende:

Un epitelio fúndico de la unión EG semejante al epitelio gástrico pero que no segrega jugos digestivos a pesar de poseer la habilidad para resistir la digestión ácido péptica y un distinto tipo de metaplasia intestinal caracterizado por la presencia de células goblet (37,117 )

La metaplasia intestinal a su vez esta dividida en 4 sub tipos, 3 de los cuales son de relevancia con EB,

1.-Tipo I: Metaplasia intestinal completa: epitelio con borde en cepillo con células goblet naturales, células de paneth vistas en la base de las criptas.

2.-Tipo II y III definidas como Metaplasia intestinal incompleta porque las células columnares carecen de capacidad absorbtiva intestinal con características ultra estructurales de verdadera célula intestinal. (118)

Cualquiera de estos 3 tipos de epitelio metaplásico puede convertirse en displasia y tener potencial maligno.

Siendo la apariencia endoscópica indistinguible entre los diferentes tipos histológicos de epitelio columnar, todos fueron catalogados como esófago de Barrett y fueron incluidos en el programa de vigilancia que mostró una incidencia mucho menor de adenocarcinoma respecto a las más recientes series, los cuales han documentado el riesgo de adenocarcinoma en pacientes con metaplasia intestinal. El problema de la definición se acrecentó con el diagnóstico de segmentos cortos de epitelio columnar esofágico con metaplasia intestinal menores de 3cm de longitud que pueden estar asociados con el desarrollo de adenocarcinoma en la columnarización de tipo lengüetas y de tipo circunferenciales (22,52). Estudios posteriores han mostrado que tanto corto y usualmente segmentos circunferenciales de epitelio columnar esofágico con metaplasia intestinal son visibles en 42% de adenocarcinoma del cardias cuando el exámen histológico es realizado (119,120)

Posteriores estudios fisiopatológicos han mostrado que pacientes con segmentos cortos de columnarización tienen ERGE y distingue a los pacientes con esofagitis erosiva y a los pacientes con esófago columnar de Barrett tradicional (121)

El problema de la definición se mantuvo debido a numerosos reportes de la presencia de metaplasia intestinal microscópica alrededor de la unión esófago gástrica en más de 36% de pacientes con endoscopia por diferentes síntomas gastro-intestinales, algunos autores han denominado a este hallazgo como segmento corto de Barrett o segmento ultracorto de Barrett (122-124). En la serie de Spechler (122) que estudió metaplasia intestinal en pacientes con EB "tradicional" y aquellos con MI microscópica en el cardias de acuerdo a las evidencias sugieren que la MI del cardias no está asociada a RGE pero sí está asociada con el incremento de edad y la infección por Hp, por lo tanto la histogénesis es diferente y su riesgo de malignidad es muy baja (125). Es por esta razón que existe confusión en usar el término segmento corto de Barrett endoscópicamente visible (metaplasia intestinal confluyente o circunferencial) y la metaplasia intestinal microscópica alrededor del cardias. Para hacer el diagnóstico de esófago de Barrett, ambos componentes endoscópico e histológico son necesarios (126). El endoscopista necesita confirmar que hay epitelio columnar visible encima de la unión esófago gástrica y las biopsias deben ser tomadas de esta zona y el patólogo debe confirmar la presencia de metaplasia intestinal. Es necesario que el endoscopista tenga cuidado en identificar: segmentos cortos de columnarización axial, y la unión esófago-gástrica en presencia de una HH. Así mismo es muy importante la identificación precisa y la medida del lugar de la biopsia en relación a la unión esófago gástrica lo cual es con frecuencia difícil con los movimientos peristálticos durante el procedimiento endoscópico.

La definición de esófago de Barrett propuesta por el American College of Gastroenterology (AGA) (127) es: el EB es un cambio en el epitelio esofágico de cualquier longitud que puede ser reconocido endoscópicamente y es confirmada la presencia de metaplasia intestinal por biopsia. Esta definición en la práctica clínica requiere la realización de biopsia teniendo en cuenta que la mayoría de pacientes con esófago de Barrett no presentan cuadro clínico (57,62)

## 1.7 PREVALENCIA

La prevalencia de EB largo en pacientes a quienes se le realizaron endoscopia digestiva alta (EDA) es aproximadamente 0.45-2.2% (57), y 1%. (122, 128,129) y se incrementa con el aumento de la severidad del reflujo (130), y Mahue-Giangreco y Bernstein (131). señalan una prevalencia del esófago de Barrett de 0,8% a 3,9% en los pacientes que son sometidos al mismo procedimiento; en los pacientes con ERGE, la prevalencia es de 3% a 30%.

Puesto que muchos pacientes se mantienen asintomáticos, o presentan síntomas, como pirosis, por los cuales no siempre se consulta, es muy probable que muchos casos de esófago de Barrett permanezcan desconocidos. Los hallazgos de una mayor prevalencia del Barrett en autopsias (7 en 733) en comparación con los hallazgos en estudios de población confirman la anterior aseveración (57). La prevalencia podría ser estimada en otra forma, como lo señalan Cameron y asociados (57): si de 10 personas una sufre pirosis frecuente y una de cada ocho de las que sufre pirosis tiene Barrett, sería probable que una de cada 80 personas tenga Barrett.

Actualmente se estima que la frecuencia de EB en la población general ha variado grandemente de 0.9 a 4.5% dependiendo en parte del tipo de población estudiada y la definición usada por ejemplo, en una serie de 1,181 pacientes sometidos a endoscopia en el Walter Reed Medical Center, Hirota y col (51) encontraron una prevalencia de metaplasia

intestinal de 13.2%; entre estos pacientes, 1,6 % eran Barrett tradicional de segmento largo, 6% eran de segmento corto y 4,3% eran casos de metaplasia intestinal del cardias (51). Los siguientes estudios ilustran los hallazgos:

1.-Un estudio en Suecia encontró EB en 1.6% de la población general (132) aplicando esta prevalencia se estima que en EU sería alrededor de 3.3 millones de personas con EB (133). Una observación adicional de este reporte fue que solo el 44% de pacientes refirieron haber sufrido ardor retroesternal y/o regurgitaciones durante los pasados 3 meses, lo que sugiere que los programas de screening en base a síntomas de reflujo pueden ser inadecuados para identificar pacientes con EB.

2.-Estimaciones de prevalencia de 2 estudios en autopsias reveló lo siguiente: se hallaron 376 casos de EB por 100,000 habitantes (0.4%) (128) y 2 de 223 autopsias (0.9%) (134) No está claro que el chequeo de pacientes con síntomas de GERD con seguridad identifique individuos de alto riesgo para adenocarcinoma de esófago. Como se mencionó EB largo puede ser encontrado en 3 a 5 % de pacientes a quienes se les hizo endoscopia por síntomas crónicos de GERD, considerando que 10 a 15% tienen EB corto (1)

La prevalencia tomando en cuenta la edad, sexo y raza merece especial mención; EB es usualmente descubierto durante una endoscopia digestiva alta (EDA) en adultos de mediana o edad avanzada, siendo la edad promedio al momento del diagnóstico de 55 años. (135,136). Respecto al sexo y raza un estudio en blancos americanos y africanos-americanos mostró una relación de hombre mujer de 10:1, (137). Otro estudio reporta la relación entre hombres y mujeres de 2.1 (138).

EB es infrecuente en negros y en asiáticos. La prevalencia en hispanos es similar a la de los caucásicos (139). El EB puede afectar a niños pero raramente ocurre antes de la edad de 5 años (140). Esto soporta el concepto de que el EB es una condición adquirida y no congénita.

## 1.8 CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE ESOFAGO DE BARRETT

### 1.8.1 Diagnóstico endoscópico

La endoscopia juega un papel importante en la identificación, diagnóstico y tratamiento de EB (1). La presencia de metaplasia intestinal en el estudio histológico confirma el diagnóstico. La cromoendoscopia con alta resolución o simple magnificación incrementa rangos de diagnóstico, esto unido a la realización de biopsias bajo protocolo facilitará una temprana detección de EB (141)

La presencia de algunos factores como la existencia de una hernia hiatal, un esfínter esofágico inferior abierto o una esofagitis concomitante, pueden dificultar el diagnóstico sin embargo en la práctica la endoscopia es el mejor método para identificar el EB clásico (5,6,62).

La sensibilidad de la endoscopia para detectar EB está relacionada a la longitud de la mucosa comprometida, siendo más probable detectar segmentos largos que cortos. La probabilidad de detectar endoscópicamente metaplasia intestinal cardial o EB corto es estimada de 18 a 33% (129,123).

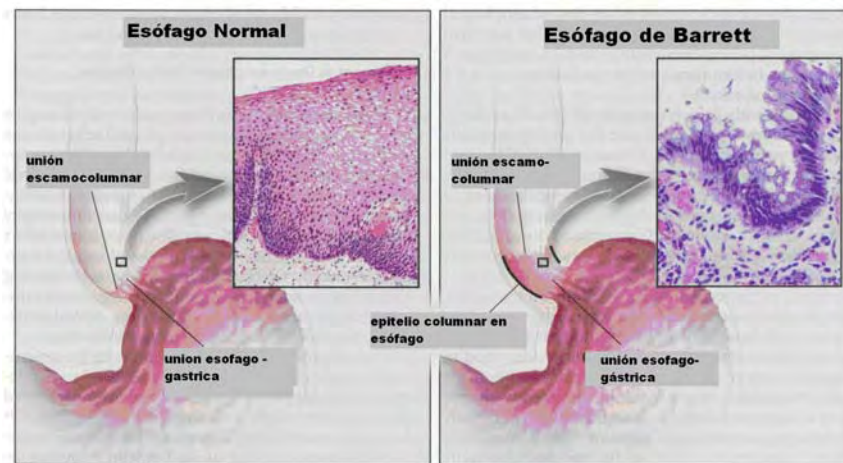
La posibilidad de detectar EB mediante la EDA y la biopsia es aproximadamente 80%. El ejemplo que ilustra lo mencionado es un estudio que incluyó 116 pacientes en un Estudio Cooperativo de Administración de veteranos donde se realizó en cada paciente 2 endoscopias en 6 meses (142) EB fue confirmado por biopsia solamente en una de las 2 endoscopias en 20% de pacientes.

El RGE asociado con segmento largo frecuentemente esta complicado con ulceras esofágicas, estenosis y hemorragia (135). Algunos estudios han sugerido que pacientes con una estenosis péptica tienen mayor prevalencia de EB que aquellos sin estenosis, lo cual confirma la relación que existe con RGE más severa, sin embargo esto ha sido contradecido por un estudio de pacientes referidos para EDA por RGE en quienes la prevalencia de metaplasia intestinal fue la misma en pacientes con y sin estenosis (143).

Dos criterios deben cumplirse para diagnosticar EB:

- 1.-El examen endoscópico debe documentar la presencia de epitelio columnar en esófago distal. La UEG aparece distal a la unión escamocolumnar, o sea, que hay mucosa interpuesta entre las dos interfaces (UEG y UEC), o se ven lengüetas de mucosa de apariencia gástrica ascendiendo al esófago por encima de la UEG (118).
- 2.-Examen histológico de la biopsia del epitelio columnar debe revelar metaplasia intestinal.

### MARCADORES ENDOSCÓPICOS EN EL DIAGNOSTICO DE EB

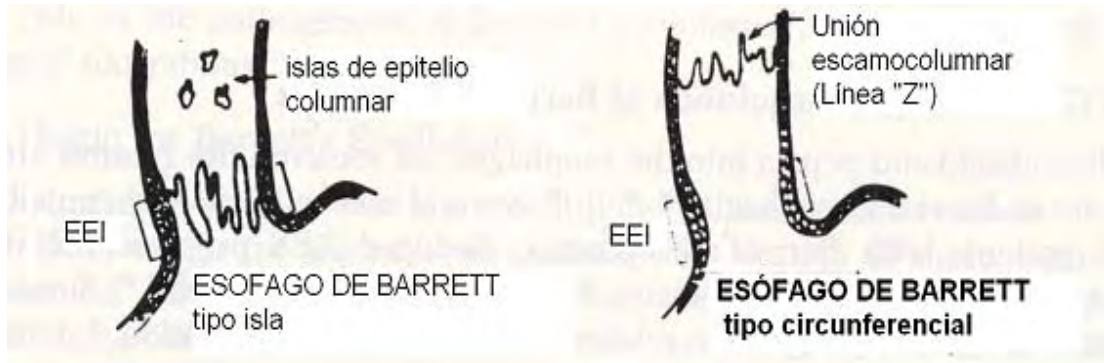


S J Spechler, N Engl J Med, Vol. 346, No. 11 – 2002

A.-Aspecto endoscópico de la unión escamoso-columnar desplazada.

En la presencia de un esófago de Barrett clásico, la unión escamo-columnar se encuentra desplazada en forma proximal y puede adoptar formas muy variadas, pero perfectamente diferenciables del esófago debido a la coloración blanquecina o rosa pálido de la mucosa escamosa y al rojizo del epitelio columnar. Por el aspecto endoscópico de la unión entre ambas mucosas, se han descrito dos tipos distintos de esófago de Barrett: el circunferencial y el tipo islotes. En el primero, más propio de personas jóvenes, existe una línea de demarcación escamoso-columnar relativamente recta, aunque con más frecuencia es bastante irregular, con extensión en lengüetas, llamas o dedos, pero la característica fundamental es que por debajo de esta unión, el esófago se halla totalmente tapizado por epitelio columnar. El llamado tipo islotes es más frecuente en los adultos, además de un límite muy irregular, se observa la persistencia de islotes de epitelio escamoso residual por debajo del mismo (6, 144,145). Si hay dudas sobre la situación de la unión escamoso-columnar, puede ayudar a su localización la instilación de varios mililitros de solución de Lugol a través de una sonda introducida por el canal de biopsia del endoscopio, el lugol tiñe el epitelio escamoso de marrón oscuro, pero no colorea la mucosa columnar.

## ASPECTO ENDOSCÓPICO DE TIPOS DE ESOFAGO DE BARRETT



Herlihy KJ., et al. Gastroenterology. 1984

## VISION ENDOSCÓPICA DE EB



EB TIPO ISLA



EB TIPO CIRCUNFERENCIAL

B.-Aspecto del segmento esofágico tapizado por mucosa columnar.

El aspecto de la mucosa metaplásica que tapiza el segmento esofágico es, en la mayor parte de los casos, uniformemente lisa, brillante y de un color homogéneo. En ocasiones puede encontrarse congestiva, eritematosa, friable y sangra al mínimo roce. Algunas veces, su aspecto se parece al de una gastritis atrófica e incluso, puede distinguirse una llamativa acentuación del patrón vascular submucoso, especialmente a nivel del esófago distal. No es infrecuente encontrar erosiones lineales incluso pseudomembranas necróticas. La presencia de ulceraciones simples o múltiples dentro del segmento columnar no son raras. Por último, el aumento del espesor de los pliegues y el aspecto granular o polipoide que puede tener la mucosa, plantea el diagnóstico diferencial con el adenocarcinoma, circunstancia que sólo puede aclararse con la biopsia.

Así pues, tanto para asegurar la existencia de un esófago de Barrett, como para el diagnóstico de sus posibles complicaciones, es absolutamente necesaria la toma de biopsias adecuadas, que deben hacerse bajo control endoscópico teniendo en cuenta la presencia de áreas de mucosa escamosa que pueden coexistir dentro del epitelio columnar y nos lleve a un diagnóstico falso negativo ( 146 ).

### **1.8.2 Diagnóstico histológico de EB**

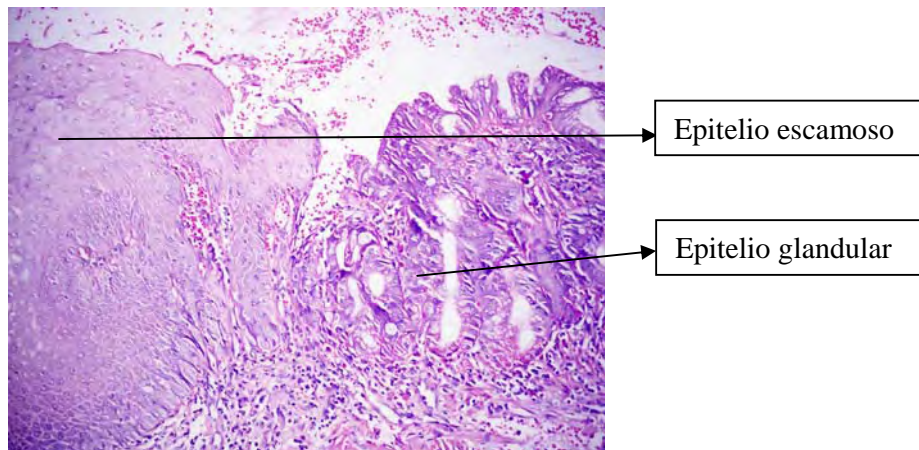
El epitelio columnar del esófago de Barrett tiene una naturaleza heterogénea. Se trata de un mosaico de células glandulares con cambios arquitecturales, que muestran grados variables de maduración hacia el epitelio intestinal o gástrico (40,147). Lo cual ha provocado una considerable confusión, debido a que la mayoría de los estudios se han hecho sobre material de biopsia, que sólo proporciona una visión parcial de la lesión (12,37,148,149). No obstante, otros trabajos (37,149,150), realizados sobre piezas de esofagectomías, han aclarado el problema.

Entre este mosaico de células, glándulas y tipos arquitecturales que forman el esófago de Barrett, pueden además coexistir cambios inflamatorios y atróficos (151,152) en la actualidad pueden distinguirse tres tipos de epitelio columnar, diferenciables morfológicamente y de distinto significado respecto a su evolución hacia la malignidad (12,153-156). Para un mejor diagnóstico, se han empleado colorantes para su diferenciación (157). Streets et al (158) relatan cómo, hasta hace relativamente poco tiempo se pensó que la "mucosa cardial", de glándulas mucosas, era un hallazgo normal en la región anatómica denominada cardias. Previamente Hayward J en 1961 (36) en su trabajo describió un segmento de 1-2 cm del esófago distal normal recubierto de epitelio columnar; hoy muchos entre ellos Chandrasoma (102) consideran, no sin controversia, que el epitelio columnar o sea, la "mucosa cardial", es un fenómeno adquirido, producido por RGE (98), como hemos mencionado anteriormente al hablar acerca de la UEG y la zona cardial.

Con anterioridad a 1976 se denominó esófago de Barrett a cualquier segmento de mucosa columnar visible a la endoscopia, sin tener en cuenta el tipo histológico. Actualmente se denomina esófago de Barrett aquel que presenta las células caliciformes que caracterizan la metaplasia intestinal (goblet); la ausencia de células caliciformes descarta el Barrett (158,159) En base al trabajo de Paull y colaboradores, del Peter Bent Brigham Hospital de Boston, en su artículo clásico publicado en 1976 en el New England Journal of Medicine, (37). y del trabajo de Antonioli y Wang (160) Pera y Pera en 2002 (161) de Barcelona, España, resumen histológicamente los tres tipos de epitelio que recubren un esófago de Barrett de la siguiente manera:

- Epitelio gástrico-fúndico, el cual semeja el epitelio atrófico del fundus; contiene células mucosas en la superficie y células principales y parietales en las partes más profundas de las glándulas.
- Epitelio de unión (junctional, transicional), que es histológicamente similar al del cardias normal. Las foveolas están recubiertas por epitelio columnar mucosecretor solamente.
- Epitelio especializado, es el fenotipo histológico más común, virtualmente patognomónico del esófago de Barrett. Es idéntico a la mucosa intestinal y su superficie vellosa se encuentra cubierta por células columnares y caliciformes (goblet cells) secretoras de moco, y sustancias enteroendocrinas. Comúnmente se le conoce como metaplasia intestinal incompleta y es propenso a la transformación maligna. Hoy se considera la presencia de las células caliciformes (goblet cells) por lo menos en una de las biopsias del esófago distal como un requerimiento para el diagnóstico de esófago de Barrett (162) Estas células se colorean azul con hematoxilina-eosina-alcian blue.

## Histología EB



Este último tipo histológico, que parece ser el único que puede malignizarse, fisiopatológicamente está asociado a una alta tasa de movimientos celulares, como se ha demostrado con tinciones con timidina (163) y a una alta proporción de células proliferativas (164) La inmunolocalización del antígeno de proliferación nuclear celular, una proteína auxiliar del DNA polimerasa, revela la existencia de una alta proporción de células en ciclo y una expansión del compartimento de proliferación (39). La proliferación acelerada aumenta la posibilidad de exposición a factores mutágenos, los cuales pueden causar la inestabilidad genómica que precede al desarrollo de malignidad (165). Por otra parte, la distribución y proporciones relativas de los diferentes tipos de mucinas segregadas, varían considerablemente de unas biopsias a otras, aún dentro del mismo paciente. Así, según los casos, se ha observado por parte de las células caliciformes, la secreción de mucinas neutras, sialomucinas o sulfomucinas (166, 167,169) éstas últimas en probable relación con el adenocarcinoma. En varios estudios se ha reconocido la distribución zonal de los distintos tipos tisulares, con epitelio fúndico y de tipo cardial localizados en la parte más distal y epitelio intestinal especializado en la parte más proximal del segmento metaplásico (37,170,171) lo cual tiene importancia para saber que sitio es el más adecuado para la toma de biopsias, si bien pueden haber excepciones a esta localización (172). Por último, al estudiar este epitelio columnar metaplásico y cualquiera de los tres tipos descritos, se encuentra con frecuencia glándulas esofágicas submucosas residuales, que confirman que esta parte del tubo digestivo tapizada por epitelio columnar es realmente esófago.

### 1.9 TIPOS DE EB DE ACUERDO A LA LONGITUD DE MUCOSA COLUMNAR.-

#### 1.9.1 EB corto y EB largo

A.- Se llama EB segmento largo cuando la distancia entre la UEG y la UEC es mayor o igual a 3 cm.

B.-EB segmento corto cuando la distancia es menor de 3 cm. (38,173)

Si la UEC y la UEG coinciden y la Bx de la línea Z muestra metaplasia intestinal la condición es llamada metaplasia de la UEG. (174) A pesar que estos criterios diagnósticos están aceptados puede haber variabilidad entre inter-observadores en definir la longitud del EB el cual puede variar por ejemplo por la presencia de hernia hiatal (HH) (175). Así mismo puede la metaplasia intestinal no ser aparente en la endoscopia. En un estudio el valor predictivo positivo de la EDA para la presencia de metaplasia intestinal fue correcto

solamente en 34%, principalmente en pacientes con EB largo (176). En algunos países como Japón, la unión gastroesofágica es definida como la parte distal o final de las venas del esófago distal, más bien que el inicio de los pliegues longitudinales gástricos. Sin embargo un estudio encontró que usando el criterio venoso hubo menor confiabilidad del inter-observador (coeficiente kappa de solo 0,14) comparándolo con el marcador de los pliegues gástricos. (Coeficiente kappa de 0.35) (177) (178), la baja confiabilidad del interobservador de ambas marcas subraya la dificultad que implica obtener un método óptimo para fijar correctamente la longitud del esófago de Barrett.

Sharma y col (177) han propuesto un sistema endoscópico de graduación (The Prague C & M Criteria) para valorar la presencia y la extensión de Esófago de Barrett. Los criterios están basados sobre la valoración de la extensión circunferencial (valor C) y la extensión máxima (valor M) por encima de UGE.

Un estudio de validación encontró que los criterios anteriormente mencionados poseían un buen grado de confiabilidad del inter-observador para el esófago de Barrett mayor o igual a 1cm de largo.

### **1.9.2 Diagnostico diferencial entre EB corto y largo.-**

La prevalencia de EB segmento corto es sustancialmente mas grande que el EB segmento largo. Ambas condiciones son diagnosticadas en pacientes entre las edades de 55 y 65 años y son predominantemente vistos en hombres caucásicos.

Estas observaciones fueron ilustradas en un estudio que incluyó 889 pacientes sometidos a endoscopia alta quienes tuvieron biopsias bajo protocolo obtenidas de la UEG (189). La prevalencia total de MI especializada fue 13.2 % con la siguiente distribución: segmento largo: 1.6%; segmento corto: 6.4%; metaplasia intestinal de la UEG: 5.6 %. Pacientes con EB corto y largo fueron predominantemente hombres y blancos. Pacientes con EB corto tuvieron una historia mas corta de ardor retroesternal y muchos no tuvieron síntomas de ERGE. En contraste aquellos con MI de la UEG tuvieron una similar distribución respecto a la edad y estuvieron mas infectados por *Helicobacter pílora* (Hp) (51,184)

El grado y los mecanismos de exposición ácida en pacientes con EB corto y largo sugieren que pacientes quienes desarrollan EB segmento largo estuvieron mas expuestos a severo reflujo (180)

Pacientes con EB largo tienden a tener reflujo en posición de pie y recostado en contraste a aquellos con EB corto quienes tienen predominantemente reflujo en la posición de pie.

La exposición acida del esófago proximal es mas común en pacientes con EB largo.

Comparando pacientes con EB largo con aquellos con EB corto éstos últimos tienden a tener más alta la P del EEI así como incremento de la amplitud de la perístalsis del esófago distal.



EB CORTO



EB LARGO

A pesar de que la incidencia anual de adenocarcinoma en EB largo ha sido reportado tan alto como 1.5% (181), un análisis en el 2000 sugirió que este riesgo está sobreestimado debido a las desviaciones en que incurrió la publicación y la actual incidencia es probablemente más cerca al 0.5 % por año (182). El EB corto es más prevalente que el segmento largo de EB pero la incidencia precisa es más difícil de definir ya que algunos reportes publicados no lo distinguen de la metaplasia intestinal del cardias gástrico.

Apesar que la displasia y el adenocarcinoma han sido reportados en segmento corto de EB (52), la magnitud de este riesgo es desconocido. Reportes han intentado cuantificarlo y han concluido que el potencial maligno del EB corto fue mucho más bajo que el EB largo (51,183)

### **1.9.3 Diagnóstico diferencial entre metaplasia intestinal del cardias, EB corto y metaplasia gástrica del cardias**

A pesar de que hay un acuerdo de que ambos segmentos de EB están asociados con GERD y adenocarcinoma, la causa y la historia natural de la metaplasia intestinal cardial gástrico continúan controversiales. La metaplasia gástrica cardial ha sido asociado a ambos: ERGE y gastritis con Hp (51,184)

Las características que diferencian la MI cardial de la MI de EB corto o largo son que en el primer caso la metaplasia intestinal es esencialmente del tipo completo (Tipo I); mientras que el tipo de metaplasia incompleta (Tipo II y III) son observadas en EB corto o largo (118). Esta distinción sugiere que la metaplasia intestinal cardial es atribuida a la gastritis con Hp más que a GERD. Sin embargo hay también evidencias de que la metaplasia intestinal y la inflamación del cardias gástrico pueden ocurrir sin infección con Hp; en tales casos, éstas están asociadas a reflujo crónico (185)

Afortunadamente la incidencia de displasia es baja en metaplasia intestinal cardial estimada en 1.4 por año (186)

### **1.9.4 Metaplasia intestinal (MI) en la unión esófago-gástrica (UEG) y en el cardias gástrico**

La educación tradicional sostiene que la línea Z normal es la unión entre el epitelio esofágico escamoso y el epitelio del cardias gástrico; y esta cubierto por epitelio de tipo columnar caracterizado por glándulas mucosas tortuosas, tubulares y carentes de células parietales secretoras de ácido (174,175). Antes se creía que el epitelio del cardias se extendía por encima de 2 cm del esófago distal y podía extenderse varios cm por debajo de la UEG (el cardias gástrico) (36), sin embargo datos más recientes indican que este conocimiento tradicional es incorrecto, que el epitelio cardial usualmente se extiende solamente 1 o 2 cm por debajo de la línea Z. Posteriormente investigadores autorizados ahora mencionan que la línea Z normal es la unión entre el epitelio escamoso esofágico y el epitelio gástrico fúndico y que el epitelio cardial es una anormal metaplasia mucosa adquirida como consecuencia de una inflamación crónica en el esófago distal causado por el reflujo GE (186,187)

Un estudio de 40 pacientes con esofagectomía subtotal y esofagostomía una operación frecuentemente complicada por una severa esofagitis por reflujo en el esófago remanente, soporta la moción que el epitelio cardial en el esófago es un epitelio metaplásico (188), endoscopias realizadas durante un promedio de 36 meses postoperatorio mostró que 19 de los 40 pacientes habían desarrollado metaplasia columnar en el esófago remanente (10 epitelio cardial, 9 metaplasia intestinal), 7 pacientes tuvieron una serie de endoscopias que

mostraron progresión del epitelio cardial en la endoscopia inicial post operatoria a metaplasia intestinal especializada en sub secuentes estudios. El tiempo medio del desarrollo de epitelio cardial fue 14 meses, se vió que la metaplasia intestinal especializada fue encontrada en un promedio de 27 meses post operatorio. Estos hallazgos sugieren que este epitelio cardial no es solamente metaplásico, sino también precursor de la metaplasia intestinal en el esófago (188)

Sabemos que la metaplasia intestinal puede desarrollarse en el estómago como consecuencia de la infección por Hp y gastritis crónica. Histológicamente la metaplasia intestinal en el esófago puede ser indistinguible de la MI del estómago. Desde que la UEG no puede ser identificada con gran precisión, es difícil determinar entre segmentos cortos de metaplasia intestinal encontrados en la región de la UEG y el epitelio que está cubriendo la mucosa esofágica (EB Corto) o es el estómago proximal (MI del cardias gástrico). Como se discutió anteriormente el termino “MI de la UEG” es usado para describir la condición en el cual MI es encontrado en la línea Z que coincide con la UEG.

La presencia de MI en la UEG constituye una condición independiente y representa un segmento corto de Barrett o MI del cardias gástrico. Estas condiciones no pueden ser distinguidas confiablemente porque las características morfológicas e histoquímicas de la MI del esófago y estómago son similares y porque el conjunto de marcadores usados para identificar la UEG no tiene la precisión necesaria para localizar una mucosa cuya extensión puede ser medida solamente en milímetros.

En la serie de Spechler (122) fueron estudiados solamente pacientes con esófago de Barrett tradicional y aquellos con metaplasia intestinal microscópica en el cardias, las evidencias sugieren que la metaplasia intestinal del cardias no esta asociada con RGE sino principalmente con edad avanzada y la infección por *Helicobacter pylori* y tiene diferente histogenesis que la metaplasia intestinal confluyente y circunferencial en el esófago y su riesgo de cambios malignos parece ser extremadamente bajo (125) Evidencias circunstanciales sugieren que el riesgo de malignidad es sustancialmente mas alta para la MI en el esófago que para la MI del estómago. Como un ejemplo, un estudio encontró que en ambos la prevalencia y la incidencia de displasia (el precursor de malignidad), fueron significativamente mas altos en pacientes con EB corto que en la MI del cardias gástrico (179)

Sociedades médicas recomiendan endoscopias rutinariamente para vigilancia de cáncer en pacientes con EB pero no para pacientes con MI en cardias gástrico. La distinción entre estas 2 condiciones tiene implicancias clínicas importantes. Un número de marcadores han sido propuestos para diferenciar la MI del cardias y EB corto así como el patrón de coloración de citoqueratinas y la presencia de sulfomucinas tipo colónico.

Sin embargo la utilidad de biomarcadores para distinguir EB corto de la MI del cardias gástrico no ha sido aún establecido y por ahora las decisiones clínicas en EB aún se basan sobre la presencia de estos biomarcadores. Un manejo conservador (sin uso de marcadores) en pacientes con MI en la UEG es asumir que la condición representa un EB corto.

## **1.10 ETIOPATOGENIA DE EB**

A pesar de que son muchos los datos que sugieren que el epitelio de Barrett se debe al reflujo hacia el esófago de jugo gástrico ácido o de contenido intestinal rico en bilis, aún persiste la discusión sobre si su origen es congénito o adquirido.

Los defensores de la teoría de origen congénito se apoyan en el hecho de que, durante el desarrollo embrionario, el esófago se halla tapizado por epitelio columnar, que a partir del quinto mes del desarrollo, va siendo gradualmente reemplazado por epitelio escamoso,

proceso que se completa antes del nacimiento (11,189). Una alteración en este proceso de desarrollo podría ser causa del esófago de Barrett. Este origen congénito es apoyado por el hecho de que, en la mayoría de los modelos de esofagitis inducido experimentalmente, el esófago cura con regeneración del epitelio escamoso y no columnar, lo que puede explicar, por otra parte, porqué el esófago de Barrett se desarrolla únicamente en una minoría de los pacientes con esofagitis crónica por reflujo (189). Por último, la presencia de células enterocromafines derivadas de la cresta neural y la distribución del EB en dos picos de edad, uno hasta los quince años y otro a partir de los cincuenta, sugieren una teoría congénita en su patogenia, al menos en los pacientes jóvenes. Hay razones en contra de esta teoría del origen congénito en los estudios de autopsia de niños nacidos muertos, se observó que ocasionales nidos de epitelio columnar en el esófago, que generalmente se encuentran en la parte proximal, pero no en la distal. Por otra parte, el que el epitelio del esófago embrionario no contiene células caliciformes de tipo intestinal como el epitelio de Barrett y las mucosustancias sulfatadas, iguales a las que existen en la metaplasia gástrica, apoyan un origen adquirido y no congénito de este epitelio (11,190,191).

La teoría del origen adquirido es la más aceptada para explicar la patogenia del esófago de Barrett. Son muchos los datos aportados por la literatura que apoyan que se debe al reflujo hacia el esófago del jugo gástrico ácido o de contenido intestinal rico en bilis (12,110,192-199). Este reflujo produce daño epitelial, generalmente erosiones o ulceraciones, cuya posterior curación, a partir de las células basales pluripotenciales, da lugar a los diferentes tipos de epitelio columnar que se observan en dicha alteración (200).

Existen ejemplos experimentales y clínicos en favor de la teoría de origen adquirido entre los primeros destaca el trabajo de Bremer y col (110), realizado en 35 perros repartidos en tres grupos a los que se extirpó la porción baja del esófago, generalmente se produjo una re-epitelización por epitelio escamoso normal, en el grupo en los que, además de la extirpación, se les creó una hernia hiatal y se les administró histamina para estimular la secreción gástrica, la re-epitelización fué casi siempre por epitelio de Barrett y, por último, en los que sufrieron la extirpación de la mucosa y se les creó una hernia hiatal, sin administrarles histamina, aproximadamente en la mitad de los casos se regeneró con epitelio escamoso normal y la otra mitad con epitelio columnar. Entre los trabajos clínicos que sugieren la teoría del origen adquirido destacan los de Hasall y col. (201), Goldman y Beckman (202), Mossberg (189), los cuales, siguiendo durante años a pacientes con esofagitis por reflujo, comprueban que con el tiempo el epitelio de Barrett aparece y asciende por el esófago. Por último, Hamilton y Yardley (203) presentan los hallazgos anatomopatológicos y clínicos de diecisiete pacientes que habían sufrido esofagogastrectomía parcial y posterior reconstrucción mediante anastomosis esofagogástrica, en los cuales la vertiente esofágica estaba al principio tapizada por mucosa escamosa. En tres de ellos, en los que se detectó reflujo gastroesofágico importante, se comprobó el desarrollo del epitelio de Barrett entre 76 y 119 meses después de la intervención. Así pues, la frecuente asociación con hernia hiatal o esfínteres hipotónicos que permiten el reflujo gastroesofágico, como, por ejemplo, en la esclerodermia (204) y los estudios experimentales y clínicos que acabamos de citar, apoyan la hipótesis del origen adquirido en la patogenia del esófago de Barrett, defendida por la mayoría de los autores. La existencia de islotes de epitelio escamoso dentro de la zona de epitelio columnar, se interpreta como restos de aquel epitelio más resistentes a la acción erosiva de las secreciones digestivas, son también más fácilmente explicables por la teoría de origen adquirido

Otro problema distinto es porqué el epitelio columnar propio del esófago de Barrett, se desarrolla en algunos pacientes con reflujo gastroesofágico y no en otros. Probablemente existe cierta predisposición genética para que esto ocurra (205,206), o bien no sólo el reflujo es el único factor etiológico (207) importante, sino que existen otros que pueden explicar

estas diferencias, como son la edad de comienzo de los síntomas o su duración, la existencia de complicaciones de la enfermedad por reflujo, etc. (208). No se ha comprobado que la existencia de cirugía previa sobre el estómago, cuando se ha hecho una resección antral, que condiciona el reflujo duodenogastroesofágico, sea un factor etiológico que favorezca la presencia de un esófago de Barrett (209,210).

Se han hecho estudios para ver si la infección por *Helicobacter pylori* puede jugar un papel etiológico en la presencia del esófago de Barrett. Los trabajos publicados indican, que si bien el *Helicobacter pylori* puede colonizar el epitelio metaplásico, es altamente improbable que sea un factor etiológico (211-213).

Estas consideraciones etiopatogénicas, nos interesan ya que si suprimimos el mecanismo etiopatogénico que produce la metaplasia columnar, es decir, el reflujo gastroesofágico, podemos, al menos teóricamente, hacer que disminuya la extensión o que cambie el epitelio escamoso a intestinal especializado luego a displasia, con lo que conseguiremos disminuir el riesgo de transformación maligna.

## **1.11 FISIOPATOGENIA**

### **Alteraciones fisiológicas y anatómicas.-**

El EB se desarrolla a través del proceso de metaplasia en el cual un tipo de células bien diferenciadas reemplaza a otras (214). Metaplasia ocurre cuando el tejido es expuesto crónicamente a un factor ofensivo como es el reflujo ácido (215) que injuria a células maduras mientras simultáneamente promueve la reparación celular a través de la diferenciación aberrante de proliferación de células inmaduras.

La metaplasia columnar de las células de EB son de alguna manera una forma favorable de adaptación al reflujo crónico al hacerse más resistentes al reflujo que produce injuria en las células escamosas nativas. El desarrollo del EB es consecuencia de un estado largo de RGE (216). Desafortunadamente la metaplasia columnar del esófago predispone al desarrollo de adenoca (217,218). El patrón de la secreción ácida es un determinante importante en la progresión a neoplasia desde la metaplasia de Barrett, un estudio en vivo demostró que la exposición pulsada de ácido incrementa la proliferación celular, pero la exposición continua al ácido disminuye la proliferación celular.

Otro reporte encontró que la longitud del EB se correlaciona con el porcentaje de reflujo en supino en el que el pH del esófago fue menor de 4 (219). Varios estudios han demostrado que pacientes con largo tiempo de síntomas severos de reflujo están en alto riesgo para desarrollar adenocarcinoma del esófago (220)

En el caso de pacientes con EB largo numerosas anomalías fisiológicas contribuyen a la severidad del RGE como son por ejemplo los mecanismos del aclaramiento y la disminución de la secreción de factores de crecimiento que predisponen al reflujo altamente cáustico del contenido gástrico (frecuentemente sin síntomas de alarma) dentro del esófago cuyas habilidades para protegerse por sí mismo están comprometidas, debido al severo RGE en especial en pacientes con EB largo, inicialmente se asumió que la metaplasia intestinal progresó en extensión en años debido al daño permanente del reflujo sobre el epitelio escamoso. (221)

La progresión del esófago de Barrett es presumiblemente lenta y se produce siempre que persista el reflujo ácido, empieza por defectos erosivos longitudinales, que gradualmente se ensanchan hasta envolver toda la circunferencia. Se ha observado, que la mucosa metaplásica se extiende cefálicamente en el esófago a una media de 0,5-1,7 cm. por año (112)

Mientras que los pacientes con EB corto con frecuencia no tienen o tienen pocos síntomas y signos de RGE, el desarrollo de MI en ellos se debe a la exposición de agentes nocivos

que se acumulan en la UEG después de las comidas existiendo una cantidad de ácido en la UEG que escapa del efecto búffer (222). Este ácido post prandial actúa sobre más o menos 2cm de mucosa, comenzando en el estómago más proximal y extendiéndose más de 1cm sobre la UEC (línea Z) dentro del esófago distal. En voluntarios sanos el esófago distal que es 5 cm sobre la UEC está expuesta al ácido más de 10% del día (223). Las consecuencias potenciales de la exposición persistente al ácido incluye injuria péptica, así mismo la exposición de altas concentraciones de óxido nítrico (NO) generados de una dieta con nitratos (NO<sub>3</sub>) contenido en vegetales verdes produce injuria en el esófago ya que la mayoría de los nitratos ingeridos son absorbidos por el intestino delgado y excretados por la orina sin transformaciones pero aproximadamente el 25 % se concentra en las glándulas salivales y son secretadas en la boca donde las bacterias que se encuentran sobre la lengua reducen el nitrato reciclado a nitrito (NO<sub>2</sub>). Cuando los nitritos deglutidos se ponen en contacto con el jugo gástrico ácido, el nitrito es convertido rápidamente a óxido nítrico (NO). Después de la ingestión de nitrato se ha demostrado niveles altos de NO en la UEG (224). El NO puede ser genotóxico y potencialmente carcinogénico. De esta manera la UEG esta repetidamente expuesta al ácido, a la pepsina, al NO, y otros agentes nocivos contenidos en el jugo gástrico que pueden conducir a una inflamación crónica y metaplasia. Estudios ambulatorios de pH han demostrado que pacientes con EB tienen un número incrementado de eventos de reflujo y exposición prolongada de ácido en el esófago comparado con personas normales y con pacientes con reflujo (225-227). Esta exposición incrementada de ácido puede estar relacionada a anomalías motoras asociadas a esofagitis severa. Estudios manométricos de EB largo revelaron disminución de la P del EEI y disfunción en el peristaltismo similar a aquellos vistos en esofagitis severa.

El estudio del patrón del reflujo en el curso de las 24 horas del día puede dividirse en tres periodos: el periodo supino, que corresponde a las horas de sueño; el periodo postprandial, 2 horas luego de las comidas; y el periodo interprandial, que transcurre entre las comidas cuando la persona no está durmiendo. Se demuestra una diferencia significativa entre los patrones de reflujo en la persona normal y en el paciente con metaplasia intestinal. En el EB el reflujo que ocurre durante el periodo postprandial es el más importante, y constituye el mayor porcentaje del tiempo de reflujo, en comparación con el que ocurre en el periodo de sueño, a pesar de que el periodo postprandial representa sólo 4 horas diarias, o sea 16% del día, en tanto que el de sueño es de 8 horas y representa el 32% del día.

Los pacientes con RGE y esófago de Barrett exhiben alteraciones motoras del cuerpo del esófago, traducido en patrones hipoquinéticos, de ondas hipotensas sin coordinación, la pérdida en la fuerza y amplitud de las contracciones y a la aparición de ondas contráctiles simultáneas e interrumpidas. La disminución en la amplitud de las ondas de contracción del esófago distal sugiere que la lesión esofágica es más profunda que la mucosa. Entre más severo y frecuente sea el reflujo, mayor es la disfunción esofágica. Hay un fuerte debate sobre si la disfunción de la motilidad esofágica es la causa o el resultado de la enfermedad por reflujo y se plantean dos hipótesis respecto al papel que juega el cuerpo del esófago en el desarrollo del esófago de Barrett. La primera es que existe una disfunción primaria de la pared del esófago, lo cual resulta en mala evacuación del ácido que viene a lesionar la mucosa. La segunda es la opuesta: el reflujo lesiona el cuerpo del esófago y da lugar a la disfunción de la motilidad. En la experiencia de Mason, (228), ni la operación Laparoscópica de Nissen ni la reparación de la hernia hiatal mejoran la alteración de la motilidad esofágica, sin embargo Ortiz Escandell (229) señala que la funduplicación de Nissen resulta en mejoría de las alteraciones de la motilidad esofágica.

El papel del estómago, del EEI y de la función del cuerpo del esófago en la fisiopatología del esófago Barrett ha sido revisado por R.J. Mason (228), quien refiere que en primer lugar

la distensión gástrica juega un papel preponderante en la patogenia del reflujo gastroesofágico, la barrera antireflujo a nivel de la unión gastroesofágica depende de la integridad del esfínter esofágico inferior (EEI), de la posición del EEI, de la geometría de la unión gastroesofágica y del comportamiento del cardias durante episodios de distensión gástrica. Los cuatro factores anteriores se inter-relacionan entre sí y operan en forma coordinada en la persona normal para impedir el reflujo del contenido gástrico hacia el esófago en el curso de la actividad diaria normal; en los periodos postprandiales, decúbito para dormir, flexión corporal para inclinarse o durante situaciones de aumento de la presión intra-abdominal, como el esfuerzo para levantar un objeto pesado, en el individuo normal no producen reflujo.

El EEI competente tiene una longitud total de 2 cm, una longitud intraabdominal de 1 cm y una presión que oscila entre 10 y 40 mm Hg. Se sabe que la mayoría de los pacientes con metaplasia intestinal del cardias exhiben EEI normales, pero la respuesta del cardias a una comida es claramente disfuncional. También es importante el papel del esófago respecto a su evacuación, lo que se ha denominado "aclaramiento" o limpieza del contenido ácido normal. La evacuación esofágica depende de la actividad motora de su pared o sea de las contracciones ordenadas y efectivas.

El efecto del reflujo sobre el esófago se debe tanto a las secreciones gástricas que contienen ácido y pepsina, como a las secreciones biliares y pancreáticas que regurgitan del duodeno al estómago. Está demostrado que el jugo duodenal agrega componentes nocivos al jugo gástrico que al refluir potencia sus efectos injuriosos sobre la mucosa del esófago (230-234). En la mayoría de pacientes con Barrett se detecta la presencia de ácidos biliares conjugados o ácidos biliares secundarios, lo cual sugiere que juegan un papel etiológico. Se piensa que las sales biliares en su estado no ionizado actúan como mutágenos (235-237)

## 1.12 PATOLOGIA

Tradicionalmente hay 3 tipos de epitelio columnar (37)

- 1.-Epitelio cardial el cual tiene una superficie foveolar y glándulas que está cubierto casi exclusivamente por células mucosas, estas células semejan a aquellas del cardias gástrico.
- 2.-Epitelio gástrico tipo fúndico el cual tiene una superficie foveolar cubierta por células mucosas y una capa glandular profunda que contienen células principales y parietales estas células semejan a las glándulas del fondo gástrico.
- 3.-Metaplasia intestinal especializada llamada también epitelio columnar especializado el cual tiene criptas de tipo intestinal cubierto por células mucosas columnares y células de Goblet.

La MI especializada tiene características intestinales así como células de goblet y vellosidades que lo distinguen de la mucosa gástrica y esofágica normal, es el tipo histológico más frecuente encontrada en el EB y tiene claro potencial maligno. Los 2 principales componentes del epitelio de EB son el epitelio superficial y glándulas subyacentes (238). Reduplicación de la muscularis mucosae en la lámina propia puede estar presente. La mucosa puede ser plana o vellosa.

La presencia de células de Goblet es la característica más útil para distinguir la MI especializada de la mucosa cardial y fúndica. Las células goblet de la MI especializada contienen mucinas ácidas (cualomucinas y sulfomucinas) que pueden ser demostradas mediante coloración con Alcian blue, también pueden contener mucinas colónicas que pueden ser demostradas con coloración de High-iron diamine.

Se ha propuesto que la MI especializada del EB tiene un patrón característico de citoqueratina (CK) expresada con inmunoreactividad para CK20 observada en las células epiteliales superficiales y glándulas superficiales pero no en las glándulas profundas, y la

inmunoreactividad para CK7 es observada en ambas glándulas superficiales y profundas (239,240). La especificidad y sensibilidad del llamado “Patrón CK 7/20 de Barrett” es discutido y las autoridades han aconsejado no tomar decisiones clínicas basadas en los resultados de la Inmunocoloración de cito queratina en EB.

### **2.13 PERFIL DE SINTOMAS CLINICOS DE PACIENTES CON EB**

Al respecto diversos estudios comunican sus hallazgos los cuales se interpretan de acuerdo al grupo de población motivo de estudio. La mayoría de pacientes son vistos por síntomas asociados a RGE como ardor retroesternal, regurgitaciones y disfagia. En Colombia en la serie de Melguizo (236) en Medellín, se registró pirosis en 87% de los casos, agrieras en 83%, regurgitación en 70% y epigastralgia en 67%; el 57% tenía hernia hiatal, la mayoría menor de 2 cm; un 17% presentó síntomas extraesofágicos.

En otro estudio se incluyó 306 pacientes sin síntomas de RGE ellos fueron sometidos a EDA por dispepsia o como parte de un “chequeo” no se observó casos de EB (241). Al contrario se diagnosticó EB en 25% de 110 voluntarios de un Hospital de Administración de Veteranos quienes fueron sometidos a un screening de cáncer de colon, ninguno de los que tuvo síntomas de RGE presentó EB (242). En otro reporte la presencia de EB fue similar en aquellos con y sin ardor retroesternal (20% versus 15%) (243). La mayoría de los casos fue EB corto, EB largo fue infrecuente en aquellos sin historia de ardor retroesternal.

Winter y col (130) estudió pacientes con síntomas de GERD crónico, encontró: EB largo en 3 a 5 %, y 10 a 15% tenían EB corto.

El epitelio de Barrett, dada su característica histológica específica es más resistente a la agresión del contenido gástrico ácido, viendo de esta manera podríamos decir que el desarrollo de EB protege al esófago, sin embargo dada la predisposición del desarrollo de cambios displásicos y el alto riesgo de adenocarcinoma esta “protección” no es beneficiosa (244). La percepción sensorial de los síntomas del RGE de los pacientes con EB son menores debido a la resistencia adquirida contra la influencia del ácido de ahí que los pacientes sufrirán menos las quejas de síntomas de RGE. El resultado de la influencia de diversos factores condiciona mayor exposición al ácido y el desarrollo de epitelio columnar que cubre el esófago, haciéndose éste más resistente al efecto deletéreo de la exposición ácida. (198)

Puesto que muchos pacientes se mantienen asintomáticos, o presentan escasos síntomas, como pirosis, por los cuales no siempre se consulta, es muy probable que muchos casos de esófago de Barrett permanezcan desconocidos. Los hallazgos de una mayor prevalencia del Barrett en autopsias en comparación con los hallazgos en estudios de población confirman esta aseveración. El condado de Olmsted-Minnesota tiene aproximadamente 100 mil habitantes, se estima que alrededor de 15000 habitantes tienen síntomas de reflujo cada semana. Las autopsias estimaron alrededor de 400 casos de EB largo en la población, pero solamente 80 de ellos son clínicamente diagnosticados. Hay aproximadamente dos casos de adenocarcinoma de esófago y 2 casos de adenocarcinoma de cardias por año en los 100 mil habitantes (57).

Se postula que pacientes con esofagitis por reflujo presentan disminución en la percepción y la severidad de síntomas una vez que el epitelio columnar se ha desarrollado, esta hipótesis puede ser comprobada en pacientes diagnosticados de esofagitis por reflujo con un seguimiento longitudinal por un largo tiempo sin interferencia médica en la espera y expectativa que desarrolle EB. Se ha observado asociación entre la edad y la presencia de EB y síntomas de RGE, pacientes más jóvenes con esofagitis por reflujo experimentan molestias más severas comparadas con el grupo de pacientes de mayor edad. Pacientes mayores con EB tienen significativamente un score sensorial más bajo después de la

perfusión ácida comparada con pacientes más jóvenes con EB (245). Triadafilopoulos G y col (246) en su estudio sostiene que los pacientes mayores tienen menores síntomas, pero pacientes de menor edad también pueden tener síntomas menores indicando que esta respuesta sensorial reducida no está exclusivamente presente en pacientes mayores, en pacientes más jóvenes la sensibilidad de los quimiorreceptores puede estar normal lo que le da protección. Un factor de posible confusión en este estudio como en otros presentados en la literatura, es el hecho de que la longitud y la superficie de EB no fueron tomadas en cuenta. Se asume que pacientes con superficie grande de esófago cubierto por epitelio columnar tiene más protección a diferencia de aquellos pacientes con una superficie pequeña cubierto por epitelio columnar con una distribución en parche.

Se ha reportado la presencia de síntomas extraesofágicos como manifestaciones de EB como consecuencia de RGE, entre estos síntomas el más importante es la presencia de asma bronquial, entidad muy prevalente en nuestro medio.

## **1.14 FACTORES DE RIESGO**

### **1.14.1. REFLUJO GASTROESOFAGICO (RGE)**

#### **Definición**

El RGE es un desorden multifactorial caracterizado por el reflujo del contenido ácido gástrico dentro del esófago que conduce a un daño tisular y la presencia de síntomas. Existe falla en la barrera antireflujo debido a la alteración en la relajación transitoria del EEI, una incompetencia mecánica del EEI, (247), una insuficiente función motora del cuerpo esofágico y el retardo en el vaciamiento gástrico.

#### **El rol del EEI**

Una de las estructuras más debatidas de la anatomía humana es la existencia de un esfínter anatómico a nivel de la UEG (249); los estudios realizados han mostrado un claro mecanismo esfinteriano en la UEG (250,251) el cual constituye la mayor barrera contra el reflujo del contenido gástrico dentro del esófago (252) Durante décadas el principal problema fue demostrar una estructura anatómica en el esófago distal que soporte el clásico concepto de esfínter, que es un anillo de músculo circular colindante a músculos con septos de tejido conectivo (249,253) Una estructura como ésta no ha sido encontrada en la unión esófago gástrica, Winance retó el concepto clásico de un esfínter circular en 1977 cuando demostró una asimetría manométrica del esfínter esofágico inferior (254). Estudios anatómicos de Liebermann et al (255) han demostrado una disposición particular y un incremento en el número de fibras de la vaina muscular interna de UEG; ésta cubierta muscular interna no forma un anillo o músculo circular, sino una capa de fibras semicirculares o abrazaderas orientadas transversalmente los cuales están abiertos a la cara anterior y posterior del esófago, estas fibras abrazadoras están insertadas firmemente dentro del tejido submucoso conectivo en contacto con las fibras oblicuas al lado opuesto, estas fibras oblicuas y el músculo transversal en la curvatura mayor construyen una estructura muscular tipo cabestrillo que cubre la pared anterior y posterior del estómago, las fibras llamadas fibras cabestrillo gástricas son un atado muscular de 3 cm y cubre un área que comienza 1.5cm por encima del ángulo de His y asciende formando parte del esófago distal. De esta forma ellos envuelven la UEG en la curvatura mayor y sus 2 brazos corren paralelos a la curvatura menor en dirección al antro. Las fibras musculares de ambas abrazaderas (fibras semicirculares) y fibras cabestrillo (formado por las fibras musculares transversales y

oblicuas) se incrementan en número y concentración y cruzan la UEG provocando un estrechamiento de la pared a este nivel. Este estrechamiento es asimétrico y más prominente en la curvatura mayor en aproximadamente 1cm por encima del ángulo de His. Un reciente estudio ha mostrado que las imágenes de la presión manométrica tridimensional del esfínter esofágico inferior zona de alta presión, se relaciona con la asimetría radial y longitudinal de la estructura muscular de la UEG (256)

### **Mecanismo de acción del EEI**

Por estudios manométricos la presión del esfínter radial demuestra la asimetría de la presión en cada lugar, y está en correlación con la estructura muscular de la zona (256).

### **Posición.-**

En condiciones de reposo el esfínter está cerrado y descansa a nivel del hiato diafragmático, su posición más alta es por encima de éste y el largo distal o porción abdominal (1.5-2cm) es variable, dependiendo de los movimientos respiratorios (257). En un estudio combinado endoscópico y manométrico en 109 sujetos controles y 778 pacientes con GERD, Csendes y colaboradores ( 258 ). han demostrado que el límite distal del esfínter esofágico inferior está localizado a 41.5cm de los incisivos y el final proximal a los 37.5cm de los incisivos (longitud normal EEI 4cm). La unión escamo columnar está localizado a 40cm de los incisivos que es cerca a la porción media del EEI. El RGE produce injuria de la mucosa esofágica, motivando que la unión escamo columnar ascienda en sentido proximal mientras que el límite distal del esfínter esofágico inferior permanece casi en una posición normal.

### **Inervación.-**

La asimetría radial del EEI esta también reflejada en la distribución colinérgica del EEI en el reposo. El componente atropina sensitivo representa el 80% de la presión en reposo en la dirección izquierda (el que incluye las fibras oblicuas del cabestrillo) y el 53% en la dirección derecha (259) El rol fisiológico de las fibras oblicuas del cabestrillo como parte del EEI y el mecanismo antireflujo juegan un papel importante, es posible que una reducción de la excitación colinérgica (260) puede tener efecto en el desarrollo del reflujo debido a la disfunción de las fibras del cabestrillo. La inervación del esófago distal y del EEI se originan en el núcleo motor dorsal del vago y terminaciones nerviosas en el ganglio del plexo mientérico, este plexo descansa entre la capa muscular y recibe impulsos aferentes desde el cerebro y el esófago (261) Los principales tipos de neuronas efectoras son encontrados en el plexo esofágico:

a.-Neuronas excitadoras que producen contracciones de la capa muscular vía receptores colinérgicos.

b.-Neuronas inhibitorias que actúan en las capas musculares vía polipéptido vaso activo intestinal (VIP) un neurotransmisor no adrenérgico, no colinérgico.

La inervación simpática se realiza por ramas del ganglio cervical superior e inferior en el cuello y por nervios esplacnicos en el tórax, ellos no tienen función motora, mas bien modulan la actividad de otras neuronas de los plexos. Como la presión del EEI es principalmente de origen miogénico intrínseco, persiste incluso después de abolir la entrada neural con una neurotoxina llamada tetradotoxina.

Estudios inmunohistoquímicos pudieron distinguir neuronas motoras excitatorias que contienen acetilcolintransferasa en el plexo mientérico de las neuronas motoras

inhibitorias que contienen óxido nítrico-sintetasa. Esta enzima produce NO el cual induce relajación e hiperpolarización de la musculatura lisa de muchos órganos gastrointestinales (262). La relajación del EEI es mediada por el NO. Estas conclusiones se basan en 2 evidencias:

A.-El óxido nítrico exógeno imita algunos eventos producidos por estimulación nerviosa produciendo relajación del EEI e hiperpolarización de la musculatura lisa circular del esófago (263)

B.-Inhibidores del óxido nítrico sintetasa antagonizan todos los eventos neuromusculares como resultado de la estimulación nerviosa.

Estudios de investigación han referido que el óxido nítrico es liberado por estimulación del nervio intrínseco del EEI (263)

### **Control hormonal.-**

Hay una lista de hormonas neurales que contraen o relajan el EEI, pero ninguna tiene importancia sobre la presión de reposo del EEI. Mas bien estas hormonas modulan la respuesta del EEI. Actualmente el polipéptido vaso activo intestinal (VIP) es considerado como el más importante neurotransmisor para la respuesta inhibitoria del EEI. Otras hormonas como la secretina, colecistocinina (CCK), el glucagon y somatostatina son también potenciales transmisores relajantes. Hormonas contrarias como la gastrina, neurotensina y sustancia P favorecen la presión del EEI.

Recientemente se ha visto que una de las hormonas más importantes que juega un rol significativo en la constricción del EEI es la motilina (264.265). La motilina esta involucrada en el desarrollo del complejo motor migrante interdigestivo del tracto intestinal humano. El EEI se contrae en respuesta al desarrollo de este complejo motor en orden para prevenir RGE. La motilina actúa liberando acetil colina y también directamente sobre receptores en el músculo del EEI

Incrementan la Presión del EEI	Disminuyen la Presión del EEI
Gastrina	Secretina
Motilina	Colecistocinina
Polipéptido pancreático	Glucagon
Bombesin	VIP
Pitresin	Progesterona
Angiotensina II	Teofilina
Estimulación colinérgica	Cafeína
Alcalinización gástrica	Comida grasa
Metoclopramida	Tabaco, alcohol
Cisaprida	Antagonistas B adrenérgicos
Alimentos proteicos	Anticolinérgicos
	Bloqueadores del canal de calcio

### **Mecanismo de disfunción mecánica del EEI.-**

La incompetencia mecánica del EEI en pacientes con ERGE y EB ha sido evaluado en varios estudios de investigación, sin embargo su causa hasta ahora no ha sido suficientemente aclarada.

Korn O y col, ha postulado una tesis basada en la progresiva dilatación anatómica de la UEG o cardias clínicamente observada y objetivamente documentada en pacientes con ERGE y EB (266). La dilatación del cardias es la expresión anatómica de un cambio irreversible en la arquitectura o distribución de las bandas musculares que forman el EEI expresada en el compromiso de su función. La dilatación del cardias implica elongación de las fibras musculares y alteraciones en su angulación y distribución, refiere que las alteraciones de la función del EEI se resumen de la siguiente manera:

A.-El cambio del cardias a ángulo oblicuo y el ángulo de His se vuelve obtuso.

B.-Las fibras oblicuas son elongadas y anguladas modificando sus propiedades de tensión longitudinal.

C.-La zona de presión está acortada

D.-El esfínter es mecánicamente incompetente de esta manera la presión de cierre es insuficiente y débil en otras palabras resulta un esfínter mecánicamente defectivo o incompetente de esta manera. Estos investigadores proponen esta hipótesis que provee evidencia sustancial para establecer una correlación entre hallazgos anatómicos y funcionales.

A pesar de que estos conceptos fueron satisfactoriamente comprobados en un modelo mecánico (267), continúan siendo hipótesis.

### **Epidemiología de RGE**

La estimación epidemiológica de la prevalencia de GERD está basada en síntomas de ardor retroesternal y regurgitaciones como indicadores de esta enfermedad (268) (269). Una revisión sistemática identificó 15 estudios que evaluaron la epidemiología de ERGE considerando estrictamente sólo criterios cualitativos (270) Una prevalencia aproximada de 10 a 20 % fue identificado para ERGE (definida como ardor retroesternal por lo menos semanal y /o regurgitaciones) en occidente, mientras que en Asia la prevalencia fue baja (5%). La incidencia en occidente fue aproximadamente 5 x 1000 personas por año.

En un estudio de despistaje en estados Unidos, 22% de personas que respondieron a una encuesta reportaron haber tenido ardor retroesternal o regurgitaciones durante el último mes, mientras que 16% presentaron solo regurgitaciones (269). Estos valores fueron 6 y 3% respectivamente cuando el ardor retroesternal o las regurgitaciones fueron definidas como “clínicamente significativas”, (ocurre 2 veces por semana). Durante los 3 últimos meses, pacientes sintomáticos faltaron un promedio de 2 a 4 días a sus labores cotidianas.

#### **1.14.2 ENFERMEDAD POR RGE (ERGE) Y ESOFAGITIS**

En general el termino enfermedad por RGE es aplicado a pacientes con sintomas sugestivos de reflujo o sus complicaciones pero no necesariamente con inflamación esofágica. Una Guía promovida por la American College of Gastroenterology define a la ERGE como síntomas o daño de la mucosa producido por el reflujo anormal del contenido gástrico hacia el esófago (271). Los síntomas cardinales asociados con ERGE son ardor retroesternal y

regurgitaciones y disfagia. Además una serie de manifestaciones extradigestivas han sido descritas incluyendo asma, laringitis, tos crónica. La pirosis es típicamente descrita como un ardor retroesternal, irradiado hacia el cuello y se presenta en el periodo post prandial.

Sin embargo complicaciones del ERGE pueden presentarse incluso en pacientes sin síntomas típicos. La diferencia entre normal y RGE es confuso debido a que existe un cierto grado de reflujo que es fisiológico (272) que consiste en la presencia de episodios de reflujo que típicamente son post prandiales y son de corta duración, asintomáticos y raramente ocurren durante el sueño. El reflujo patológico se asocia con síntomas o injuria de la mucosa y frecuentemente se presentan como episodios nocturnos. La esofagitis por reflujo se refiere a pacientes con síntomas de RGE con evidencia endoscópica e histológica de inflamación esofágica.

Las regurgitaciones son el retorno del contenido gástrico hacia la faringe sin la presencia de náuseas o arcadas o contracciones abdominales. Los pacientes típicamente regurgitan material ácido mezclado con pequeñas cantidades de alimentos no digeridos.

La disfagia es común en pacientes con historia larga de pirosis y en pacientes con esofagitis erosiva, mejoran luego de tratamiento con inhibidores de bomba de protones (273). La disfagia a sólidos lenta y progresiva con episodios de obstrucción esofágica es sugestiva de estenosis péptica. Otras causas comunes de disfagia son inflamación esofágica y falla en la peristalsis. La causa más temida de disfagia es el cáncer esofágico, sea el adenocarcinoma proveniente del EB o la neoplasia escamosa.

Otros síntomas de ERGE son dolor torácico, sensación de globo faríngeo, odinofagia y náuseas.

El dolor torácico relacionado a ERGE puede simular angina de pecho y es típicamente descrita como opresivo o ardor, es de localización retroesternal irradiado a la espalda, cuello, mandíbula o brazos con horas o minutos de duración, se resuelve espontáneamente o con antiácidos estos ocurren con frecuencias después de las comidas, despierta al paciente de su sueño, y puede ser exacerbado por estrés emocional (272). Los pacientes con reflujo induciendo dolor torácico también tienen síntomas típicos de reflujo.

La hipersalivación es un síntoma atípico e inusual de reflujo en el cual los pacientes pueden secretar tanto como 10 ml de saliva por minuto en respuesta al reflujo.

La sensación de globo es casi una constante, la percepción de un bulto en la garganta ha sido relacionada a ERGE en algunos estudios. Sin embargo el rol del reflujo esofágico en éste desorden es poco conocido. Un estudio sugirió que el globo está asociado con hipertensión del EES más que con el RGE (274). La odinofagia es un síntoma inusual de ERGE pero cuando está presente usualmente indica la presencia de úlcera esofágica.

Las náuseas son infrecuentemente reportadas con RGE pero puede estar presente en algunos pacientes como un síntoma inexplicable. En un reporte las náuseas se resolvieron después de la terapia para ERGE en 10 pacientes quienes previamente tuvieron síntomas intratables (275)

La variabilidad de los síntomas de ERGE y la correlación de los síntomas con los hallazgos en el monitoreo ambulatorio del pH de 304 pacientes con síntomas esofágicos éstos difirieron significativamente entre pacientes con reflujo normal y anormal, se evaluaron la pirosis y las regurgitaciones ácidas (276). Estos estudios demuestran que muchos síntomas de ERGE no son específicos y que la evaluación diagnóstica mediante el pH o endoscopia cuantifica solamente uno de las muchas variables patofisiológicas.

### **Diagnostico diferencial de ERGE.**

ERGE requiere ser distinguido de enfermedades infecciosas esofágicas, esofagitis eosinofílica, enfermedad ulcerosa péptica, dispepsia no ulcerosa, enfermedades del tracto biliar, enfermedad coronaria, y trastorno motor del esofago. Dolor torácico inexplicable debe ser evaluado con un EKG y Test de esfuerzo antes de la evaluación gastrointestinal. Otras patologías remanentes pueden ser evaluadas mediante endoscopia o una Ecografía de la via biliar. Los hallazgos endoscópicos varían de acuerdo a la causa de los síntomas.

Endoscópicamente la esofagitis infecciosa es circunferencial y tiende a comprometer el esofago proximal a diferencia de la esofagitis por reflujo. Las úlceras vistas en la esofagitis péptica son irregulares, ovaladas o lineales mientras que las úlceras infecciosas son múltiples y puntiformes.

Las úlceras esofágicas inducidas por píldoras usualmente tienen una singular profundidad ocurriendo en los puntos de estasis (especialmente cerca a la carina) cerca del esófago distal. Ambas las infecciones y las úlceras por píldoras están acompañadas por odinofagia el cual es atípico de esofagitis péptica

### **Diagnostico de ERGE**

No es necesario realizar una endoscopia para iniciar una evaluación diagnóstica en cada paciente con ardor retroesternal (271). La endoscopia debería realizarse en los pacientes que presentan síntomas sugestivos de complicaciones como el riesgo de EB, o cuando el médico tratante y el paciente sientan apropiada la realización de una endoscopia temprana.



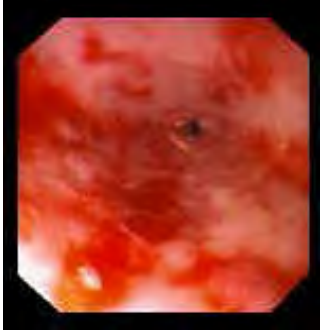
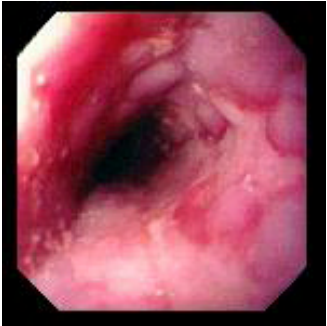
Para un paciente que requiera evaluación diagnóstica los exámenes útiles son: Endoscopia alta y Phmetria ambulatoria, ambos proporcionan información diferente pero relacionada a la enfermedad. (271)

#### **Esofagoscopia**

La esofagoscopia con biopsia cuando sea necesario debe iniciar la evaluación en pacientes con sospecha de ERGE éste procedimiento nos permite realizar detección, estratificación y el manejo de las manifestaciones del ERGE. Sin embargo la ausencia de signos endoscópicos de ERGE no excluye el diagnóstico. Algunos pacientes con endoscopia negativa inicial desarrollarán lesiones de mucosa en los siguientes exámenes endoscópicos (277). Por lo tanto los síntomas pueden deberse a hipersensibilidad esofágica.

La variabilidad de apreciaciones de la Esfagitis péptica ha traído como consecuencia la propuesta de numerosos esquemas de graduación endoscópica, proponiéndose más de 80 tipos diferentes de esquemas, las más importantes serán descritas.

**Clasificación de esofagitis de Savary Miller.- Grados de esofagitis (278)**

	<p><b>Sávary Grado I.-</b> presencia de una o más erosiones rojizas “supravestibulares” no confluentes con o sin exudado.</p>
	<p><b>Savary Grado II.-</b> presencia de lesiones erosivas y exudativas en el esófago distal, que pueden ser confluentes pero no circunferenciales.</p>
	<p><b>Sávary Grado III.-</b>presencia de erosiones circunferenciales en el esófago distal, cubiertas por un exudado hemorrágico y pseudomembranoso.</p>
	<p><b>Grado IV.-</b> se define por la presencia de complicaciones crónicas como úlceras profundas, estenosis, o cicatrices con metaplasia de Barrett.</p>

A pesar de su amplio uso el esquema de graduación de Miller tiene sus limitaciones, ya que incluye todas las complicaciones. El grado IV de esofagitis es ambiguo lo que ha conducido a modificaciones con la sugerencia de sub-divisiones del Grado IV o relegar la metaplasia a grado V (279).

**Clasificación de esofagitis de Hetzel-Dent.**- algunos datos han mostrado que la mayoría de pacientes con ERGE no tienen lesiones endoscópicas y que la mayoría de pacientes con esofagitis tienen enfermedad moderada. Estas observaciones conducen al sistema Hetzel-Dent que enfoca sutiles cambios de la mucosa., (280)

Grado 0.- indica mucosa sin anormalidades.

Grado 1.- se caracteriza por eritema, hiperemia o friabilidad de la mucosa sin erosiones macroscópicas.

Grado 2.- presencia de erosiones superficiales que comprometen menos del 10% de la superficie de 5 cm. distales del epitelio escamoso.

Grado 3.- las erosiones y ulceraciones comprometen el 10 a 50% de la superficie de 5cm distales del epitelio escamoso.

Grado 4.- se caracteriza por ulcera profunda o erosión confluyente que compromete más del 50% del área de 5cm de mucosa con epitelio escamoso.

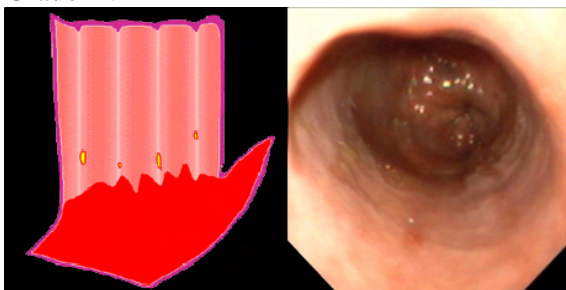
Estenosis y el EB no forman parte de esta clasificación requieren mención por separado. El sistema Hetzel-Dent ha sido ampliamente usado en estudios farmacológicos sobre esofagitis péptica

**Clasificación de MUSE.**-el sistema MUSE (281) comunica que una clasificación comprensible del esófago necesita describir parámetros independientes de la enfermedad: Metaplasia (M), ulceración (U), estenosis (S) y erosión (E). Cada uno de estos elementos es graduado independientemente en 4: 0: ausente, 1: leve, 2: moderado; 3: severo.

Los resultados de un examen endoscópico es informado como un grado por cada tipo de lesion Por ejemplo: M3U1S0E2, sería metaplasia severa, ulcera leve, sin estenosis y erosiones moderadas. Este sistema es similar al TNM usado en el estadiaje de neoplasia.

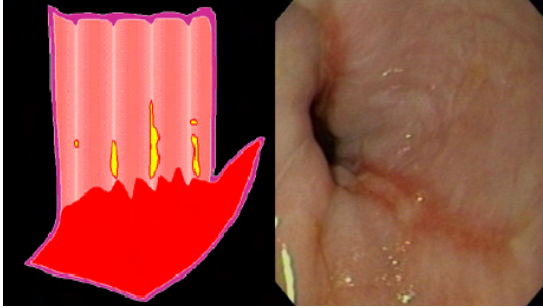
**Clasificación de Los Angeles.**- los grados de esofagitis de la clasificación de Los Angeles es de acuerdo a la extensión y severidad de la mucosa anormal, no considera las complicaciones. En este esquema de gradación una mucosa alterada presenta erosiones o eritema adyacente a la mucosa mas normal (epitelio escamoso) con o sin exudado. (282)

Grado A:



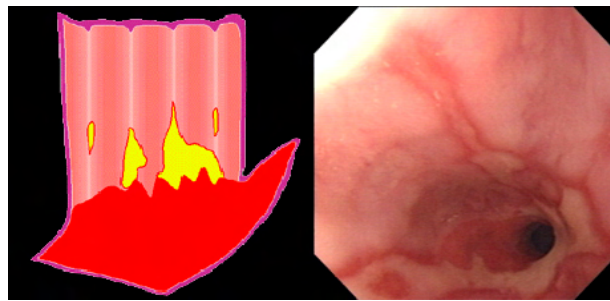
Uno o más erosions menores o iguales de 5 mm de longitud, que no se extienden entre los extremos superiores de los pliegues de la mucosa gástrica.

Grado B:



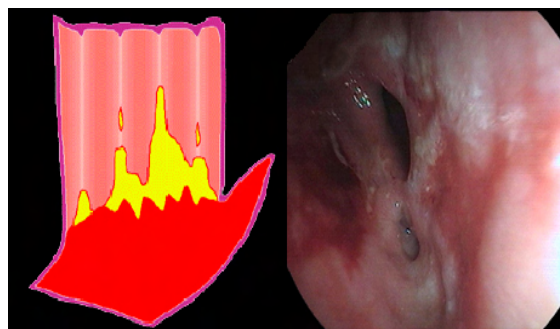
Una o mas erosiones mayores de 5mm de longitud pero que no se continuan entre los extremos superiores de los pliegues de la mucosa gástrica.

Grado C



Una o mas erosions de la mucosa que se contiuan entre los extremos de los pliegues de la mucosa gástrica que comprometen menos del 75% de la circunferencia.

Grado D



Erosiones de la mucosa que compromete más del 75% de la circunferencia esofágica.

Imágenes publicadas por Lundell LR y col (282) con permiso del Professor G Tytgat y Professor J Dent.

Desde el punto de vista clínico los diferentes esquemas de graduación de la esofagitis hacen que la interpretación del reporte endoscópico sea posible, a menos que los hallazgos específicos sean detallados. Así por ejemplo: “Esofagitis grado II” y “Esofagitis grado IV”, tienen potencialmente muchos significados, finalmente cual sistema de clasificación a usar dependerá de la experiencia del endoscopista (283,284). La alternativa más práctica es llevar

acabo una descripción detallada de los hallazgos endoscópicos, si se va a usar un esquema específico es importante definir dicho esquema en la descripción endoscópica.

**Monitorización ambulatoria del pH.-** La monitorización ambulatoria del Ph esofágico es útil para confirmar reflujo gastroesofágico en aquellas personas con síntomas persistentes (típicos o atípicos) aquellos que no tienen evidencia endoscópica de daño de la mucosa esofágica y particularmente si la prueba terapéutica supresora de ácido ha fallado (271). También puede ser usado para monitorizar la respuesta al tratamiento en pacientes con síntomas continuos. La monitorización del Ph puede hacerse con catéter transnasal o inalámbrico instalando una capsula en la mucosa del tercio distal del esófago (285,286). En cada caso el sensor del pH es acoplado a un compacto transportable y una computadora que analiza los datos. El electrodo del catéter de control de pH es colocado 5 cm por encima del límite más alto del EEI definido manométricamente. En el caso del inalámbrico la capsula del pH es adherida 6 cm proximal a la UEC endoscópicamente definida. La prueba dura generalmente 24 horas, los pacientes pueden llevar a cabo su dieta habitual. Los estudios usando el sistema inalámbrico pueden durar 2 o 4 días variando las circunstancias dietéticas y terapéuticas entre días si se desea.

Las indicaciones clínicas sugeridas para un monitoreo ambulatorio de pH son diversas (287). Una última modalidad de monitoreo del Ph es con electrodo a 10 cm por debajo del EEI en el estómago siendo los valores graduados como en el caso del electrodo esofágico, este tipo de estudio monitorea el pH del esófago distal y también investiga la respuesta al tratamiento ácido-supresor con IBP (289) Apesar de que la evaluación de la asociación de síntomas es esencial cuando los síntomas son atípicos o esporádicos existe una directa correlación de uno a uno entre los eventos de reflujo. Sin embargo ninguno de los esquemas propuestos para la evaluación de síntomas ha sido validado prospectivamente contra un parámetro independiente de diagnóstico seguro, así, como una terapia antireflujo con una respuesta sintomática (287).

**Manometría esofágica.-** en la ERGE tiene un mínimo uso y está indicado previa a la cirugía antireflujo para evaluar la función del peristaltismo esofágico, puede también ser usado ambulatoriamente para comprobar que el catéter para la pH-metría está en lugar adecuado (271)

### **Esofagitis por reflujo. Histología.-**

La esofagitis por reflujo es la consecuencia de la ERGE, apesar de ser normal la apariencia endoscópica del esófago, histológicamente puede ser anormal. Hallazgos histológicos mínimos de esofagitis fueron descritos en 1970, y representan la capacidad reparativa del epitelio esofágico después del daño celular debido a la exposición del ácido (288). La injuria celular estimula la proliferación celular con adelgazamiento de la capa basal y elongación de las papilas del epitelio (289). Otras características histológicas incluyen la presencia de neutrófilos y eosinófilos, canales vasculares dilatados en la papila de la lámina propia, células escamosas pálidas y distendidas. Ninguno de estos hallazgos es específico para esofagitis por RGE. Desde el punto de vista histológico, se define como casos de esofagitis por reflujo a aquellos que cumplen los siguientes criterios (290,291)

**Esofagitis de bajo grado:** La esofagitis de bajo grado incluye a la esofagitis leve.

**Características:**

- 1) Hiperplasia de la capa basal, mayor a 15% del diámetro de la mucosa.
- 2) Papilas que se extienden a más de dos tercios de la distancia a la superficie.
- 3) Muy pocos polimorfonucleares (PMN) intraepiteliales, así como eosinófilos ocasionales.
- 4) Lámina propia con escaso infiltrados mono y polimorfonucleares.

Esofagitis de alto grado: La esofagitis de alto grado: incluye a la esofagitis moderada y severa.

Características

- 1) Grados variables de infiltración por PMN y eosinófilos;
- 2) Grados variables de linfocitos intraepiteliales;
- 3) Edema intracelular variable hasta acantolisis, y
- 4) Erosión y úlcera en formas severas, con exudado inflamatorio agudo localizado en el cráter ulceroso.

### **1.14.3 HERNIA HIATAL (HH)**

Sontag SJ (248), estudió las alteraciones de la barrera antireflujo y atribuye diferentes causas de esta alteración una de ellas es la presencia de hernia hiatal (HH) y para sustentar su posición propone tres hipótesis separadas para explicar la prevalencia de HH, una causa congénita debido al desarrollo incompleto del músculo liso del EEI y del músculo estriado del diafragma crural debido a un periodo gestacional incompleto. La segunda hipótesis es una etiología traumática; debido a traumas mecánicos en accidentes vehiculares, ejercicios forzados, levantamiento de pesas etc. mientras que la tercera sostiene que la barrera antireflujo se debilita con los hábitos defecatorios no fisiológicos debido a una dieta pobre en fibra como ocurre en países occidentalizados, lo que provoca heces duras, difíciles de evacuar, los países en desarrollo tienen dieta con alta concentración de fibra lo que produce heces suaves y largas de fácil defecación. Los países occidentales raramente asumen la posición agachada para defecar mientras que en países en desarrollo la posición agachada para defecar es una forma de vida.

El deslizamiento de la HH altera la anatomía y la fisiología normal del mecanismo antireflujo, al perjudicar la función del diafragma crural, reducir la presión y la longitud del EEI, así mismo su presencia se asocia con la disminución de la peristalsis esofágica, por tanto del aclaramiento esofágico, actúa como un reservorio promoviendo el reflujo desde el saco herniario hacia el esófago durante la deglución (501), éstos elementos condicionan incremento del tiempo de exposición ácida del esófago.

La HH está asociada a síntomas de RGE (502-504), al incremento de la prevalencia y la severidad de la esofagitis por reflujo así como al EB y al adenocarcinoma de esófago. En décadas pasadas la HH fue considerada como un hallazgo incidental de pequeñas consecuencias, en recientes décadas el significado de la HH en la ERGE (216) ha cambiado al conocerse mayores efectos fisiopatológico que favorecen el RGE, con la consiguiente injuria de la mucosa esofágica particularmente en pacientes con severo ERGE(495,505,512,514).

Desde el punto de vista endoscópico el diagnóstico de la HH depende de la identificación de referencias anatómicas en el tercio distal del esófago, la UEC es reconocida como la línea Z, en una persona normal la UEG es usualmente vista por encima de la plicatura diafragmática, la mayoría de autores considera que la HH está presente cuando la plicatura diafragmática es vista 2 cm o más distales de la línea Z y por la presencia de pliegues gástricos más proximales (298) (507). En la práctica de acuerdo a las recomendaciones de algunos autores, durante la endoscopia es necesario realizar la maniobra de “Retorno en U” que permite observar la presencia del “signo de la campana” que está presente en casos de HH (301).

### **1.14.4 REFLUJO BILIAR**

La secreción biliar, pancreática y duodenal contienen potenciales injuriantes.

La pepsina es secretada en el jugo gástrico como un precursor inactivo, el pepsinógeno es convertido lentamente a pepsina y otros pequeños polipéptidos en un pH inferior a 6.0, y casi instantáneamente a pH 2. La pepsina es una proteína muy ácida con un punto isoeléctrico menor de pH 1 y un pH óptimo de 1.5-2.5. Es muy estable en solución ácida pero rápidamente se neutraliza en soluciones alcalinas.

La tripsina es secretada por el páncreas como tripsinógeno y es activada por una enzima enterocinasa secretada por la mucosa intestinal en un pH óptimo de 7-9.

Los ácidos biliares son aniones orgánicos endógenos, y constituyen los principales componentes fisiológicos de la bilis, su función principal es la digestión de las grasas formando micelos con ácidos grasos y monoglicéridos y la formación de micelos mixtos con fosfolípidos para permitir la excreción de colesterol en la bilis, los productos del metabolismo del colesterol son el ácido cólico y quenodeoxicólico que son referidos como los “ácidos biliares primarios”. Dos “ácidos biliares secundarios” son producidos por las bacterias del colon por deshidroxilación de los ácidos biliares primarios a la forma de ácido deoxicólico y ácido litocólico. Después de la reabsorción, los ácidos biliares secundarios son conjugados con glicina o con taurina éstos unidos a los ácidos biliares primarios componen la bilis.

Existen evidencias sobre la injuria de los ácidos biliares en el esófago soportado por estudios de perfusión esofágica de pepsina y tripsina en modelos animales (198,233,292-300,301,302,303). Usando nuevos métodos de aspiración directa del reflujo de bilis, se ha demostrado la presencia de ácidos biliares en concentraciones más grandes que 200 mmol/L en 50 % de pacientes con esofagitis severa y metaplasia de Barrett. El ácido biliar más común presente en el reflujo fue el taurocólico, glicocólico y ácido cólico, una proporción significativa de pacientes con injuria mucosa extensa tuvieron ácido biliar deshidroxilado (ácido taurodeoxicólico) y los no conjugados: ácido cólico y deoxicólico. Los ácidos biliares mixtos refluídos proporcionan un pH grande como se ha observado en la mayoría de pacientes con estenosis y Barrett.

pH entre 4 y 7 pueden representar zona peligrosa cuando la mayoría de ácidos biliares existentes están en estado ionizado y no ionizado. La forma no ionizada se difunde más eficientemente a través de la mucosa, que la forma ionizada por lo tanto son más injuriantes. El daño de la mucosa esofágica ocurre con pH mayores de 4, esto puede en parte explicar porque de 15 a 20 % de pacientes no responden solo a la terapia supresiva de ácido. Los ácidos biliares en pacientes con esófago de Barrett pueden contribuir a la aparición de cambios metaplálicos.

El papel de la pepsina y tripsina en el reflujo necesita ser aún investigada

El reflujo alcalino contribuye al desarrollo del EB. Los ácidos biliares incrementan la permeabilidad paracelular facilitando de esta manera la difusión de los iones H<sup>+</sup>, dentro del tejido, también incrementan la producción de radicales libres e incrementan la permeabilidad apical de la membrana celular, aparte de que ellos pueden tener efecto nocivo por sí mismo, la mayoría de los efectos de las sales biliares sobre el epitelio esofágico están comúnmente relacionados con la existencia de ácido (304). Los radicales libres producen esofagitis por reflujo alcalino. El reflujo mixto o sea la combinación de ácido y bilis produce mayor daño que el reflujo ácido puro. Se ha observado en conejos la presencia de los limpiadores de radicales libres que previenen esta injuria. (305)

Varios estudios han demostrado que incluso las personas normales presentan reflujo duodenogástrico, especialmente después de las comidas (306,307) y por la noche (308) No obstante, cuando dicho reflujo se hace excesivo, puede asociarse a dispepsia y gastritis, ulceración gástrica y con el tiempo, esofagitis (306,307,309). Se sabe que la ERGE es un trastorno de la motilidad del intestino anterior con alteración de neuropéptidos como la neurotensina y la motilina (310). El tratamiento médico tiene como finalidad la supresión de

los ácidos gástricos, pero no previene el reflujo duodenogástrico (RDGE), la consecuencia puede ser una alteración de la motilidad antroduodenal y un aumento del RGE (310,311). Se sabe que neuropéptidos regulan las contracciones de fase III del complejo mioeléctrico migratorio y por tanto, influyen en la motilidad antroduodenal (310), así pues, el deterioro de la motilidad antroduodenal ocasiona un aumento del reflujo duodenogastroesofágico mixto. Los jugos gástricos se entremezclan con la bilis, las secreciones pancreáticas y el contenido duodenal. Las secreciones gástricas y duodenales son responsables de las lesiones en la mucosa esofágica. El contenido duodenal, principalmente los ácidos biliares conjugados y no conjugados, la tripsina y la lisolecitina están implicados en las lesiones de la mucosa esofágica (312,313) Attwood y colegas han demostrado que el contenido duodenal desempeña un importante papel en la aparición del esófago de Barrett (314), por otro lado Vaezi y col. utilizando la sonda Bilitec demostraron un incremento lineal del RDGE en pacientes con grados crecientes de lesión esofágica, los controles mostraron un reflujo duodenogástrico mínimo, mientras que los pacientes con ERGE, esofagitis y esófago de Barrett presentaron el grado más alto de reflujo transpilórico (198), los pacientes con formas más severas de ERGE tienen una tasa de exposición del 89-100% a ácidos y bilis, diferencia significativa comparado con los pacientes que presentan formas menos severas de ERGE. Asimismo, los estudios en animales publicados por Harmon (315) y Lillemoen (297) sugieren que el grado de lesión en la ERGE es mayor cuando la mucosa esofágica se ve expuesta a una mezcla de reflujo de ácido y bilis que cuando se trata de un único agente. En otro estudio realizado en 13 pacientes con gastrectomía parcial y ERGE, el reflujo duodenogastroesofágico estuvo presente de manera obvia en todos ellos. Durante la endoscopia del tracto superior, se observaron signos de esofagitis sólo en los pacientes con reflujo ácido (316,317,198), el 24% de los síntomas gastrointestinales superiores en pacientes sometidos a una gastrectomía parcial, se deben al reflujo duodenogastroesofágico. La conclusión de esos estudios es que los síntomas del reflujo pueden estar causados por el RDGE sin ácido. Con concentraciones crecientes de ácidos gástricos y RDGE se observa un aumento gradual de la gravedad de la ERGE y la lesión de la mucosa esofágica, en la mayoría de los episodios de reflujo se producen ácidos y RDGE al mismo tiempo. Por ello, es razonable pensar que los efectos sinérgicos del ácido, la pepsina, las secreciones pancreáticas y la bilis contribuyen a la aparición del esófago de Barrett y, posiblemente, incluso al adenocarcinoma. (82). Aunque los antagonistas de los receptores de H<sub>2</sub> suprimen sólo en parte el reflujo de ácidos, los inhibidores de la bomba de protones disminuyen claramente el reflujo de ácidos al esófago y consiguen aliviar los síntomas del RGE hasta el 95% de los pacientes. No obstante, varios estudios han demostrado que el tratamiento médico no consigue evitar la recurrencia de la esofagitis en la mayoría de los pacientes (316,318) y los pacientes con una débil presión del esfínter esofágico inferior tienen un peor pronóstico (318). Además, Wetscher y col han demostrado en un estudio retrospectivo que el tratamiento médico con bloqueadores H<sub>2</sub> o inhibidores de la bomba de protones no consiguen prevenir la aparición de esófago de Barrett (319). Ellos demostraron que, pese al tratamiento médico, el 34% de los pacientes con ERGE desarrollan metaplasia de Barrett (320). El tratamiento quirúrgico eficaz del reflujo previene el reflujo de ácidos, pepsina y bilis al normalizar la presión del esfínter esofágico (319).

Scendes y col, (78), muestra los resultados de su estudio en pacientes con MI, tanto en la unión GE como en el esófago distal, recalca la importancia del reflujo gastroesofágico mixto tanto ácido como duodenal y menciona que la MI puede acompañarse de lesiones preneoplásicas, demuestra que el EEI es estructuralmente incompetente en la presencia de reflujo, lo que facilita una mayor exposición del esófago distal, tanto al componente ácido como duodenal y el mecanismo por el cual ambos producen daño en el esófago ha sido ampliamente estudiado. El reflujo de contenido ácido con pepsina es capaz de producir

mínimos cambios en el epitelio esofágico con erosiones (321). En cambio, la adición de sales biliares y componentes pancreáticos producen severas alteraciones epiteliales (322), con lesiones profundas como una úlcera péptica. El hecho de que en sujetos normales a nivel yuxtacardial predomina mucosa fúndica y en pacientes con reflujo GE severo hay casi exclusivamente mucosa cardial, sugiere que existe un primer fenómeno de metaplasia tisular de mucosa fúndica a cardial en la presencia de reflujo ácido patológico (18,78), posteriormente con la ocurrencia de reflujo duodenal, aparece una segunda metaplasia de mucosa cardial hacia MI, El estudio de Scendes corroboraría esta hipótesis, al comprobar que en más de 90% de los pacientes con MI cardial y Barrett corto existe RDGE. Tener en cuenta que esta MI es la base histológica para la aparición de displasia de bajo grado y eventualmente un adenocarcinoma (276,279).

#### **1.14.5 HELICOBACTER PYLORI (Hp) y EB**

Desde su identificación en 1983, la infección por *Helicobacter pylori* (Hp) ha sido relacionada con diferentes enfermedades. El papel del Hp en los problemas gastrointestinales está bien establecido, particularmente en la gastritis crónica, enfermedad ulcerosa péptica y neoplasias gástricas (323). Sin embargo, hasta el momento no existen datos contundentes acerca de la importancia de la infección por Hp en los problemas esofágicos como la enfermedad por reflujo gastroesofágico, el esófago de Barrett (EB) y el cáncer esofágico (324,212,325 ) y de adenocarcinoma esofágico. (326), diversos estudios no controlados muestran que la prevalencia de infección por Hp es similar entre sujetos con EB que en controles (325)

Se ha sugerido la hipótesis que la infección por Hp y gastritis atrófica corporal puede tener un efecto protector contra el ERGE al reducir la secreción ácida (323, 327, 328,325).

Sin embargo, en un estudio de pacientes con EB y úlcera se determinó que en estos la infección por Hp fué más frecuente en comparación con aquellos sujetos con EB que no tenían úlcera (329). Un importante marcador de virulencia del Hp asociado a úlcera duodenal es el CagA (330). Mientras que según Vicari y Vaezi (325,331) la presencia de Hp CagA+ en el desarrollo de EB tiene efecto protector. Si esta hipótesis es correcta la erradicación del Hp empeoraría la enfermedad lo cual es también apoyado por Labenz y col (332) que ha reportado un riesgo incrementado de desarrollar GERD después de erradicar el Hp en pacientes con úlcera duodenal

Al contrario y agregando mas confusión, 2 recientes estudios han mostrado que la erradicación del Hp no influencia en el rango de recaída de síntomas de RGE (333), y refieren que el efecto de la erradicación del Hp en pacientes con RGE está en relación al grado de esofagitis producida por el RGE, los síntomas de RGE en pacientes con esofagitis severas (úlceras y erosiones en la mucosa esofágica) seden al recibir tratamiento erradicador del Hp pero regresan inmediatamente después del concluir el tratamiento, y en aquellos pacientes con niveles bajos de RGE y esofagitis leves no hay recidivas (60%) al concluir la terapia y si hay, la presentan después de un periodo más prolongado (334). Otros reportan una mejoría de los síntomas de reflujo después de curar la infección (335). Pichardo et al, (336) estudiaron una serie de casos de pacientes con esófago de Barrett y metaplasia gástrica y su asociación con la presencia de Hp, encontraron la existencia de una elevada prevalencia de infección por Hp en los sujetos con esófago de Barrett y metaplasia gástrica esofágica asociada con una mayor gravedad en el grado de inflamación. A diferencia de otros estudios plantean que la asociación del Hp puede tener un papel en la génesis o ser adyuvante en el desarrollo de esófago de Barrett. Así mismo Laheij et al (337) en su estudio de pacientes con gastritis corporal, diagnóstico endoscópico de esofagitis por reflujo y EB, ha observado que EB es menos frecuente en pacientes con gastritis corporal sin Hp.

El contenido ácido del estómago es el mayor determinante del daño potencial en el esófago distal. El Hp tiene efectos divergentes sobre la función secretora gástrica dependiendo de la distribución y severidad de la gastritis (338), y el tipo genético de Hp (326) ya que la gastritis antral esta asociada con el incremento del ácido y la gastritis del cuerpo gástrico esta asociada con disminución de la secreción ácida y por eso puede indirectamente prevenir el desarrollo de ERGE.

Se conocen 2 estudios comparativos, en pacientes con úlcera duodenal y ERGE, y revelan los efectos de la erradicación del Hp sobre el alivio y recurrencia de los síntomas, lamentablemente estos estudios están publicados solamente como abstracts (339), o carecen de un control con placebo (340). Respecto a la relación de Hp y adenocarcinoma de esófago estudios epidemiológicos arrojan datos sobre el posible papel protector del Hp, se ha observado que las tasas de infección por Hp están disminuyendo en los países desarrollados y se observa un incremento en la incidencia de adenocarcinoma de esófago. Los sujetos de raza negra tienen menor prevalencia de adenocarcinoma de esófago y una alta prevalencia de infección por Hp. (341,342).

### 1.14.6 OBESIDAD

El aumento agudo como crónico de la presión intraabdominal, aumenta el reflujo del contenido gástrico hacia el esófago (343,344). Algunos estudios sugieren que el aumento de peso sobre un índice de masa corporal (IMC) de 30 kg/m<sup>2</sup> es un factor importante para la aparición de hernia hiatal y esofagitis (345), y contribuye a un vaciamiento gástrico más retardado (346), mientras que otras publicaciones no muestran un aumento significativo de RGE en pacientes obesos (347, 348). Los resultados se han visto influenciados por la falta de consenso respecto a la definición de obesidad y el valor numérico del Índice de masa corporal (IMC) que debe ser considerado para catalogar de obeso a una persona ya que algunos consideran un IMC >23 y otros >30.

#### CLASIFICACION IMC (Kg/m<sup>2</sup>) RIESGO DE COMPLICACIONES

CLASIFICACION	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	RIESGO DE COMPLICACIONES
Bajo peso	< 18.5	Elevado (déficit nutricional)
Peso normal	18.5 - 24.9	Normal
Sobrepeso	25 - 29.9	+ / +++++ Incrementado
Obesidad Grado I	30 - 34.9	++ /+++++ Elevado
Obesidad Grado II	35 - 39.9	+++ / +++++ Muy elevado
Obesidad Grado III	40 o más	+++++ / +++++ Extremadamente elevado

(349)S. Klein. Why should gastroenterologist be interested in nutrition and obesity. *Gastroenterology*. 2002; 123: 967

El RGE es una enfermedad prevalente en países desarrollados con mayor ingesta calórica y es un problema poco relevante en los países subdesarrollados con menor ingesta calórica. Existen evidencias que indican que la ingesta alimentaria excesiva, traducida en distensión gástrica repetida, frecuente y prolongada y en el tiempo puede llegar a dañar los mecanismos de la barrera antirreflujo a nivel cardial (350). Diversos estudios de investigación y un meta-análisis han demostrado una asociación positiva entre IMC incrementado y síntomas de REG (351-353)

Csendes A y cols (354), realizan un estudio prospectivo para evaluar las características endoscópicas, manométricas y presencia de RGE patológico mediante pHmetría de 24 horas en un grupo de pacientes con obesidad mórbida severa, e hiper-obesidad y demuestran claramente que tienen reflujo patológico en una proporción cercana a 3/4 pero no hay correlación directa entre mayor peso y más RGE patológico. En un estudio reciente, Fisher y cols (355) realizan un estudio similar en 30 obesos mórbidos e hiper-obesos, evaluados con manometría y pH de 24 h, concluyeron que en estos pacientes hay significativamente mayor reflujo ácido patológico, con una correlación entre IMC y presencia de reflujo gastroesofágico, a pesar de tener un valor de la presión del esfínter esofágico inferior en los límites bajos de lo normal (entre 12 a 15 mmH)

La ganancia moderada de peso en personas con peso normal puede causar exacerbación de síntomas de reflujo (356), al respecto un estudio demostró la asociación entre la ganancia de peso en corto tiempo y síntomas de RGE en una población general, siendo la prevalencia significativamente alta ( $p < 0.05$ ) en sujetos con ganancia de  $>$  de 5 Kg con un OR: 3 con 95% de Intervalo de confianza, concluyen mencionando que la ganancia de peso está asociado con síntomas de GER independientemente del IMC (357), sin embargo a pesar de que el sobrepeso es factor de riesgo para síntomas de RGE la pérdida de peso no tiene efecto terapéutico sobre los síntomas de RGE (358,360)

Algunos estudiosos de la ERGE nos hablan de los llamados factores medioambientales que probablemente causan RGE (361), mencionan que factores como el estilo de vida están asociados con síntomas de RGE también incluyen al peso corporal, la nutrición, consumo de alcohol, tabaco, ingesta de AINES, incluso la posición para dormir. Ellos han encontrado un riesgo incrementado de esofagitis en pacientes con sobrepeso y obesos (362-366). Estudios en Nueva Zelanda no encontraron asociación entre IMC y síntomas de RGE pero cabe mencionar que los pacientes evaluados eran adultos jóvenes y usualmente los síntomas de GER no aparecen en la edad media (367) contrariamente otro estudio asegura una positiva asociación entre IMC y síntomas de RGE (368) conclusión similar se obtiene luego de un meta-análisis (364). La obesidad y el sobre peso han sido considerados como factores constitucionales asociados RGE (369-374) por otros autores

Burdiles P, y cols (375), llevaron a cabo un estudio en una población urbana y concluyen que los síntomas dispépticos gastroesofágicos crónicos, son frecuentes, afectando a más de la mitad de los sujetos, pero estos síntomas no tienen mayor prevalencia en la población obesa comparados con población no obesa, así mismo el alza de peso no parece ser un factor importante como iniciador de este patrón sintomático. Los sujetos con síntomas ocasionales recurren predominantemente a antiácidos y lo hacen bajo automedicación, en cambio los sujetos con síntomas de ocurrencia diaria ingieren predominantemente ácido-supresores y lo hacen bajo indicación inicial de un médico.

En Europa y Norte America se detecta un incremento de la incidencia del adenoc. de esófago de 5-10% por año (376), El adenocarcinoma de esófago está en relación a múltiples

factores de riesgo inte-relacionados, entre ellos el reflujo gastroesofágico y la obesidad, Chow (377) estudió una población con adenocarcinoma de esófago y encontró que 41% de casos tenían al sobre peso como factor de riesgo.

Ryan A y col (378); publican en abril del 2006 un estudio en el Eur J Cancer en Dublín, Irlanda un análisis comparativo desde 1995 al 2004, de la incidencia del adenocarcinoma de esófago y observaron la predominancia de adenocarcinoma de esófago y cardias en el sexo masculino asociado a IMC incrementado (obesidad). Le atribuyen a la obesidad una patogenia potencial pro-inflamatoria y humorigénica al estar alterado en esta condición, la función endocrina, metabólica e inmunológica en particular en los varones

Los mecanismos de la obesidad para incrementar el factor de riesgo para desarrollar EB serian: incremento de la presión intraabdominal (por aumento de la grasa abdominal) y de la frecuencia de las relajaciones transitorias del EEI con el subsecuente reflujo, similar efecto se ha observado en pacientes con ascitis y en el embarazo (379,380). Un segundo mecanismo esta relacionado específicamente al componente visceral de la obesidad abdominal, la obesidad visceral ha sido asociado con el riesgo incrementado en la aparición de muchas enfermedades como la diabetes mellitus (381), enfermedad coronaria isquémica (382) y neoplasias malignas incluyendo cáncer colorectal (383). La grasa visceral es reconocido metabólicamente activo y ha sido fuertemente asociado con el incremento sérico de citokinas pro-inflamatorias (adipocitocinas) incluyendo la Interleucina 6, y el FNT-alfa (384,385), las 2 últimas citokinas han sido encontradas como sobreexpresión en esofagitis erosiva y EB.

El-Serag y col, (351) realizan un estudio sobre la influencia de la obesidad abdominal y el riesgo de EB, llevaron a cabo mediciones de la grasa visceral y la grasa subcutánea mediante CT scan, encontraron al IMC mayor como factor de riesgo significativo para EB, así mismo encontraron que la obesidad abdominal visceral es un factor fuerte independiente para EB. Ambos, grandes IMC y la obesidad visceral incrementaron el riesgo de esofagitis erosiva.

Es también posible que la obesidad actúe incrementando mecanismos en el desarrollo de EB y adenocarcinoma de esófago, sin embargo alguno de estos mecanismos puede no estar relacionado al RGE ya que algunos estudios indican un modesto incremento en el riesgo de presentar síntomas de RGE con la obesidad (odds ratios entre 1.1 y 2.9) (371,352). Por lo menos 2 estudios no encontraron asociación entre IMC y RGE (386,387). Un efecto mas fuerte y consistente (odds ratios entre 1.8 y 6.9) fue observado en estudios que examinaron el riesgo de adenocarcinoma (388,389) y no fueron publicados estudios negativos. Más del 40% de pacientes con adenocarcinoma de esófago no reportaron ningún síntoma de RGE (220). La obesidad ha sido reportado como un factor de riesgo de enfermedades malignas como sistémicas (390,391). La obesidad abdominal explica algunas de las características epidemiológicas de EB y adenocarcinoma de esófago, por ejemplo la distribución de la grasa corporal tiende a ser mas visceral que troncal en grupos de alto riesgo para EB incluyendo Caucásicos (comparado con Africano-americanos )y hombres (comparados con mujeres (385). En conclusión la incidencia incrementada de adenocarcinoma de esófago en las 2 décadas pasadas ha sido paralelo al incremento de la obesidad (392,393)

#### **1.14.7 DIETA Y ESTILOS DE VIDA**

Los síntomas del RGE son comunes en la población adulta en general. Persiste algunas preguntas acerca de la etiología, han sido sugeridos como posibles factores de riesgo el estilo de vida, la dieta, el índice de masa corporal y el tabaco Nocon M y col (366), en Alemania estudiaron 7124 sujetos de la población adulta general y evaluaron la asociación del estilo de vida con síntomas de RGE considerando la edad, sexo, índice de masa corporal, consumo de tabaco y alcohol, practica de deportes y tipo de alimentos, y encontraron que particularmente el sobre peso, la obesidad y el consumo de tabaco estuvieron asociados con

síntomas de RGE incrementados. El consumo de dulces, pan blanco por lo menos una vez al día, beber bebidas alcohólicas varias veces a la semana y ser fumador estuvieron asociados al ERGE. El ejercicio físico y el consumo de frutas fueron factores protectivos, no encontraron asociación significativa para el café, té, cerveza, vino, o vegetales.

Pacientes y médicos asocian la ocurrencia de síntomas de reflujo con ciertos factores dietéticos (394,395) Los pacientes frecuentemente reportan ingesta de alimentos grasos, dulces, café y té. Sin embargo estudios respecto a los efectos de los componentes de esta dieta sobre la pirosis y regurgitaciones no han sido definitivos (270). El rol del alcohol y el tabaco causando síntomas de reflujo es controversial (396). Los pacientes usualmente asocian síntomas de reflujo a hábitos nutricionales y seleccionan los alimentos como tratamiento (395-397). Sin embargo el rol causal de algunos alimentos particulares en la etiología de las regurgitaciones o de la pirosis es aun no claro. Nilson y col en un estudio poblacional encontró efectos para el alcohol, el café, mientras que la dieta rica en fibra tuvo un efecto protector. En otro estudio el tabaco y la sal fueron reportados como factores de riesgo para síntomas de reflujo (398). El-Serag et al también encontró un efecto protector a la dieta rica en fibra y un incremento de riesgo en la ingesta de comida grasa (393).

El consumo de alcohol y tabaco han sido citados como factores de riesgo para RGE sin embargo los estudios que sostienen esto han sido inconsistentes (396,398-400). Por otro lado el estudio de Nocon M (366) encuentra asociación entre consumo de tabaco y síntomas de reflujo y esta asociación es dosis dependiente.

Respecto a los ejercicios físicos, estudios previos también tienen resultados conflictivos (398,400) apesar que se ha reportado que los ejercicios físicos promoverían el reflujo al provocar incremento en las relajaciones transitorias del EEI (396) Un estudio (401), en una población sueca, para evaluar la prevalencia de EB evaluó también factores de riesgo y encontró que el alcohol y el consumo de tabaco fueron factores de riesgo significativos.

Una variedad de comidas en especial el chocolate, pimienta y grasas pueden disminuir la presión del EEI y a veces promover el reflujo (402). Otros productos en base a tomates y especias provocan síntomas de reflujo probablemente relacionado a una irritación directa del esófago, posiblemente por la alta osmolaridad de estas sustancias. Muchas bebidas pueden inducir ardor retroesternal por su alto contenido ácido o bajo pH (403). Las bebidas alcohólicas pueden promover el reflujo debido a la disminución de la presión del EEI, disminuyendo la peristalsis del esófago y promoviendo la secreción ácida.

## **Capítulo II**

### **2.1 JUSTIFICACION E IMPORTANCIA DEL ESTUDIO**

El esófago de Barrett es una condición en la cual un epitelio columnar anormal reemplaza al epitelio escamoso estratificado normal del esófago distal, condición que resulta en la presencia de reflujo y el jugo gástrico lesiona el epitelio escamoso estratificado y la mucosa así lesionada cicatriza mediante un proceso metaplásico en el cual las células escamosas son reemplazadas por células columnares, el cual a su vez puede evolucionar hacia un adenocarcinoma del esófago, una neoplasia de marcada agresividad.

Puesto que muchos pacientes se mantienen asintomáticos, y otros se presentan con pocos síntomas, es probable que muchos casos de esófago de Barrett permanezcan desconocidos. Los hallazgos de una mayor prevalencia del Barrett en autopsias en comparación con la prevalencia en estudios de población confirma esta aseveración. La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), conocido como uno de los factores de riesgo mas importantes, es una compleja entidad nosológica de etiología multifactorial, de carácter progresivo y de frecuencia en la población general. Según reportes internacionales la incidencia del esófago

de Barrett ha venido creciendo en los últimos años a pesar de los importantes avances en el tratamiento médico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) con fármacos eficaces, como los inhibidores de bomba de protones y el tratamiento quirúrgico.

El reflujo duodenogástrico dada su composición produce injuria en la mucosa esofágica y se ha demostrado que los pacientes que desarrollan EB exhiben una mayor exposición al reflujo tanto ácido como alcalino. La obesidad abdominal visceral es un factor de riesgo independiente para EB es posible que actúe incrementando la presión intraabdominal, disminuyendo la presión del EEI promoviendo el reflujo y la aparición de hernia hiatal y esofagitis. Se ha postulado al Hp como factor protector en el desarrollo de EB lo cual es aún controversial.

No conocemos con precisión en nuestro medio, la influencia del reflujo gastroesofágico (RGE), reflujo duodenogástrico, la influencia del Hp, de la HH, de la dieta, ni de la obesidad en la aparición del EB, por lo que dada la frecuencia de pacientes con pirosis y regurgitaciones; así como la alta prevalencia de Hp en nuestra población es conveniente conocer la influencia de éstos y otros factores en el desarrollo EB.

Esta investigación llenará en nuestro medio el vacío de conocimientos respecto al desarrollo de la metaplasia intestinal (EB) en el esófago ya que la identificación de la influencia de los factores de riesgo permitirá orientar mejor a nuestra población y establecer programas de seguimiento en aquellos con riesgo de desarrollar EB y potencialmente adenocarcinoma del esófago.

## **2.2 HIPÓTESIS**

El reflujo gastroesofágico (RGE), la obesidad, el reflujo biliar, dieta grasa, la presencia de hernia hiatal, el sexo masculino, edad mayores de 60 años, antecedente de esofagitis, son factores de riesgo en el desarrollo del Esófago de Barrett, mientras que el *Helicobacter pylori* (Hp) lo limita.

## **2.3 OBJETIVOS.-**

### **A.-Objetivo principal:**

Determinar la Prevalencia y los factores de riesgo para el desarrollo del EB en pacientes que acuden al Centro de Endoscopia Digestiva del Hospital Arzobispo Loayza, por cualquier indicación clínica durante el año 2004.

### **B.- Objetivos específicos:**

Determinar los factores de riesgo asociados a EB:

#### **a.-Patología esofágica:**

- Reflujo gastroesofágico
- Antecedente de esofagitis
- Reflujo biliar
- Hernia hiatal

#### **b.-Patología infecciosa**

- Helicobacter pylori*.

#### **c.-Factores dietéticos:**

- Dieta rica en alimentos grasos
- Obesidad

#### **d.-Factores demográficos:**

- Sexo
- Edad

## **CAPITULO III: METODOLOGIA**

### **3.1 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.-**

Diseñado como un estudio descriptivo, transversal, analítico, correlacional de tipo caso-control.

### **3.2 POBLACION DE ESTUDIO**

La población de estudio esta formado por 2 grupos: grupo de casos, formado por los pacientes con diagnóstico de EB y grupo control formado por pacientes que no tienen diagnóstico de EB

La selección de los controles se caracterizó por ser aleatoria y la de los casos de acuerdo a los criterios diagnóstico de EB (criterio endoscópico y criterio histológico)

En primer lugar se determinó el grupo de los casos basados en la definición de EB, se sospecha EB de acuerdo a criterio endoscópico y se corrobora mediante el criterio histológico. En segundo lugar se determinó el grupo control que está formado por los pacientes que no tienen apariencia endoscópica y tampoco histología de EB.

### **3.3.- CRITERIO DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

#### **a) Criterios de Inclusión**

Pacientes de ambos sexos

Mayores de 18 años

Contar con informe del examen de Endoscopia Digestiva Alta.

Contar con el informe histológico de la biopsia del esófago y estómago.

#### **b) Criterio de Exclusión**

Cáncer gástrico.

Esofagitis diferentes a esofagitis por reflujo

Hemorragia digestiva alta

Estómago operado

Gestantes

Pacientes hospitalizados

Uso reciente de Inhibidores de bomba de protones

Tratamiento reciente para erradicar Hp.

### **3.4.- MUESTRA**

Durante el año 2004, en el centro de Endoscopia Digestiva del Servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional "Arzobispo Loayza" se llevaron a cabo 11,970 endoscopías digestivas altas, en pacientes que acudieron al centro teniendo diferentes motivos como indicación, de ellos 288 casos resultaron con diagnóstico endoscópico presuntivo de EB, de ellos solo 34 casos cumplieron con los criterios endoscópicos e histológicos de EB, de los 34 casos, 4 tuvieron además diagnóstico histológico de adenocarcinoma de esófago, por lo cual se excluyó del total de casos de EB quedando solamente 30 pacientes. El grupo control formado por 95 pacientes, se seleccionó mediante Muestreo Irrestricto Aleatorio de los pacientes que no tenían criterio endoscópico ni histológico de EB

### **3.5 VARIABLES DE ESTUDIO**

3.5.1 Variable dependiente:  
a - Esófago de Barrett (EB).

3.5.2 Variables independientes  
a - Sexo  
b - Edad  
c - Reflujo gastroesofágico (RGE)  
d - Hernia hiatal (HH)  
e.- Reflujo biliar (RB)  
f - Antecedente de esofagitis  
g - Helicobacter pylori (Hp)  
h - Obesidad  
i - Consumo de alimentos grasos.

### 3.6 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición	Naturaleza	Escala de medición	Valor de la escala de medición	Indicador	Fuente/Instrumento
<b>EB</b>	Cualquier extensión de epitelio poliestratificado plano del esófago es reemplazado por epitelio glandular tipo metaplasia intestinal.	Cualitativo	Nominal	EB isla EB largo legueta EB corto legueta	Criterio endoscópico: mucosa “rojo salmón” en esófago.  Criterio histológico: metaplasia intestinal	Informe endoscópico.  Informe histológico
<b>RGE (esofagitis)</b>						
<b>Manifestaciones clínicas</b>	Conjunto de síntomas digestivos que expresan el pasaje del contenido gástrico al esófago.	Cualitativo	Nominal	Regurgitaciones Pirosis Disfagia Dispepsia Asma	Según síntomas	H.C y ficha de recolección de datos.
<b>Manifestaciones endoscópicas</b>	Presencia de erosiones/ulceraciones/estenosis/mucosa “rojo salmón” en esófago distal.	Cualitativo	Nominal	Esofagitis Grado I Esofagitis Grado II Esofagitis Grado III Esofagitis Grado IV	Clasificación endoscópica de Esofagitis de Sávary Miller	Informe endoscópico
<b>Reflujo biliar</b>	Presencia de bilis en el lago mucoso gástrico	Cualitativo	Nominal	Positivo Negativo	Lago mucoso bilioso	Informe endoscópico
<b>Hp</b>	Bacteria gram (-) que coloniza mucosa gástrica y produce gastritis/atrofia gástrica e hipocidez	Cualitativo	Nominal	Positivo Negativo	Presencia o ausencia de Hp en Bx. gástrica	Informe histológico de la Bx. gástrica

<b>Obesidad</b>	Estado mórbido acumulación de grasa corporal debido a mayor ingesta de calorías en relación a consumo de ellas.	Cuantitativo	Nominal	Obesidad Grado I: IMC:30-34.9 Obesidad Grado II: IMC: 35-39.9 Obesidad Grado III: IMC: 40 ó mas	IMC= Peso / talla <sup>2</sup>	Examen clínico. Ficha de recolección de datos
<b>Sexo</b>	Género biológico al nacer	Cualitativo	Nominal	Masculino Femenino	Criterio anatómico	H.C- Ficha de Datos
<b>Edad</b>	Tiempo de vida desde el nacimiento al momento de la entrevista	Cuantitativo	Nominal	18-30 31-40 41-50 51-60 >60	Años	H.C- Ficha de recolección de datos
<b>Hernia hiatal</b>	Presencia de saco herniario en esofago distal (pliegues gástricos encima de la plicatura dia - fragmática)	Cualitativo	Nominal	Positivo Negativo	Criterio endoscópico	Informe endoscópico
<b>Dieta: Consumo De alimentos</b>	Conjunto de alimentos que forman parte de la dieta	Cualitativo	Nominal	Carnes, mantequilla Forma de preparación	Contenido graso	Ficha de recolección

EB: Esófago de Barrett, RGE: reflujo gastroesofágico, Hp: Helicobacter pylori; IMB: Índice de masa corporal. H.C: historia clínica.

### **3.7 TÉCNICA E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Se llenó el formato de recolección de datos previamente elaborado (Anexo 1) en el cual se incluyeron datos demográficos, nutricionales, antecedentes personales y síntomas clínicos con relación a factores de riesgo de Esófago de Barrett, dicho formato fue aplicado a los pacientes con criterio endoscópico de diagnóstico de EB.

Durante el año 2004, en el centro de endoscopia digestiva del HAL, se estudiaron a los pacientes que acudieron a realizarse una endoscopia alta con diversos diagnósticos clínicos como: síndrome doloroso abdominal, esofagitis, síndrome dispéptico ulceroso, síndrome dispeptico no ulceroso, gastritis, enfermedad ulcero-peptica y otros. El resultado del examen endoscópico se obtuvo de los informes de endoscopia que fueron llevados a cabo con un Video-endoscopio marca Olympus modelo GIF- V, previa pre-medicación que consistió en Diazepán 5 mg + Hiocina 1 amp ev. El paciente que ingresa al estudio es aquel que debe cumplir el criterio endoscópico de la definición de EB, o sea tener la presencia de mucosa “rojo salmón” de cualquier extensión en el esófago tubular y ser confirmado mediante estudio histológico con el hallazgo de metaplasia intestinal. En primer lugar se llevó a cabo la medición de la altura de la UEG y la UEC en relación a la arcada dentaria, luego se tomó 4 biopsias de la mucosa roja salmón proyectada hacia el esófago. Los diagnósticos endoscópicos de Esofagitis por reflujo fueron informados de acuerdo a la Clasificación de Sávary Miller, teniendo en cuenta que según esta clasificación el EB se encuentra en el grupo de Esofagitis Grado IV. A estos pacientes también se les tomó 4 biopsias gástricas 2 de antro y 2 de cuerpo a fin de estudiar la presencia de Hp mediante coloración de Hematoxilina y Eosina, elegimos el método histológico por ser el “patrón de oro” para definir la presencia de Hp además de ser menos costosa y tener 92% de sensibilidad y 98% de especificidad (404-409)

El estudio histológico de la biopsia esofágica y gástrica se realizó en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Arzobispo Loayza y fueron procesadas y leídas por patólogos con quienes previamente se consensuó las definiciones de EB y otros conceptos a fin de tener uniformidad de criterios. Las biopsias fueron coloreadas con Hematoxilina-Eosina y leídas de acuerdo a protocolo, en microscopio óptico a un aumento de 2.5 x 10 y 40 x 10. Los diagnósticos histológicos de la biopsia esofágica fueron informados como esofagitis leve, moderada y severa, agrupándose a los pacientes con esofagitis leve como esofagitis de bajo grado y a los pacientes con diagnóstico histológico de esofagitis moderada o severa en el grupo de Esofagitis de alto grado (290), otro de los diagnósticos histológicos fue la presencia de metaplasia intestinal. El hallazgo de Hp en la biopsia gástrica fue informado con cruces de acuerdo a la concentración de las bacterias (410)

### **3.8 TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE DATOS**

El procesamiento de datos se realizó con el programa estadístico SPSS versión 13.0. Para la descripción de las variables de estudio, se utilizó estadística descriptiva. Para las variables categóricas (nominales u ordinales) se utilizó distribuciones de frecuencias y porcentuales.

Los factores asociados con Esófago de Barrett, se evaluaron mediante la prueba de asociación Chi-cuadrado y el Análisis de Correspondencia Múltiple construyó los Indicadores y los Perfiles de cada grupo de estudio usando los Planos Factoriales.

La fuerza de asociación entre las variables y los grupos de estudio se evaluó mediante un Modelo de Regresión Logística con la razón de probabilidades (RP) comúnmente denominada odds (OR), con P menor de 0.05 y un intervalo de confianza (IC) del 95%

## Procesamiento de datos y análisis estadístico

Análisis de Variables	Métodos Estadístico
<b>Descripción de Variables</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estadística descriptiva</li> <li>• Distribución de frecuencias y Porcentuales</li> </ul>
<b>Asociación de Variables y Esófago de Barrett</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prueba de asociación Chi-cuadrado.</li> <li>• Análisis de Correspondencias Múltiples (ACM)</li> <li>• Análisis de Varianza</li> </ul>
<b>Fuerza de asociación entre los factores de riesgo (Variables)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modelo de Regresión Logística</li> <li>• Razon de disparidad o de ventaja “Odds”</li> <li>• Prueba estadística: Intervalo de confianza al 95%</li> </ul>

### ANÁLISIS DE CORRESPONDENCIA MÚLTIPLE (ACM)

Dado que la mayoría de las variables son de naturaleza cualitativa y nivel de medición nominal, con el fin de determinar el perfil de cada uno de los grupos en base a las asociaciones que existe entre las variables, se aplicó la técnica del Análisis de Correspondencias Múltiples (ACM). Este es un método multivariado para tablas de contingencia que permite estudiar las eventuales relaciones existentes entre variables nominales y permite agrupar individuos de acuerdo a las respuestas que hayan declarado. El ACM es un método estadístico que tiene diversas funciones, en el presente estudio se utilizó para las siguientes funciones:

**1.-Construcción de Indicadores.**-Dada la diversidad de síntomas clínicos de RGE y la diversidad de la dieta (alimentos consumidos), se construye en cada caso, un **Indicador** con la finalidad de agrupar o asociar características que homogenicen a los individuos de cada grupo (grupo control y grupo de los casos), a fin de hacer comparaciones entre ellos. Éste Indicador resume información de las manifestaciones clínicas digestivas y extradigestivas de RGE como son: regurgitaciones, pirosis, disfagia, mala digestión, flatulencia, distensión abdominal y asma bronquial para luego realizar las asociaciones entre estas manifestaciones a fin de distinguir a los individuos de cada grupo. De la misma manera se procede con la variable dieta o sea alimentos consumidos (carne de cerdo, pollo, res, pescado, consumo de mantequilla) y la forma de preparación (hervido, fritos, asado)

El indicador toma mayor valor cuando el paciente presenta un mayor número de manifestaciones clínicas, o de alimentos consumidos y la forma más frecuente de preparación de los mismos.

**2.-El Mapa de Perfiles**, representado en el Plano Factorial, donde se registra simultáneamente todas las características o variables del estudio, y los individuos se agrupan de acuerdo a la proximidad entre modalidades de respuesta. En el presente estudio, la aplicación de esta técnica definió claramente los grupos control y grupo EB.

En el ACM las variables (características) que son escogidas por más individuos tienen un valor alto, y aparecen cerca del origen porque no discriminan a los grupos, mientras que las que tienen menor valor (han sido escogidas por menor número de individuos) aparecen lejos

del origen, éstas son las que tienen mayor variabilidad y son discriminantes por lo que son las más importantes en el análisis. En vista de tener varias características a evaluar y para mejor lectura se ha realizado 2 gráficos llamados Planos Factoriales. Se utilizó el Análisis de Varianza para comparar y evaluar si existen diferencias significativas entre el grupo control y esófago de Barrett.

#### MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

El Modelo de Regresión Logística determina la fuerza de asociación entre los factores de riesgo y el EB.

### IV RESULTADOS

#### 4.1 PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Durante el año 2004 en el Centro de Endoscopia Digestiva del Hospital Nacional Arzobispo Loayza se llevaron a cabo 11,970 endoscopias altas, de ellas 9,820 endoscopias correspondieron a pacientes nuevos.

$$\text{Prevalencia : } \frac{30 \text{ (Número total de casos de EB)}}{9,820 \text{ endoscopias nuevas}} \times 100 = 0.30 \%$$

$$\text{Incidencia : } \frac{28 \text{ (Número de casos nuevos de EB)}}{9820 \text{ endoscopías nuevas}} \times 100 = 0.28 \%$$

**Tabla I Esófago de Barrett en 9,820 endoscopias altas. Hospital Nacional Arzobispo Loayza-2004**

	No.	%
Endoscopia digestiva Alta (nuevos)	9,820	100.00
Diagnostico Endoscopico de EB	228	2.3
Diagnóstico Endoscópico + Diagnostico Histológico de EB.	30	0.30

**Tabla II Diagnostico de Esófago de Barrett**

Criterios diagnosticos	Esófago de Barrett	
Criterio endoscópico	228	100.0%
Criterio endoscopico + criterio Histológico (metaplasia intestinal)	30	13.0%
Criterio endoscópico + metaplasia Gástrica	95	41.6%
Criterio endoscopico-No metaplasia intestinal ni gastrica	99	43.4%
Criterio endoscopico+Adenoca.	4	2.0%

Se realizó 228 diagnosticos endoscópicos presuntivos de EB, es decir casos en los cuales se observó por lo menos 3 cm. de mucosa rojo salmon que invade esofago tubular, union escamocolumnar patologico en todos los casos (forma irregular, aspecto fibroso), de esta cifra solamente 30 casos cumplieron con el criterio histologico es decir la presencia de metaplasia intestinal.

**Tabla III Tipos de EB**

Tipos de EB	N	%
EB Isla	3	10.00
EB corto len- gueta	20	66,70
EB largo len- gueta	7	23,30
Total	30	100.00

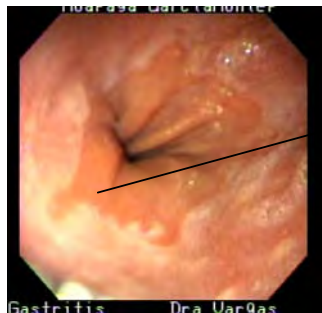
El tipo de EB más frecuente fue el circunferencial tipo corto lengüeta, 66.70%, variedad lengüeta largo 23%, seguido por tipo isla con 10%.

**ESOFAGO DE BARRETT**

Representación gráfica de 14 casos de EB, evaluados en el estudio.

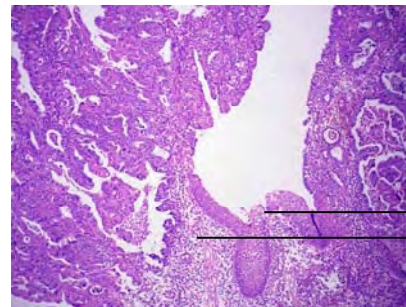
**VISION ENDOSCOPICA**

**ESTUDIO HISTOLÓGICO**



Mucosa Rojo-salmon

Caso 1: EB corto lengüeta



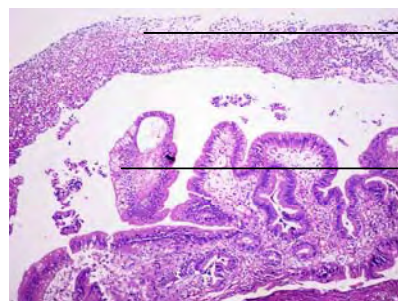
Epitelio glandular y escamoso

M.O 2.5 x 10



Epitelio rojo-salmon (glandular)

Caso 2: EB corto lengüeta.



Epitelio escamoso.  
Metaplasia intestinal (c. goblet)

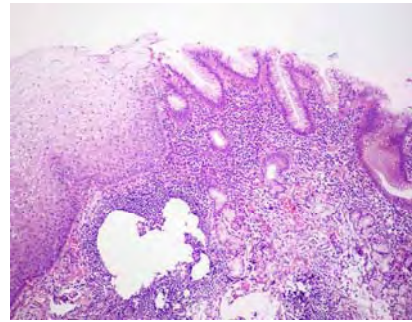
M.O 2.5x10

VISION ENDOSCÓPICA DE EB

ESTUDIO HISTOLOGICO DE EB



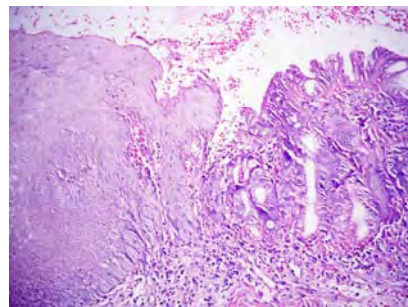
Caso 3: EB corto lengüeta



M.O 2.5x10



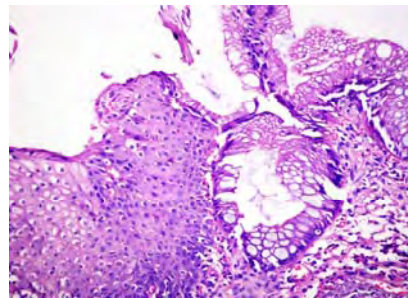
Caso 4: EB corto tipo isla



M.O 2.5x10



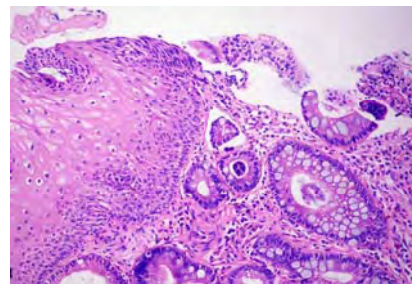
Caso 5: EB tipo isla



M.O. 2.5x10



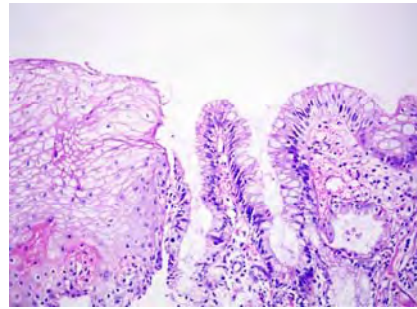
Caso 6: EB isla



M.O 2.5x10



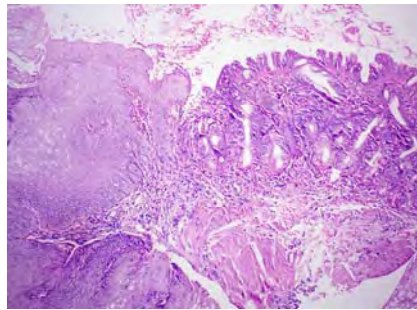
Caso 7: EB corto



M.O 2.5x10



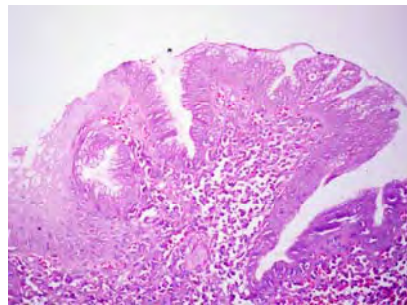
Caso 8: EB largo



M.O 2.5x10



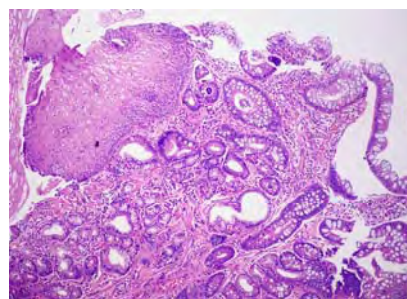
Caso 9: EB largo lengua



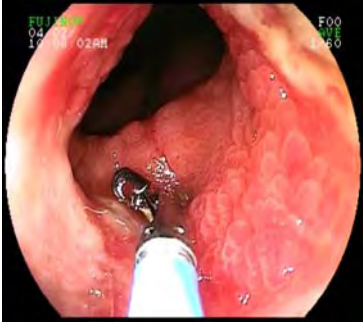
M.O 2.5x10



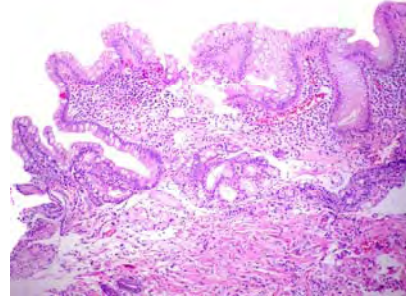
Caso 10: EB largo



M.O 2.5x10



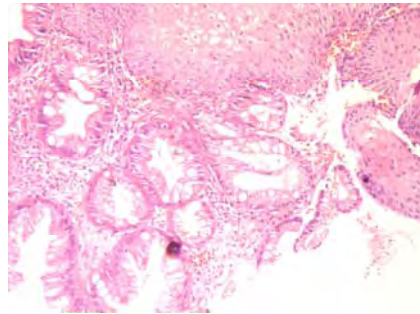
Caso 11: EB largo



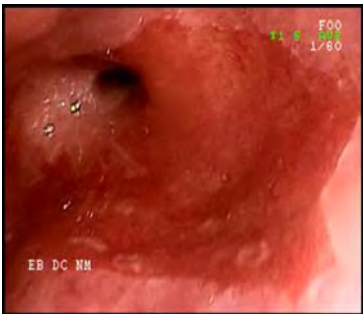
M.O 2.5x10



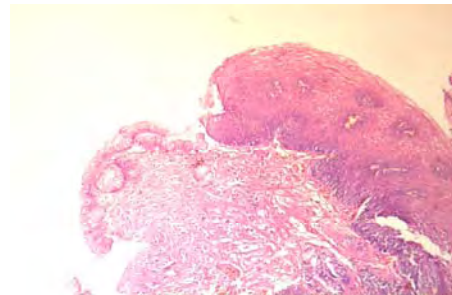
Caso 12: EB corto



M.O 2.5x10



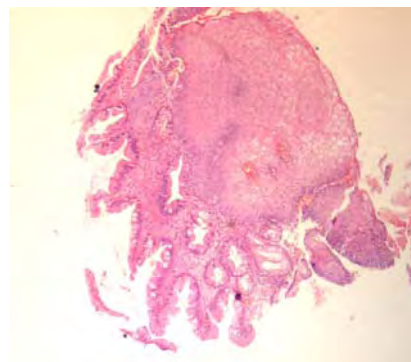
Caso 13: EB circunferencial  
mas estenosis



M.O 2.5x10



Caso 14: EB corto tipo lengüeta



M.O 2.5x10

Respecto a las características demográficas de sexo y edad y la presencia de EB, se observa en el grupo de pacientes con EB predominancia del sexo masculino respecto al femenino, 63.3 % y 36.7% respectivamente, con una relación de 2/1.

En esta serie de pacientes no existe asociación entre EB y sexo ( $p=0.107$ )

**Tabla IV Frecuencias y porcentajes de las variables sexo y edad en grupo control y EB y asociación de estas variables con EB**

Variables	Control		Esófago de Barret		p
	N	%	N	%	
<b>Sexo</b>					
Femenino	51	53,68	11	36,7	0,107
Masculino	44	46,32	19	63,3	
<b>Edad</b>					
18-30 años	22	23,16			0,004
31-40 años	16	16,84	3	10	
41-50 años	16	16,84	4	13,33	
51-60 años	20	21,05	7	23,33	
mas de 60 años	21	22,11	16	53,33	

En el grupo de pacientes con EB predominó el grupo de edad mayor de 60 años, con una edad media de 60.3 años y los rangos de 32 y 79 años respectivamente.

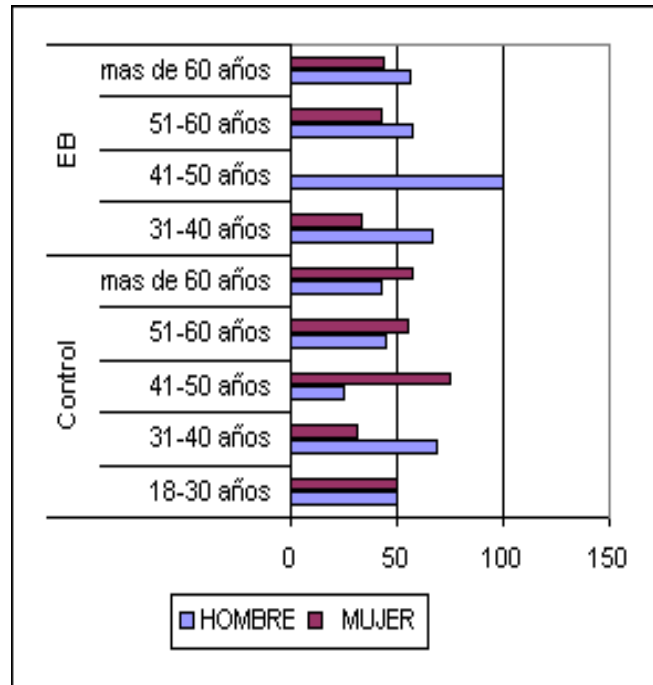
Respecto a la edad existe asociación entre la edad y el diagnostico de EB con un  $p=0.004$

**Tabla V Variable Edad y Sexo por grupo de edad en el grupo Control y EB**

Grupo	Grupo De edad	Sexo	
		Hombre %	Mujer %
CONTROL	18-30 años	50.0	50.0
	31-40 años	68.3	31.3
	41-50 años	25.0	75.0
	51-60 años	45.0	55.0
	> 60 años	42.9	57.1
ESOFAGO DE BARRETT	31-40 años	66.7	33.3
	41-50 años	100.0	--
	51-60 años	57.1	42.9
	> 60 años	56.3	43.8

El EB es mas frecuente en el sexo masculino y en el grupo de edad de mayores de 60 años (considerando ambos sexos)

**Gráfica 2 Características Demográficas de los grupos Control y EB de acuerdo a sexo y grupo de edad.**



**Tabla VI Frecuencias y porcentajes de las Características clínicas de la Variable Reflujo Gastroesofágico (RGE) en el grupo control y EB y la asociación de esta Variable con EB.**

Características clínicas de RGE	Control		Esófago de Barret		P
	N	%	N	%	
<b>Regurgitaciones</b>					
No	40	42,11	8	26,67	0,13
Si	55	57,89	22	73,33	
<b>Horario de regurgitaciones</b>					
No	40	42,11	8	26,67	0,95
Diurno	26	27,37	5	16,67	
Nocturno	19	20	5	16,67	
Ambas	10	10,53	12	40	
<b>Pirosis</b>					
No	78	82,11	13	43,33	0,000
Si	17	17,89	17	56,67	
<b>Disfagia</b>					
No	93	96,84	25	83,33	0,019
Si	2	3,16	5	16,67	
<b>Disfagia por tipo de alimentos</b>					
No	93	97,89	25	83,33	0,327
Liquidos	1	1,05	1	3,33	
Solidos	1	1,05	4	13,33	

<b>Mala digestión</b>					
No	32	33,68	14	46,67	
Si	63	66,32	16	53,33	0,199
<b>Flatulencia</b>					
No	16	16,84	7	23,33	
Si	79	83,16	23	76,67	0,424
<b>Distensión abdominal</b>					
No	28	29,47	10	33,33	
Si	67	70,53	20	66,67	0,689
<b>Asma bronquial</b>					
No	88	92,63	28	93,33	
Si	7	7,37	2	6,67	0,897
<b>Inicio del cuadro asmático</b>					
No	88	92,63	28	93,33	
Desde la infancia	3	3,16	1	3,33	1
Desde la juventud	4	4,21	1	3,33	1

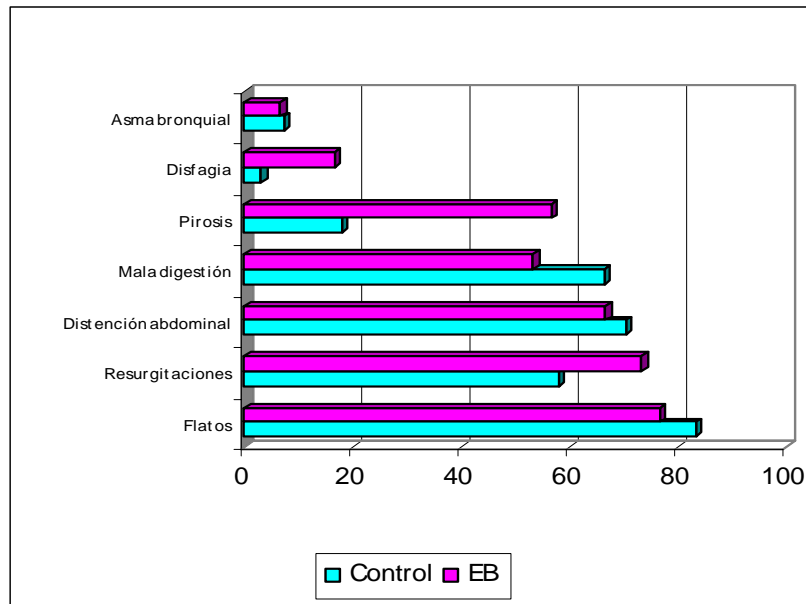
En el presente estudio se ha determinado que la presencia de regurgitaciones es más frecuente en el grupo de EB (73.3%) que en el grupo control (57.8%) mientras que el 26.6% del grupo EB no tuvieron regurgitaciones;. No se ha encontrado asociación ( $p=0.13$ ) entre las regurgitaciones y el EB. Respecto al horario de las regurgitaciones encontramos que su presencia en el grupo de EB fue predominantemente diurna y nocturna a diferencia del grupo control que fue más diurna, con una diferencia estadística significativa ( $p=0.001$ ), lo que nos habla de una asociación entre la presencia de regurgitaciones diurnas y nocturnas con el EB.

**Tabla No. VII Características Clínicas de la Variable RGE en los Grupos Control y EB**

Características clínicas	Control	EB
	%	%
Flatulencia	83,16	76,67
Regurgitaciones	57,89	73,33
Distensión abdominal	70,53	66,67
Mala digestión	66,32	53,33
Pirosis	17,89	56,67
Disfagia	3,16	16,67
Asma bronquial	7,37	6,67

Respecto a la pirosis en la mayoría de pacientes con EB estuvo presente y no así en el grupo control, 56.6% y 17.8% respectivamente y existe fuerte asociación con EB con una  $p=0.000$ . La disfagia estuvo presente en la minoría de los pacientes con EB y aún así fue mayor que en el grupo control siendo la disfagia mas frecuente a alimentos sólidos y le confiere asociación con EB con una  $p=0.019$  comparado con el grupo control. Respecto a la presencia de flatulencia, mala digestión y distensión abdominal son más frecuentes en el grupo control que en EB donde más bien predominan las regurgitaciones y pirosis

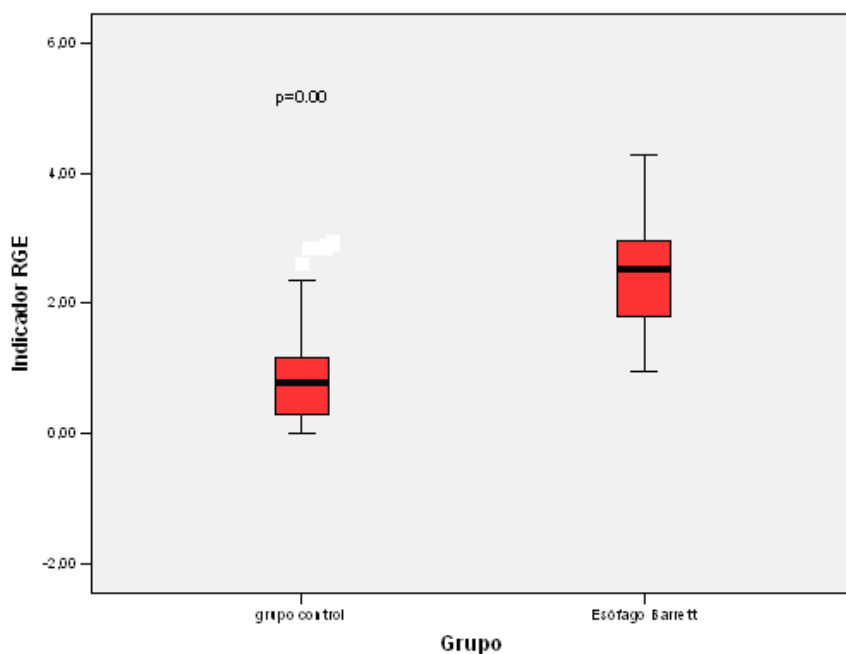
**Grafica 2 Características Clínicas de la variable RGE en los grupos Control y EB**



Se registró que el grupo de EB se caracteriza por la predominancia de regurgitaciones, pirosis y disfagia como síntomas predominantes a diferencia del grupo control donde más bien predomina los síntomas tipo flatulencia, mala digestión, distensión abdominal. El asma bronquial como manifestación extradigestiva de reflujo no mostró ninguna diferencia en ambos grupos.

### Grafica 3 Indicador de Reflujo Gastro Esofágico

#### Grupo control - Esófago de Barrett



De acuerdo al Indicador de manifestaciones clínicas de RGE existe diferencia significativa con  $p=0.00$  entre el grupo control y EB al 5%. Los pacientes del grupo EB tienen más síntomas de RGE que los pacientes del grupo control y los síntomas que los diferencian son las regurgitaciones, la pirosis y la disfagia.

**Tabla VIII Asociación entre manifestaciones clínicas (Indicador de RGE) Versus diagnosticos endoscópicos**

Indicador de RGE	Diagnostico Endoscópico	P
Indicador de RGE	Gastritis crónica	0.874
Indicador de RGE	Esofagitis	0.002
Indicador de RGE	Gastritis erosiva	0.711
Indicador de RGE	Úlcera gástrica	0.287
Indicador de RGE	Cicatriz úlcera	0.770

Prueba estadística: CHI cuadrado

En el presente estudio existe asociación entre las manifestaciones clínicas de esofagitis que fueron registrados en la hoja de recolección de datos, representado por el Indicador de RGE con el diagnóstico endoscópico de esofagitis ( $p=0.002$ ).

No existe asociación entre las manifestaciones clínicas (Indicador) con el diagnóstico endoscópico de gastritis crónica, gastritis erosiva, úlcera gástrica y cicatriz de úlcera.

**Tabla IX Indicador de manifestaciones clínicas de RGE en Grupo Control y EB**

Manifestaciones Clínicas de ERGE (Indicador)	Grupo control		EB		P
	N	%	N	%	
A lo más un síntoma	62	65.26	2	6.67	0,00
dos síntomas	24	25.26	7	23.33	
tres síntomas	9	9.47	21	70.00	

Existe asociación entre el número de síntomas de RGE y EB. ( $p = 0.00$ )  
 Pacientes con mayor número de síntomas se asocian con la presencia de EB.

**Tabla X Indicación de endoscopia digestiva alta en grupos Control y EB**

Indicación de endoscopia	Control		EB	
	N	%	N	%
Esofagitis	18	18,95	150	50
Gastritis	15	15,79		
Disfagia	-	-	1	3,33
Síndrome doloroso abdominal	7	7,37	5	16,67
Síndrome dispéptico ulceroso	25	26,32	4	13,33
Síndrome dispéptico no ulceroso	29	30,53	5	16,67
NM gastrico	1	1,05	-	
Total	95	100.00	30	100.00

No se ha obtenido P (Chi-cuadrado) por no ser cuantificables.

El 50% de pacientes del grupo de EB fueron enviados a endoscopia por presentar síntomas de esofagitis mientras que en el grupo control la mayoría (30.5%) se realizaron endoscopia alta por presentar síndrome dispéptico no ulceroso.

**Tabla XI Frecuencias y porcentajes de Diagnostico de Esofagitis en el Grupo Control y EB**

Diagnosticos endoscópicos	Control		Esófago de Barret	
	N	%	N	%
<b>Esofagitis (Clasificación Sávary)</b>				
Ausencia de esofagitis	85	89,47	-	-
Grado I	6	6,32	-	-
Grado II	4	4,21	-	-
Grado IV	-	-	30	100
EB Isla	-	-	3	10,00
EB corto lengüeta	-	-	20	66,67
EB largo lengüeta	-	-	7	23,33

Respecto al diagnóstico endoscópico de los grupos: en el grupo de EB todos (100%) tienen diagnóstico endoscópico de esofagitis por reflujo grado IV según la Clasificación de Sávary, en el grupo control el 89% de casos no tuvo esofagitis. No se registró casos de Esofagitis Savary III. Respecto al tipo de EB, la mayoría fue EB corto variedad lengüeta (66.6%) seguida por lengüeta largo (23.3%) y EB isla con un 10%.

**Tabla XII Grados de Esofagitis en la biopsia esofagica en los Grupos Control y EB**

Esofagitis	Control		Esófago Barrett		P
	N	%	N	%	
Ausencia de esofagitis	66	69.47	23	76.67	0,004
Esofagitis de alto grado	8	8.42	7	22.33	
Esofagitis de bajo grado	21	22.11	0	0	

La presencia de esofagitis en general ha mostrado una asociación importante con EB,  $p=0.004$ .

La biopsia esofágica en la mayoría de los pacientes de ambos grupos no mostró hallazgos de esofagitis, la diferencia entre ambos fue que, el 23.3% de EB presentó esofagitis de alto grado y ninguno de bajo grado, no se reportó ningún caso de displasia mientras que en el grupo control se encontró con más frecuencia esofagitis de bajo grado en 22.1% y la minoría (8.1%) esofagitis de alto grado.

**Tabla XIII Frecuencias y Porcentajes de las Variables Reflujo biliar y Hernia Hiatal en el Grupo Control y EB y la Asociación de éstas variables con EB.**

Variables	Control		EB		P
	N	%	N	%	
<b>Reflujo biliar</b>					
Ausente	86	90.53	24	80	0,193
Presente	9	9.47	6	20	
<b>Hernia hiatal</b>					
Ausente	87	91.58	29	96.67	0,686
Presente	8	8.42	1	3.33	

No se ha encontrado asociación entre reflujo biliar ni hernia hiatal ( $p > 0.05$ ) respecto al grupo de EB. O sea que los pacientes con EB pueden ó no tener HH y reflujo biliar. La variable reflujo biliar estuvo presente con mayor frecuencia en el grupo de EB 20% en comparación de solo un 9.4% en el grupo control, mientras que la presencia de hernia hiatal no tiene diferencia porcentual en ambos grupos.

**Tabla XIV Asociación entre manifestaciones de RGE (Indicador de Reflujo) y Hernia hiatal**

Hernia Hiatal	Indicador de RGE			Total	p
	Bajo	Medio	Alto		
Ausente	29	60	27	116	0.2
Presete	2	7	0	9	
Total	31	67	27	125	

Hemos observado que en esta serie no existe asociación entre la hernia hiatal y el indicador de RGE, esto quiere decir que las personas que tienen manifestaciones clínicas de reflujo pueden tener ó no hernia hiatal

**Tabla XV Frecuencias y porcentajes de la Variable Helicobacter pylori en los Grupos Control y EB y la Asociación de esta Variable con EB**

Variable Helicobacter Pylori	Control		Esófago Barrett		P
	N	%	N	%	
Hp negativo	46	48,42	20	66,67	0,081
Hp positivo	49	51,58	10	33,33	

La biopsia gástrica que fue practicada para investigar la presencia de Hp, mostró positividad en 2/3 del grupo de EB (66.6%) frente a 48.4% del grupo control, a pesar de haber sido positivo en la mayoría de pacientes con EB, no ha mostrado asociación con el EB  $p=0.081$ , quiere decir que la presencia o ausencia de Hp no tiene relación con la presencia de EB.

**Tabla XVI Frecuencias y Porcentajes de las Variables: Obesidad y Antecedente de esofagitis en los Grupos Control y EB y la Asociación de estas variables con EB**

Variables	Control		Esófago de Barret		p
	N	%	N	%	
<b>Obesidad</b>					
No obeso	53	55,79	10	33,33	0,057
Obeso I	39	41,05	17	56,67	
Obeso II	3	3,16	3	10	
<b>Antecedentes de esofagitis</b>					
Sin antecedente	81	85,26	11	36,67	0.000
Esofagitis menos de un año	11	11,58	1	3,33	
Esofagitis más de un año	3	3,16	18	60,00	

Respecto a la variable obesidad, la mayoría de los pacientes del grupo EB presentaron obesidad grado I, mientras que en el grupo control la mayoría no tiene obesidad. No se ha registrado pacientes con obesidad grado III.

En el presente estudio no se registró asociación entre obesidad y EB ( $p=0.056$ )

En el grupo de EB predomina (60%) el antecedente de esofagitis de mas de 1 año de evolución, mientras que en el grupo control el 81% no tiene antecedente de esofagitis, llamando la atención que el 36.6% de casos de EB no tiene antecedente de esofagitis.

Existe una fuerte asociación entre el antecedente de esofagitis y la presencia de EB con  $p=0.000$ , por lo tanto es mas probable que un paciente con antecedente de esofagitis tenga EB que aquel que no tiene antecedente de esofagitis.

**Tabla XVII Asociación entre manifestaciones de RGE y Obesidad**

Obesidad	Indicador de RGE			Total	p
	Bajo*	Medio	Alto		
No obeso	15	32	16	63	0.71
obeso I	15	32	9	56	
obeso II	1	3	2	6	
Total	31	67	27	125	

\*Bajo: a lo mas un síntoma Medio: dos síntomas Alto: tres sintomas

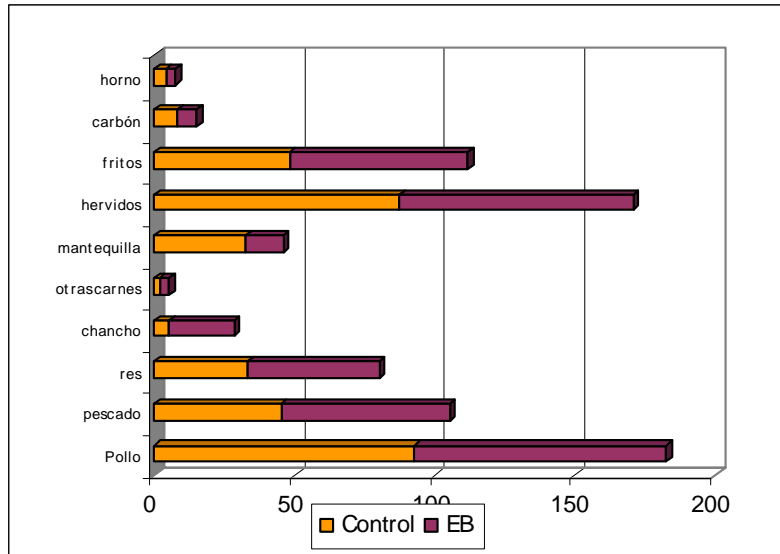
Dado que el concepto de que la obesidad promueve la presencia de RGE y éste a su vez genera el EB, hemos estudiado si existe o no asociación entre la obesidad y el indicador de RGE, encontramos un  $p=0.71$  que niega dicha asociación, esto quiere decir que las personas obesas y no obesas pueden presentar manifestaciones clínicas de reflujo.

**Tabla XVIII Dieta: Consumo de alimentos y formas de preparación en los Grupos Control y EB**

Consumo de alimentos y formas de preparación	Control		Esófago de Barret	
	N	%	N	%
Pollo	88	92,63	27	90,00
Pescado	43	45,26	18	60,00
Res	32	33,68	14	46,67
Chanco	5	5,26	7	23,33
otras carnes	2	2,11	1	3,33
Mantequilla	31	32,63	4	13,33
<i>Formas de preparación</i>				
Hervidos	83	87,37	25	83,33
Fritos	46	48,42	19	63,33
Asado :Carbón	8	8,42	2	6,67
Horno	4	4,21	1	3,33

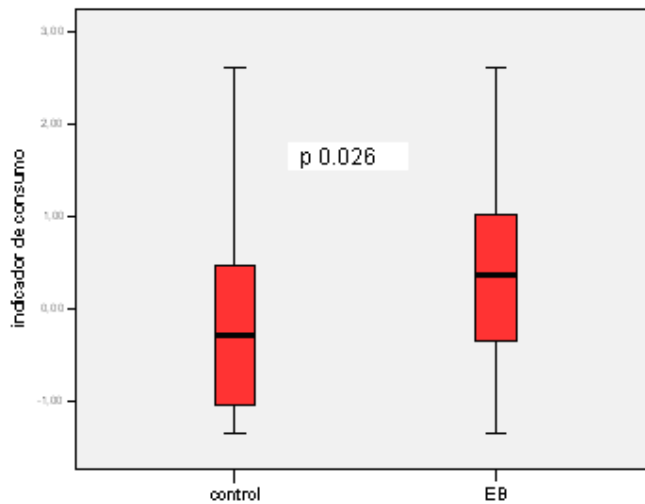
Ambos grupos ingieren alimentos similares, habiendo una diferencia notable en el grupo EB que consume más carne de cerdo (23.3%) en comparación al grupo Control (5.4%); respecto a la forma de preparación de los alimentos se observa que el consumo de alimentos fritos diferencia a ambos grupos siendo ésta la mas frecuente forma de preparación en el grupo de EB (63.3%) contra un 48.4% del grupo control.

**Gráfica 4 Consumo de alimentos en Grupo Control y EB**



El consumo de cerdo y preparación de alimentos fritos, diferencia a los pacientes del grupo EB del grupo control, el resto de características son similares en ambos grupos.

**Gráfica 5 Indicador de Consumo de alimentos Grupo Control y EB**



De acuerdo al Indicador de consumo de alimentos existe diferencia significativa entre el grupo control y EB al 5% ( $p = 0.026$ ).

El consumo de cerdo y la forma de preparación frito, diferencia al grupo de EB del grupo control. El consumo de otras carnes y preparados en otras formas diferentes no diferencia a los grupos.

**Tabla XIX Variable Indicador de Consumo de alimentos en los grupos Control y EB**

<b>Indicador de consumo</b>	<b>Control</b>		<b>EB</b>		<b>P</b>
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	
Mínimo	39	41%	7	023%	0.00
Promedio	37	39%	4	13%	
Máximo	19	20%	19	63%	
Total	95	100%	30	100%	

Existe asociación entre indicador de consumo y la presencia de EB ( $p=0.00$ ), a un nivel de 10% de significación.

Las personas que consumen más cerdo, preparados fritos son los que presentan EB.

**PERFIL DEL GRUPO EB Y CONTROL, REPRESENTADO EN EL PLANO FACTORIAL DE ACUERDO AL ANÁLISIS DE CORRESPONDENCIA MULTIPLE DE LAS VARIABLES**

En el Primer Plano Factorial ( gráfica 6) se ha considerado las siguientes variables:

Sexo, edad (grupo de edad).

Obesidad.

Presencia de Hp.

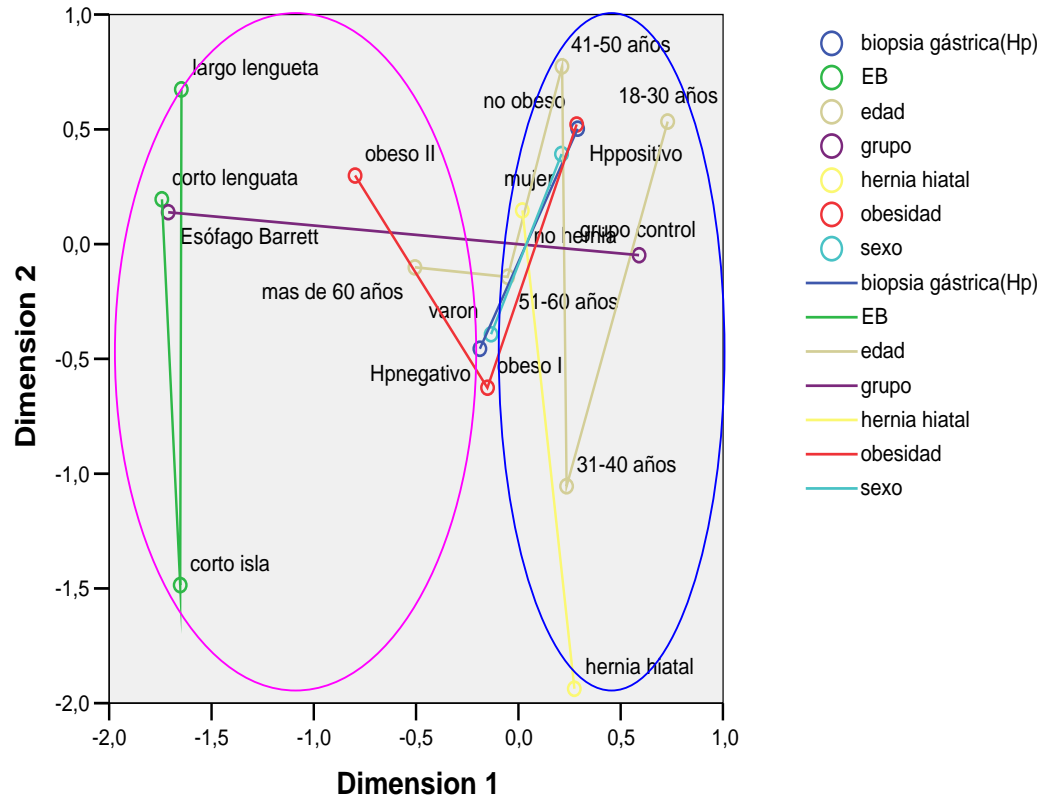
Hernia hiatal

Esofagitis: Diagnostico endoscopico de acuerdo a clasificación de Sávary Miller.

(Esofagitis Grado IV: EB)

## GRAFICA 6

### Plano factorial - Características asociadas EB y Grupo control

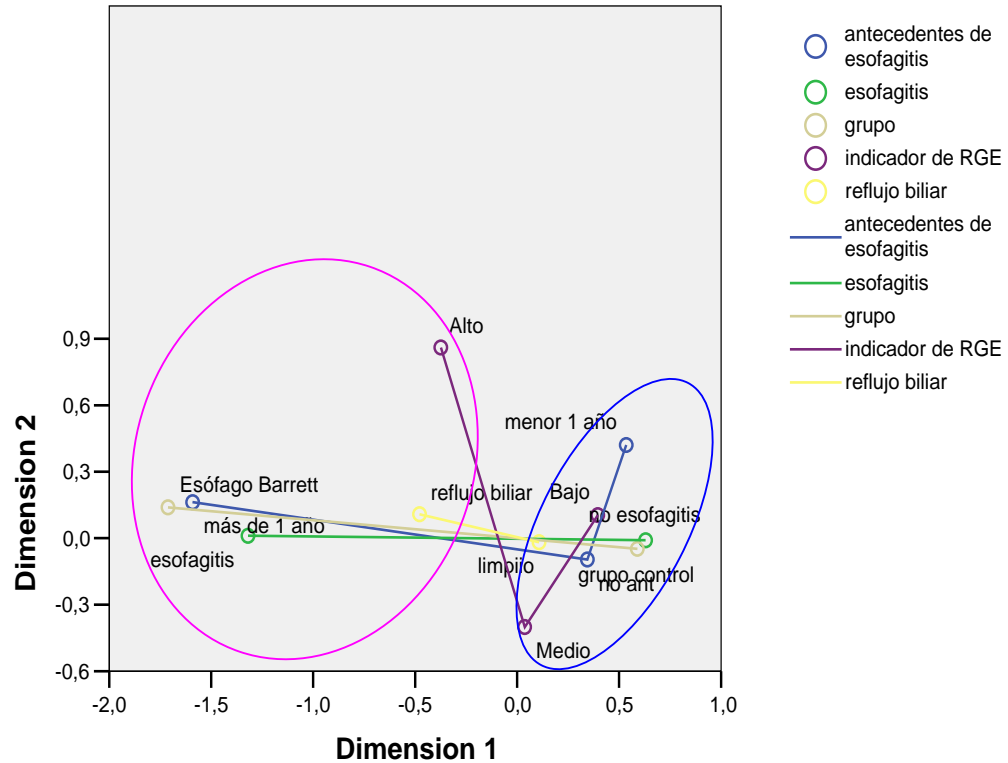


Se observa que hacia la izquierda confluyen las características que definen el grupo EB, observamos que a éste grupo se asocian personas, varones, mayores de 60 años, obesos de grado II, con diagnóstico endoscópico de Esofagitis Clasificación de Sávary Miller Grado IV: EB tipo isla, corto lenguaeta, largo lenguaeta. El grupo control se encuentra hacia la derecha y observamos que se asocia a personas menores de 60 años, no obesas y con Hp positivo, no tienen diagnóstico endoscópico Grado IV (ningun tipo de EB).

En el segundo gráfico del Plano Factorial se muestra la asociación de: antecedentes de esofagitis (no antecedente, menos o más de 1 año), diagnóstico histológico de esofagitis (alto o bajo grado), manifestaciones de RGE (Indicador: alto, medio, bajo) y reflujo biliar.

## GRAFICA 7

### Plano factorial - Características asociadas EB y Grupo control



Se observa a la derecha los individuos que no tiene antecedentes de esofagitis, tienen esofagitis de bajo grado, sin reflujo biliar y presentan menos manifestaciones de reflujo gastroesofágico y a la izquierda a los individuos que tienen antecedentes de esofagitis de más de 1 año, histología de esofagitis de alto grado y de acuerdo al Indicador de reflujo tienen más manifestaciones de reflujo.

De esta manera esta gráfica define el perfil del grupo de EB a la izquierda y define al grupo control hacia la derecha, estableciéndose una clara diferenciación entre ambos grupos de acuerdo a la asociación con las variables.

**Tabla 20 MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA EVALUAR LOS FACTORES DE RIESGO EN ESÓFAGO DE BARRETT**

Características clínicas	Coeficiente	Error Estándar	Estadística de Wald	p	OR	Intervalo de confianza del 95% para OR	
						inferior	superior
<b>Sexo</b>	<b>-1.45</b>	<b>0.77</b>	<b>3.62</b>	<b>0.06</b>	<b>0.23</b>	<b>0.05</b>	<b>1.05</b>
<b>Edad</b>	<b>0.94</b>	<b>0.31</b>	<b>9.49</b>	<b>0.00</b>	<b>2.57</b>	<b>1.41</b>	<b>4.69</b>
Obesidad	-0.26	0.65	0.17	0.68	0.77	0.22	2.72
Hp	-1.19	0.78	2.28	0.13	0.31	0.07	1.42
reflujo biliar	0.96	1.01	0.92	0.34	2.62	0.36	18.83
<b>antecedentes de esofagitis</b>	<b>2.70</b>	<b>0.67</b>	<b>16.04</b>	<b>0.00</b>	<b>14.81</b>	<b>3.96</b>	<b>55.41</b>
Indicador de RGE	0.87	0.49	3.18	0.07	2.40	0.92	6.27
<b>Indicador de consumo de alimentos.</b>	<b>2.16</b>	<b>0.68</b>	<b>10.04</b>	<b>0.00</b>	<b>8.67</b>	<b>2.28</b>	<b>32.99</b>
Hernia hiatal	-0.86	1.40	0.38	0.54	0.42	0.03	6.58
Constante	-8.13	1.90	18.41	0.00	0.00		

Los resultados obtenidos en este estudio son:

1.-Factores de riesgo:

. Detectados a menos del 5% de significancia

-Edad (p0.00)

-Antecedentes de esofagitis (p0.00)

-Indicador de consumo (p0.00)

. Detectados a menos del 10% de significancia

-Indicador de RGE (p0.07)

2.-Factor de protección:

.Detectado al 10% de significancia:

-Sexo (p0.06)

**VARIABLES:**

1. Variable sexo: OR es 0.23. Este OR es menor que 1, es factor de protección, entonces es menos probable que las mujeres presenten EB, dicho de otra manera en las mujeres disminuye 3.35 veces la probabilidad de presentar EB.  $(1 - 0.23/0.23=3.35)$ .

2. Variable edad: OR es 2.57. A mayor edad se incrementa en 2.57 veces la probabilidad de presentar EB.

3. Variable antecedente de esofagitis: OR es 14.81. En los pacientes que tienen antecedente de esofagitis se incrementa en 14.81 veces la probabilidad de presentar EB

4. Variable Indicador de consumo: OR es 8.67. En las personas que tienen mayor consumo de carne de cerdo, res y pescado preparados fritos se incrementa 8.67 veces la probabilidad de presentar EB

5. Variable reflujo gastroesofágico: OR es 2.40. La presencia de más síntomas de reflujo como regurgitaciones, pirosis y disfagia incrementa en 2.40 veces la probabilidad de presentar EB.

## **V.- DISCUSIÓN**

### **5.1 Discusión de resultados.**

#### **PREVALENCIA DE EB**

El EB, antes de la década del 70, fue raramente diagnosticado y se habían publicado en la literatura mundial, sólo decenas de casos haciendo uso endoscopios rígidos (411). Años posteriores la definición y manejo de EB se hizo por grupos de estudio sin llegar a una unidad de criterios, en nuestro país ocurrió el mismo fenómeno, en 1999 la Sociedad de Gastroenterología del Perú (SGP) realiza un Curso de Concenso en EB ( 90 ) y es cuando se sientan las bases para el diagnóstico de EB.

La importancia del estudio de esta entidad radica en el potencial conocido respecto al desarrollo de adenocarcinoma del esófago, cuya incidencia está aumentando rápidamente. En series quirúrgicas de pacientes atendidos entre 1979 y 1992, más del 60% de los cánceres de esófago fueron adenocarcinomas (61). Se ha demostrado que la creciente incidencia de adenocarcinoma de esófago es mayor que la de cualquier otro cáncer en Estados Unidos. Tendencias parecidas se han detectado en Australia y Nueva Zelanda (342,411,412). El desarrollo de un adenocarcinoma es un proceso gradual que se inicia con una leve displasia del epitelio, que luego se intensifica, seguido de adenocarcinoma precoz y finalmente, cáncer invasivo. El riesgo de desarrollar un cáncer asociado al esófago de Barrett parece ser entre 30 y 125 veces mayor (413) y la prevalencia de cáncer en pacientes con esófago de Barrett varía entre el 8 y el 40% (11,25, 414).

De ahí la importancia de conocer y reconocer los llamados factores de riesgo que condicionan la aparición del EB. En países donde la prevalencia es alta (415) se ha definido con cierta claridad estos factores, sin embargo aún queda muchas interrogantes que responder al respecto como son el papel que juegan la idiosincrasia, las formas de vida de los pueblos, hábitos alimentarios, el medio ambiente etc.

En el Centro de Endoscopia Digestiva del Servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza que fue fundado el año 1,977, no existe registro de datos respecto a esta condición (EB) más que hallazgos esporádicos de informes histológicos de metaplasia intestinal en esófago. Dado estos antecedentes y teniendo en cuenta que el presente estudio fue planeado bajo protocolo y recordando lo dicho por Alan Cameron (128) respecto a que "...los antiguos reportes hubieran encontrado más Barrett, si lo hubieran buscado", buscamos esta patología teniendo como punto de partida los hallazgos endoscópicos para luego ser confirmado por la histología.

Respecto a la incidencia del EB, no contamos con información nacional al respecto. La prevalencia del EB en el HAL durante el año 2004, fue 0.30% considerado sobre 9,820 endoscopías nuevas. Los pacientes acudieron a realizarse endoscopia alta por primera vez por diferentes motivos. Se encontró 228 casos de pacientes que cumplieron criterio endoscópico (epitelio columnar por lo menos en 3cm. entre la UEG y la UEC), el estudio histológico reveló metaplasia columnar de tipo gástrico en 95 casos y epitelio glandular tipo intestinal en 30 casos (EB). Estos resultados semejan a estudios recientes que han demostrado que puede haber una marcada disparidad entre los hallazgos endoscópicos y los esperados en la biopsia, uno de ellos estudió un grupo de pacientes con sospecha endoscópica de EB pero el estudio histológico fue negativo para metaplasia intestinal, se les realizó una nueva endoscopia luego de 2 años; en ella el 42% de los pacientes no tenían evidencia endoscópica o histológica de EB y el 46% continuó con criterio endoscópico de EB, sin confirmación de metaplasia intestinal en la biopsia (413). Estos datos sugieren que

la endoscopia debe ser confirmado por histología, evaluando este hecho Nimish Vakil y col en la declaración de la Definición y clasificación de la ERGE de Montreal (414) consideraron necesario elegir un término para reconocer aquellos cuadros en los cuales el aspecto endoscópico no es confirmado por el estudio histológico y conviene en llamar a estos casos como “esófago de Barrett sospechado endoscópicamente”

El sobre diagnóstico de EB registrado en el presente estudio también se ha observado en otros estudios de investigación (415-417).

La prevalencia encontrada en el presente estudio es similar si comparamos con otro estudio nacional retrospectivo (418) en el hospital Nacional Cayetano Heredia teniendo como punto de partida el diagnóstico histológico de EB, ellos encontraron una prevalencia de EB de 0.3% entre los años, 1996-2002, mientras que otro estudio nacional (419) en una clínica privada encontró una prevalencia de 5.8% en pacientes quienes presentaban pirosis y Barreda F y col. (89) reportó una prevalencia de 0.64%. Estos trabajos nacionales incluyendo el presente estudio reportan prevalencias bajas a pesar de haberse estudiado diferente número de endoscopias digestivas hallazgo estadístico que es soportado por Van Soest y col (420) quien encontró que la incidencia de EB se incrementa independientemente del número de endoscopias. La prevalencia de EB en países vecinos como Colombia, reportado por Melguizo M. (129) es 2.2 %, en Mexico por Gomez Peña N y col (421) 0.26%., también similar al presente estudio.

En general la prevalencia del EB es de 0.45 a 2.2% en todos los pacientes sometidos a EDA, y de 12 % en pacientes con síntomas de reflujo (62).

Comparando nuestra prevalencia con estudios internacionales nos ubicamos en el grupo de baja prevalencia, Cameron (61) revela un 0.3 a 2% de prevalencia de EB, países Asiáticos como Japon tienen una prevalencia similar de 0.3 a 0.6% (60), un estudio internacional multicéntrico que comprendió países de Europa del Este, Asia, América Central y América del Sur reveló una prevalencia de 0.6 a 1%, en Asia de 0.06% a 4.6% (422).

El siguiente cuadro muestra diferentes estudios retrospectivos realizados en pacientes con y sin síntomas de RGE y que se realizaron endoscopia por diferentes indicaciones clínicas.

Estudios Retrospectivos de pacientes con y sin síntomas de reflujo, con endoscopia por diferentes indicaciones clínicas.

<b>Estudios</b>	<b>No. Pacientes</b>	<b>No. EB</b>	<b>% de pacientes con EB</b>
Naef et al., 1975	6,368	140	2.2 %
Burbige and Radigan, 1979	203	8	3.9 %
Rothery et al., 1986	5,534	58	1.0 %
Cooper and Barbezat, 1986	4,448	52	1.2 %
Ovaska et al., 1989	12,499	32	0.25%
Herlihy et al., 1984	906	18	2.0 %

(62) RW Philips, RKH Wong, Gastroenterol Clin North Am 1991; 20:791

Merece especial comentario la serie de Ovaska y col (1989) quien realizó 12,499 endoscopias y encontró 32 casos de EB que hacen una prevalencia de 0.25%, similares resultados a los encontrados en el presente estudio.

Las prevalencias comparativas varían grandemente de 0.9 a 4.5% dependiendo del tipo de población estudiada y la definición usada; Cameron y col (57) en un estudio comparativo en Minnesota (USA) reportó la prevalencia clínica de EB en 22.3/100,000 y en autopsias fue 376/100,000 lo que reveló que la prevalencia se incrementó 16 veces más de lo esperado, otro estudio también en autopsias encontró 2 casos de EB en 223 autopsias (0.9%) (423), lo que sugiere que aún existe una gran proporción de pacientes que permanecen sin diagnóstico (132,133,242)

Países desarrollados reportan más casos de EB probablemente favorecidos por la utilización de tecnología de punta en equipos endoscópicos (NBI, Endomicroscopio, etc) y la práctica rutinaria de técnicas de cromosendoscopia (57,424),

La explicación del porque unos países tienen baja prevalencia (Japón, países asiáticos, africanos, y algunos sudamericanos) comparada a otros con prevalencias mayores (países occidentales y europeos) aún no han sido bien definidas; se habla de diferencias culturales en la percepción e interpretación de síntomas, variaciones genéticas (425) incluso influencia de factores medio ambientales (426)

Respecto a los tipos de EB encontrados, el más frecuente fue el circunferencial corto tipo lengüeta (66.70%), cifras similares encontradas en México (421), en Chile (241), y otros (427,428); a diferencia del estudio nacional del Hospital Cayetano Heredia (421) que reporta un 58% de EB largo, mientras que en el presente estudio se encontró EB largo en menor porcentaje (23.30%) de casos, similar a otros estudios internacionales (57,122). Se ha observado un incremento de EB largo en presencia de mayor severidad del reflujo (130), por lo tanto riesgo más elevado de desarrollar adenocarcinoma esofágico (1, 181, 429-432)

En el presente trabajo el análisis del estudio histológico de las biopsias de esófago mostró que el 23% tenían además de metaplasia intestinal, cuadro de esofagitis de alto grado a diferencia del grupo control que el 22% mostró esofagitis de bajo grado y ninguno de alto grado, haciéndonos notar que el EB es un proceso evolutivo que implica cambios inflamatorios y metaplásicos (151,152)

## **SEXO Y EDAD**

Respecto al sexo y edad, el EB predominantemente se presentó en varones del grupo de edad mayores de 60 años, edad promedio 60.3 años, con una relación de hombres y mujeres de 2:1. Estos hallazgos son similares a los encontrados por otros trabajos nacionales (89,418) e internacionales (129,138,221), a diferencia de otros estudios que reportan una relación de H: M de 10:1, (2,135,136,433).

En el presente estudio el EB fue más frecuente en el sexo masculino del grupo etario mayor de 60 años hallazgo similar a otros estudios de investigación. (1, 139, 434,435). A diferencia de otros que encontraron la edad media de 55 años al momento de diagnóstico (2, 15, 129, 436,433)

En nuestro estudio el EB se presenta con mayor frecuencia en el sexo masculino (63%), sin embargo en esta serie de pacientes no existe asociación entre EB y sexo ( $p=0.107$ )

Analizando el sexo como factor de riesgo para EB de acuerdo al presente estudio se ha encontrado al sexo femenino como un factor protector contra el EB (OR menor que 1), por

lo que la probabilidad de presentar EB en el sexo femenino disminuye 3.35 veces.

Analizando la asociación entre la edad y la presencia de EB observamos que existe asociación estadísticamente significativa ( $p=0.004$ ), y como factor de riesgo es también significativo ( $p=0.00$ ),  $OR=2.57$ ; IC 95% 1.41-4.69, esto quiere decir que a mayor edad se incrementa en 2.57 veces la probabilidad de presentar EB, hallazgo similar al estudio de Cameron y col (437).

## **REFLUJO GASTROESOFAGICO (RGE)**

El esófago de Barrett, en la mayoría de los casos es producto de un reflujo gastroesofágico intenso, prolongado y mal controlado (438,130)

La asociación entre EB y RGE fue planteada precozmente luego de su descripción inicial y confirmada en 1970 por Bremner y col (436). El origen de este nuevo epitelio serían células totipotenciales ubicadas en la capa basal o germinativa del epitelio esofágico (1, 434,439). En el presente estudio se ha evaluado la esofagitis desde el punto de vista clínico, endoscópico e histológico. Dada la diversidad de manifestaciones clínicas, se construyó un Indicador a fin de homogenizar los síntomas de los pacientes y se determinó el perfil del grupo EB mediante el Análisis de Correspondencia Múltiple de las variables. El estudio endoscópico fue evaluado mediante la clasificación de Sávary que considera al EB en el grupo de Esofagitis por reflujo Grado IV (61, 340,341)

De acuerdo al estudio porcentual de las manifestaciones digestivas del RGE, encontramos que la mayoría de pacientes con EB (73.3%) tuvieron regurgitaciones a diferencia del grupo control (57.8%) dato similar encontrado por Melguizo en Colombia (236). El 26% de pacientes con EB no presentaron regurgitaciones. Esta característica no tuvo significancia estadística ( $p=0.13$ ). Respecto al horario de presentación el 40% de pacientes con EB sufrieron regurgitaciones diurnas y nocturnas a diferencia del grupo control en que la mayoría 27% tuvo regurgitaciones solo diurnas, dato que tiene significancia estadística ( $p=0.001$ ) por lo tanto los pacientes que tienen regurgitaciones diurnas y nocturnas se asocian con la presencia de EB.

En este estudio encontramos que la pirosis es un síntoma de RGE que está asociado a EB ( $p=0.00$ ), 56.67% de pacientes con EB presentaron disfagia contra 17.89% del grupo control

La disfagia a sólidos como síntoma de RGE se presentó en la minoría de casos de EB pero representó diferencia significativa ( $p=0.01$ ) respecto al grupo control.

El resto de manifestaciones digestivas de RGE no presentaron significancia estadística en el análisis de este estudio.

El Indicador de RGE mostró que las regurgitaciones, pirosis y disfagia, son los síntomas más importantes en los pacientes con EB (70%). Verificamos que el 6% de pacientes con EB son oligosintomáticos, similar resultado ha sido reportado por otros estudios (1,130, 133, 243,437,442,443). No hemos encontrado ningún paciente asintomático a diferencia de otros estudios (242) que refieren que a pesar que el EB representa probablemente la expresión más intensa del espectro fisiopatológico del RGE, hasta un 25% de los pacientes con EB "largo" o "clásico" son asintomáticos. De acuerdo a estas publicaciones surge la interrogante de porque todos los pacientes con RGE no tienen EB, existiría una predisposición genética para su ocurrencia (444,445) o bien no sólo el RGE sería el único factor etiológico (207,446).

El análisis comparativo de las manifestaciones de RGE entre el grupo de EB y control mediante el Indicador de Reflujo, los pacientes con EB se asocian con un mayor número de síntomas de RGE que el grupo control ( $p=0.00$ )

El modelo de Regresión Logística define al RGE como un factor de riesgo ( $p= 0.07$ ) al 10% para desarrollar EB al incrementar 2.40 veces la probabilidad de tener EB en comparación con el grupo control, hallazgos similares a otros estudios (130,318,437,447), Sin embargo hay estudios que no encuentran asociación entre EB y RGE. (132)

Es importante resaltar la relación del EB y el adenocarcinoma de esófago, una publicación (448) refiere que el RGE por sí mismo no predispone al adenocarcinoma, es necesaria la presencia del EB, otro estudio menciona lo contrario, dice que el EB parece ser un común pero no necesario paso en la evolución de adenocarcinoma (437). Mientras que un estudio de cohorte en pacientes con EB, esofagitis y simple reflujo encontró que el EB incrementa el riesgo de adenocarcinoma aproximadamente en 30 veces más comparado con la población general (448). Otros estudios comunican que sus hallazgos no apoyan que el RGE por sí solo predispone al cáncer (413, 447,451,452 ,453,454). En el desarrollo del presente estudio encontramos 4 casos de adenocarcinoma concomitante a EB.

En nuestro medio el RGE ha sido estudiado como una entidad aislada (372) y Miguel Chavez, en el Hospital Arzobispo Loayza, con motivo de Tesis de Maestría, ha estudiado la prevalencia de síntomas de reflujo en la población de Lima y encontró una prevalencia anual global para pirosis de 32.3%, para regurgitaciones 44.8% y pirosis y/o regurgitación 55.8%. No existe ningún estudio que haya evaluado los factores de riesgo de EB por lo cual no se puede hacer comparaciones de grupos de estudio nacionales.

En el presente estudio reportamos que existe asociación entre las manifestaciones de RGE y el diagnóstico endoscópico de esofagitis ( $p 0.002$ ), al igual que otros estudios que demuestran que el EB es más frecuente en pacientes con indicación de endoscopia por síntomas de RGE (esofagitis) que en aquellos pacientes a quienes se les realiza endoscopia por otros motivos.

Investigamos el asma como manifestaciones extraesofágicas de la ERGE, debido a la alta prevalencia de RGE entre asmáticos (33-89%) (455). Encontramos reportes de hace 10 años que sustentan la asociación entre RGE y asma bronquial, se ha mencionado que si la presencia de RGE produce o agrava el asma entonces es manifestación de ERGE y existe evidencia epidemiológica ya que alrededor del 75% de asmáticos tienen reflujo ácido y 40% tienen esofagitis por reflujo.(456-459). La prevalencia de RGE se considera en la actualidad en el rango de 47 a 64% en infantes y de 33 a 90% en adultos según sean los parámetros diagnósticos utilizados para definir el RGE (460,461). En Mexico Soria J y colaboradores (455) han reportado una incidencia de EB de 4.4% en una serie estudiada, en nuestro medio no se ha encontrado reportes que asocien EB y asma. En el presente estudio hemos encontrado 6.6% de pacientes con asma y EB similar al encontrado en el grupo control (7-3%), por lo tanto en nuestro estudio no existe asociación entre EB y asma, resultado influenciado por la exclusión de menores de 18 años, y es conocido que el asma es más prevalente en niños y pre adolescentes.

Merece un comentario los hallazgos anatomopatológicos de las biopsias esofágicas respecto a esofagitis, se encontró esofagitis de alto grado solamente en 7 casos de EB y en ninguno del grupo control, los 23 casos restantes de EB no mostraron signos inflamatorios agudos ni crónicos. Este hallazgo estaría en relación al momento evolutivo del diagnóstico, recordando que la mayoría de pacientes con EB en esta serie tienen historia larga de RGE. No hemos encontrado casos de displasia tampoco de atipia, sí, 4 casos de coexistencia de metaplasia intestinal y adenocarcinoma que fueron excluidos del presente estudio.

## **ANTECEDENTE DE ESOFAGITIS**

Hemos encontrado que el 60% de pacientes con EB tienen como antecedente esofagitis de más de 1 año de duración, mientras que en el grupo control el 85 % no tiene antecedente de esofagitis, lo que está de acuerdo con el trabajo de Lieberman DA (318) quien opina que el EB está fuertemente asociado con la duración de los síntomas de RGE ya que encontró que los pacientes que tienen síntomas de RGE por más de 5 años tienen mayor probabilidad de tener EB en comparación a aquellos pacientes que tenían 1 año de síntomas de RGE. En el presente estudio se ha observado que los pacientes que tienen antecedente de esofagitis incrementan en 2 la probabilidad de tener EB (OR 2.141; IC 1.154-3.973;  $p < 0.05$ ).

Nuestros resultados son comparables a otros como el de Winters C, (130) quien refiere que el RGE de larga evolución es la causa principal del EB, y encontró una prevalencia de aproximadamente 10 a 12%, de EB en pacientes con síntomas crónicos de RGE similares resultados de otros trabajos (462,463,)

En Suecia en 1,999, un estudio experimental de caso control (447) demostró que los pacientes con antecedente de síntomas de reflujo tienen 43 veces más posibilidad de sufrir de EB que aquellos que no tienen antecedente de síntomas de RGE., conclusión similar a la obtenida en nuestro estudio.

Llama la atención que a pesar de que la mayoría de pacientes con EB tuvieron antecedente de RGE, hay un 36.67% de EB que no registra antecedente de esofagitis, similar observación de otros estudios (133, 242,318, 447).

## **REFLUJO BILIAR**

La investigación del reflujo biliar como factor de riesgo para la aparición de EB no reveló asociación entre EB y reflujo biliar en el grupo de EB ( $p=0.193$ ) ya que la mayoría de pacientes de ambos grupos no presentó reflujo biliar, sin embargo es probable que se haya dado un sub registro ya que la observación endoscópica es un pobre indicador para este tipo de reflujo, se ha encontrado para la endoscopia una sensibilidad de 37% y especificidad de 70% y valor predictivo positivo de 55% (464-466). Son numerosos los investigadores que apoyan la influencia del reflujo biliar como factor de riesgo para la presencia de esofagitis por reflujo por lo tanto de EB (198,233, 298-300,312,467-475). Se afirma que el reflujo alcalino contribuye al desarrollo del EB (476), por la presencia de radicales libres comprometidos en el material alcalino refluído. El reflujo mixto, produce mayor daño que el reflujo ácido puro. (80, 305,477)

En el laboratorio de DeMeester, se estudió cultivos de células con exposición repetida a sales biliares a pH de 5-7 observándose un aumento de la frecuencia de mutaciones sin alterar la curva de crecimiento de las células cultivadas. M. Vaezi, (465), refiere que el rol individual de los componentes del material duodenal responsables de la injuria ha sido estudiado en animales de experimentación, extrapolar estos resultados a humanos es problemático de ahí que no existe un "gold standard" para detectar RDGE en humanos. Diversos métodos se han propuesto para estudiar el reflujo duodenogastroesofagico, como el estudio del aspirado del contenido gástrico para medir la concentración de ácidos biliares y tripsina, la evaluación Scintigráfica del RDGE ha mostrado resultados conflictivos, estudios usando Bilitec 2000 (478), miden ácidos biliares sin tener relación con el pH, métodos de estudio no disponibles en nuestro medio. Una observación de mucha importancia es que estudios humanos muestran que el RDGE en medio no ácido (por ejemplo pacientes con gastrectomía parcial) puede causar síntomas pero no causa daño en la mucosa esofágica (479) por lo tanto la supresión ácida agresiva con IBP condiciona una menor injuria

esofagica o la evita ya que el incremento del pH, inactiva los ácidos biliares conjugados que son los ingredientes principales del RDGE causantes de la esofagitis, de esta manera los IBP curarían efectivamente la esofagitis inclusive en casos de severo reflujo en EB. (209,210)

## **OBESIDAD**

Otro factor estudiado es la obesidad. Teóricamente la obesidad se convierte en un factor de riesgo indirecto en la aparición de EB al ser un elemento que predispone a la presencia de RGE, factor de riesgo reconocido en el desarrollo de EB (480). La obesidad predispone al RGE al incrementar la presión intra-abdominal por aumento de la grasa abdominal e incrementa la frecuencia de las relajaciones transitorias del EEI con el subsecuente reflujo, similar efecto se ha observado en pacientes con ascitis y en el embarazo (481,482), otro mecanismo esta relacionado específicamente al componente visceral de la obesidad abdominal, como afirma Hazme en su estudio de investigación (483) encuentra una relación positiva entre la obesidad y el riesgo de EB al demostrar un incremento significativo del riesgo de EB con obesidad y específicamente con la obesidad visceral medida por TAC. La grasa visceral es reconocido metabólicamente activo y ha sido fuertemente asociado con el incremento sérico de citokinas pro-inflamatorias (adipocitocinas) incluyendo la Interleucina 6, y el FNT-alfa (384,385). Las 2 últimas citokinas han sido encontradas como sobre-expresión en esofagitis erosiva y EB.

En el presente estudio el análisis del cuadro de frecuencias y porcentajes de las variables independientes nos permite observar que la mayoría de pacientes con EB (56.6%) tuvieron obesidad grado II y solamente 3 casos (10%) fueron obesos de grado II, comparando con el grupo control donde la mayoría (55.79%) no tuvieron obesidad de ningún grado. Sin embargo no hemos demostrado asociación entre EB y obesidad ( $p > 0.05$  y un OR de 1.55 IC 95% 0.708-3.43). Resultados similares fueron encontrados por otros autores (386,387,447,485-489). Al contrario son numerosos los estudios que más bien apoyan la relación entre el incremento del IMC y la presencia de RGE (73, 352,356,364,372,484,490-494)

Una revisión de Shilun (77) y varios autores de trabajos de investigación relacionados a IMC y RGE (495) refieren que la obesidad esta asociada a la hernia hiatal y la esofagitis por RGE.

Se ha encontrado además que la obesidad esta asociado con un riesgo moderadamente incrementado para adenocarcinoma de esofago (71,480,496-500), estos estudios epidemiológicos indican que la prevalencia de la obesidad es epidémica y juega un papel importante en el incremento de adenocarcinoma del tracto digestivo alto.

## **HERNIA HIATAL (HH)**

Respecto a hernia hiatal (HH), la patogénesis de RGE tiene origen multifactorial; e involucra al EEI, plicatura diafragmatica, clearance esofagico, secreción gástrica, vaciamiento gástrico, presión intra-abdominal y a la hernia hiatal (HH) (501) hay evidencias de que la presencia de la HH esta asociada a síntomas de RGE (502-504) así como con el incremento de la prevalencia y severidad del RGE, con el EB y el adenocarcinoma de esófago. Inicialmente se pensó que la HH tenía que estar presente para que ocurra esofagitis, posteriormente la HH fue considerado un hallazgo incidental, actualmente la HH tiene efecto fisiopatológico importante favoreciendo el reflujo y contribuye a la injuria esofágica particularmente en pacientes con RGE severo (495,505,512-515).

En el presente estudio, solamente un paciente (3.33%) del grupo EB tuvo HH y 8 pacientes en el grupo control (8.42%), no hemos encontrado asociación de HH con el grupo de EB ni con el grupo control, ( $p= 0.686$ ). De acuerdo al Análisis de Regresión Logística, la HH no sería un factor de riesgo  $p=0.56$ , OR 0.42, IC95% 0.03-6.58. Este resultado requiere un análisis particular para tratar de explicar su ocurrencia, en primer lugar considero la presencia de sacos herniarios pequeños que hayan motivado un sub-registro como es reportado en otro trabajo de investigación.(505) debido a varios factores como el movimiento de la UEG durante la deglución, en relación a la plicatura diafragmática, mientras que sacos herniarios grandes son fáciles de identificación endoscópica como radiológicamente. Existe aún dificultad en el reconocimiento de una HH, la mayoría de autores considera la presencia de HH si la plicatura diafragmática es vista 2 cm.o más distal a la UEG, con presencia de pliegues gástricos. (505-507), en la práctica el diagnóstico de HH y su medida se realiza arbitrariamente, teniendo como referencia los cm. marcados en el endoscopio lo cual es incorrecto o inexacto, no hay estandarización relacionada a su diagnóstico, por ejemplo al grado de insuflación de aire que debe usarse o en cual fase de la respiración debe hacerse la medida (507). Considero también la dificultad de precisar la línea Z justamente con la punta del endoscopio o la plicatura diafragmática al margen que, estas referencias anatómicas pueden variar circunferencialmente. Existen pocos datos publicados sobre la correlación entre el diagnóstico endoscópico y radiológico e HH (508,509). Otra manera de analizar éste bajo registro de HH en el presente estudio sería relacionándolo con la obesidad; la mayoría de pacientes con EB han registrado IMC compatibles con obesidad de grado II; si recordamos que teóricamente la obesidad condiciona en razón directa el riesgo de presentar HH (a mayor obesidad, HH de mayor orificio y mayor longitud), nuestros pacientes por no tener obesidad severa en parte tienen menos probabilidad de desarrollar HH, o si lo desarrollan son HH pequeñas difíciles de detectar, esto es corroborado por un estudio (491) que menciona que el excesivo peso corporal está asociado significativamente con la presencia de HH y la probabilidad de HH se incrementa con cada nivel de obesidad.

Por otro lado la obesidad es un factor de riesgo para síntomas de esofagitis por RGE (510) o por la asociación del tipo de comida que ingieren los obesos o por la relación con la HH, (511, 495)

Existe una asociación entre obesidad y HH pero la naturaleza de esta asociación no es aún clara.

La asociación entre HH con EB y adenocarcinoma de esófago se debe a su papel promotor de RGE y no necesariamente por la presencia de HH per sé. (505)

### **HELICOBACTER PYLORI (Hp)**

El Hp es reconocido como un factor importante en la etiología de la gastritis, úlcera péptica, linfoma MALT de bajo grado, y adenocarcinoma gástrico (516-519)

En los últimos 40 años la incidencia de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), el adenocarcinoma de esófago así como el EB se han incrementado (520). La relación entre la infección por Hp y el desarrollo de la enfermedad por RGE ha sido motivo de estudio y controversia. Algunos estudios han mostrado que no existe una asociación causal mientras que otros han sugerido un posible rol protector, se ha propuesto que los pacientes con atrofia gástrica inducida por Hp presentan una disminución de la acidez gástrica y subsecuentemente una incidencia menor de RGE (324,327, 332,355,521-524,535)

En el presente estudio el Hp en el grupo control fue 51.58% mientras que en el grupo de EB fue 33.33%; iguales resultados fueron registrados por otros estudios (525-531). No se ha encontrado una alta prevalencia de infección por H pylori (25%-38%) en pacientes con

esófago de Barrett (212,325). ni se han encontrado diferencias respecto a grupos control (531) como en el presente estudio.

No encontramos asociación entre Hp y EB ( $p > 0.05$ ), y el Análisis de Regresión Logística demuestra  $p > 0.05$ , OR: 0.5 IC 95%, 0.193-1.292, con estos resultados podemos comentar que en el presente estudio la presencia de Hp en EB no influye como factor de riesgo ni como factor protector, resultados similares encontrados por Gisbert JP (532).

Otros estudios (514) encuentran mayor prevalencia de Hp en pacientes con EB que en los controles y demuestran que ni la infección por Hp ni la infección por la cepa Hp cagA+ disminuyen el riesgo de EB en una población con elevada prevalencia de infección por Hp. Conclusiones similares han comunicado otros estudios (534, 336)

A pesar que el objetivo del estudio no fue evaluar la presencia de Hp en esófago es pertinente un comentario. Se sabe que el Hp se detecta en mucosa gástrica o en áreas de metaplasia gástrica en el duodeno o esófago, hecho que suele ir asociado a inflamación activa de la mucosa. Las células del epitelio de Barrett pueden ser colonizadas por Hp en un porcentaje variable que va del 0% al 62%, con una prevalencia media y un porcentaje total del 33% (328, 212,531, 325,536-539, 540) Esta colonización del epitelio de Barrett va asociada casi invariablemente a la presencia de Hp en cavidad gástrica y se desconoce en la actualidad si tiene algún significado clínico si el Hp puede estar asociado a inflamación crónica activa de áreas de mucosa gástrica del epitelio de Barrett, similar a la que se ve en el estómago y en los bordes de las úlceras pépticas. Sin embargo, en contraste con la metaplasia gástrica del duodeno, donde prácticamente siempre se aísla Hp y que parece tener un papel importante en la patogenia de la úlcera duodenal, el microorganismo está ausente en un número considerable de pacientes con inflamación del epitelio de Barrett y no parece tener relación con la esofagitis y úlceras esofágicas (531,325,538,541) aunque este punto es probablemente el más controvertido.

Aunque es tentador relacionar al gran protagonista del estómago (Hp) con el gran protagonista del esófago (reflujo gastroesofágico), en el presente estudio no se ha podido demostrar un papel importante del primero sobre el segundo, tanto como factor favorecedor como factor protector.

## **DIETA Y ESTILOS DE VIDA**

La discusión acerca de la influencia de la dieta en la aparición del EB está en relación al RGE, los factores medio-ambientales son probablemente una de las causas de la enfermedad por RGE (361). Las formas o estilos de vida asociados a síntomas de ERGE incluyen peso, nutrición, consumo de alcohol, de tabaco, de AINES y posición al dormir. Muchos estudios han encontrado riesgo incrementado de esofagitis en pacientes con sobre peso (362,363) pero otros estudios que correlacionan el IMC y síntomas de ERGE han mostrado resultados contrarios (364,365)

El tipo de elementos dietéticos consumidos por muchos pacientes está asociada con la ocurrencia de síntomas de reflujo (66,67). Los pacientes con RGE, por lo general refieren ingesta de comidas con alto contenido graso, dulces, café y té, sin embargo estudios respecto a los componentes de esta dieta sobre las regurgitaciones y la pirosis no han sido concluyentes (68). El rol del alcohol y del tabaco como causa de síntomas de reflujo es también controversial (296)

La presente investigación evaluó la influencia de alimentos con contenido graso, la frecuencia de su consumo y la forma de preparación, observamos que el grupo de pacientes con EB consume mayoritariamente carne de cerdo y la forma de preparación de sus alimentos es frito ( $p=0.026$ ) a diferencia del grupo control, que ingiere menos cerdo y la forma de preparación de sus alimentos es hervido, el Análisis de Regresión Logística

encontró que el consumo de éste tipo de alimentos es factor de riesgo para el EB ( $p=0.00$  y  $OR=8.67.84$ , IC 95%: 2.28-32.99). El consumo de otras carnes y otras formas de preparación no diferencian a los pacientes con EB de los controles. Si recordamos la fisiopatología del RGE coincidimos en que la comida grasa al promover la disminución de la presión del EEI, promueve el RGE que a su vez es riesgo de EB. Nuestro hallazgo concuerda con resultados publicados por Oliveira (66) y Bolin TD. (67). En nuestro medio existe un único estudio realizado en Cuzco por Castelo (372) respecto a factores de riesgo de RGE en éste estudio se encontró que la ingesta de grasas tiene una débil fuerza de asociación estadística respecto a ERGE ( $OR=1.43$ )

Nosotros no estudiamos la ingesta de alcohol ni tabaco a pesar que fue motivo del interrogatorio como consta en la ficha de recolección de datos, porque percibimos sesgo al registrar respuestas poco confiables por ser falsos negativos. Un trabajo de investigación en Alemania (366) encontró que la presentación de manifestaciones de ERGE en una población en general se da en: obesos, ingesta de bebidas “spirits” y el tabaco, más no así la ingesta de café, té, cerveza, vinos, y la actividad física, el consumo de frutas y proteínas fueron más bien factores protectores (480), a pesar que observaron que sujetos con síntomas de RGE tienen dieta rica en grasa no se observó significancia estadística en el análisis multivariado. Meining y col. (296) reportan que los ejercicios físicos provocan síntomas de reflujo al promover la relajación del EEI.

Otros estudios reportados respecto al papel del alcohol, y el tabaco tienen resultados inconsistentes (296-400, 542). Llama la atención la investigación de Zhang et al (543) quien en un estudio multicéntrico identificó que la elevada ingesta de calorías y grasa son un fuerte factor de riesgo para adenocarcinoma de esófago y de la unión esófago-gástrica

El consumo de ciertos alimentos, el efecto de ejercicios físicos y especialmente el efecto terapéutico de cambios en el estilo de vida deben ser aún evaluados en futuros estudios de corte longitudinal.

## **Capítulo V**

### **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

#### **5.1 CONCLUSIONES**

- 1.- La prevalencia de EB en este estudio es 0.30%
- 2.- Los factores de riesgo para el desarrollo de EB identificados en el presente estudio son: edad mayor de 60 años, antecedentes de ERGE, consumo preferente de carne de cerdo, y preparar los alimentos bajo la forma de fritura.
- 3.- El sexo femenino es un factor protector.
- 4.- En el presente estudio no se pudo demostrar que la obesidad, el reflujo biliar, la HH, ni el Hp fueran factores de riesgo para EB.
- 5.- Este estudio demuestra que del 100% de los dg endoscópicos de EB, solo el 13% fueron confirmados.

## 5.2 RECOMENDACIONES

1.-Pacientes con o sin manifestaciones clínicas de RGE, mayores de 60 años, con historia previa de esofagitis, cuya dieta tiene alto contenido en grasa, y consumen alimentos fritos, deben ser evaluados a través de una endoscopia digestiva alta..

2.-Con el propósito de establecer diagnósticos tempranos de EB, es necesario desarrollar un método endoscópico simple y estandarizado que permita el fácil reconocimiento endoscópico de EB seguida de la confirmación histológica de la presencia de metaplasia intestinal.

Si el objetivo de la endoscopia es la detección oportuna del EB y la búsqueda de displasia y adenocarcinoma, se debe **implementar técnicas** que mejoren la sensibilidad del estudio endoscópico como la cromoendoscopia, usando colorantes como el azul de metileno (captado por epitelio glandular) o lugol (captado por epitelio escamoso) indigo de carmin (contraste) que ayudan a delimitar la zona de cambio de epitelio y orientan mejor la toma de biopsia. El uso de marcadores biológicos y la disponibilidad de instrumentos de magnificación o NBI no esta aún difundido en nuestro medio.

3.-El **método endoscópico estandarizado** debe precisar las referencias anatómicas y cualquier sospecha de mucosa glandular extendiéndose en el esófago tubular debe ser biopsiada. Para documentar el epitelio columnar, se sugiere tener en consideración lo siguiente:

- a.- Identificar la UEC y la UEG. Medir la distancia entre ambas uniones, identificar la plicatura diafragmática.
- b.- El epitelio columnar tiene una coloración rojo salmón y textura aterciopelada.
- c.- El epitelio escamoso tiene una apariencia pálida “satinado, glaseado”.
- d.- La yuxtaposición de estos 2 epitelios (columnar y escamoso) forma la llamada línea Z o UEC.
- e.- En contraste la UEG es una línea imaginaria en el cual el esófago termina y comienzan anatómicamente los pliegues gástricos. La UEG es definida como la zona más proximal de los pliegues gástricos.
- f.- Cuando la UEC y la UEG coinciden todo el esófago esta cubierto por epitelio escamoso.
- g.- Cuando la UEG esta localizada distal a la UEC hay un segmento de esófago cubierto por epitelio columnar, la biopsia de este segmento muestra metaplasia intestinal especializada luego el paciente tiene EB.
- h.-En caso de hernia hiatal identificar la plicatura diafragmática.  
Los niveles de los marcadores endoscópicos de mucosa serán registrados cuidadosamente en cada reporte esofagoscópico.

4.-Realizar un trabajo coordinado y consensuado con patólogos expertos a fin de definir correctamente cuadros de displasia y adenocarcinoma del tercio distal del esófago diferenciandolos de epitelios inflamatorios y regenerativos.

5.-A pesar de que en nuestro medio el EB tiene una prevalencia baja es necesario implementar protocolos de manejo terapéutico y seguimiento en estos pacientes en la búsqueda de complicaciones para ofrecerles un tratamiento y oportuno.

## Capítulo VII

### 7.1 REFERENCIAS BIBLIOGRAFIA

- (1) Spechler SJ. Barrett's esophagus. *NEJM* 2002; 346: 836-842
- (2) Phillips RW, Wong RK. Barrett's esophagus. natural history, incidence, etiology and complications. *Gastroenterology Clinics of North America* 1991; 20: 791-816.
- (3) Kim SI, Warning JP, Specher SJ, et al. Accuracy of esophageal measurements in Barrett esophagus. *Gastroenterology*. 1993, p 104 a 117.
- (4) Stein HJ, Siewert JR. Barrett's esophagus: pathogenesis, epidemiology, functional abnormalities, malignant degeneration and surgical management. *dysphagia* 1993; 8: 276-288.
- (5) Tytgat GNJ. Does endoscopic surveillance in esophageal columnar metaplasia (Barrett's esophagus) have any real value? *Endoscopy* 1995; 27: 19-26.
- (6) Boyce HW. What are the defining indices of the esophagogastric junction and the defining criteria for columnar lined esophagus? In: *The esophageal mucosa*. Eds. R. Giuli, GNJ Tytgat, TR De Meester, JP Galimiche. Elsevier, Amsterdam, 1994. p. 775-780.
- (7) Shaheen NJ, Crosby MA, Bozyski EM, Sandler RS. Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus? *Gastroenterology* 2000; 119: 333-8.
- (8) Spechler S.J. Short and ultrashort Barrett's esophagus, what does it mean? *Semin. Gastrointest. Dis.* 1997; 8: 59-67.
- (9) Weston A.P., Krompotich P.T., Cheria R. et al. Prospective long-term endoscopic and histological follow-up of short segment Barrett's esophagus comparison with traditional long segment Barrett's esophagus. *Am. J. Gastroenterol.* 1997; 92: 407-413.
- (10) Johnston M.H., Hammond A.S., Laskin W., Jones D.M. The prevalence and clinical characteristics of short segments of specialized intestinal metaplasia in the distal esophagus on routine endoscopy. *Am. J. Gastroenterol.* 1996; 91: 1507-1511
- (11) Spechler S.J., Robbins A.H., Rubins H.B. et al. Adenocarcinoma and Barrett's esophagus. An overrated risk?. *Gastroenterology*. 1984; 87: 927-933
- (12) Hameeteman W; Tytgat G. N. J., Houthoff H. et al. Barrett esophagus; development of dysplasia and carcinoma. *Gastroenterology* 1989; 96: 1249-1256.
- (13) Tytgat G.N.J. Does endoscopic surveillance in esophageal columnar metaplasia (Barrett's esophagus) have any real value? *Endoscopy* 1995; 27: 19-26
- (14) Hameeteman W., Den Hartog Jager F.C.A., Tio T.L., Tytgat G.N.J. Early adenocarcinoma of the esophagus. In: *Diseases of the esophagus*. Eds. J.R. Siewert and A.H. Hölscher. Springer Verlag. Berlin. 1987. p. 555-558.
- (15) Cameron A.J., Ott B.J., Payne W.S. The incidence of adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *N. Engl. J. Med.* 1985; 313: 857-859
- (16) Sprung D.J., Ellis F.H., Gibb S.P. Incidence of adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Am. J. Gastroenterol.* 1984; 79 (817A)
- (17) Richter J.E. Endoscopic surveillance of Barrett's esophagus: another viewpoint. *Am. J. Gastroenterol.* 1993; 88: 630-632
- (18) Hamilton SR. Esophagitis. In *Pathology of the gastrointestinal Tract*. Siu-chun Ming. Harvey Goldman Editors. Second edition. Williams and Wilkins. 1998; 20: 433-474
- (19) Spechler Stuart Jon. Esophageal columnar metaplasia (Barrett's esophagus). *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, 1997. 7: 1-18.
- (20) Sampliner R.E. Can medical treatment lead to regression of dysplasia? In: *The esophageal mucosa*. Eds. R. Giulli et al. Elsevier. Amsterdam. 1994 p. 1011
- (21) Lewin K.J. Can dysplasia in Barrett's esophagus regress? In: *The esophageal mucosa*. Eds. R. Giulli et al. Elsevier. Amsterdam. 1994 (1013-1014).

- (22) Achkar E, Carey W. The cost of surveillance for adenocarcinoma complicating Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*, 1988; 3:291-294.
- (23) Ovaska J, Miettinen M, Kivilaakso E. Adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci*, 1989; 34:1336-1339.
- (24) Van Der Veen AH, Dees J, Blankensteijn JD, et al. Adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. An overrated risk. *Gut*, 1989; 30: 14-18.
- (25) Williamson Wa, Ellis FH, Gibb SP, et al. Barrett's esophagus: Prevalence and incidence of adenocarcinoma. *Arch Intern Med*, 1991; 151: 212-216.
- (26) Bonelli I, Gospe (Gruppo Operativo per lo studio delle Precancerosi Esofagee). Barrett's esophagus: results of a multicentric survey. *Endoscopy* 1993; 25S: 652-654.
- (27) Iftikhar SY, James PD, Steele RJC, et al. Length of Barrett's oesophagus: an important factor in the development of dysplasia and adenocarcinoma. *Gut*, 1992; 33: 1155-1158.
- (28) Miros M, Kerlin P, Walker N. Only patients with dysplasia progress to adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gut* 1991; 32: 1441-1446.
- (29) Robertson CS, Myberry JF, Nicholson DA, et al. Value of endoscopic surveillance in detection of neoplastic change in Barrett's oesophagus. *Br J Surg* 1988; 75: 760-763.
- (30) Sharma Prateek. The Worldwide Prevalence of Barrett's Esophagus. *World Gastroenterology News*, 2001; 6:22-25.
- (31) Barrett NR. Chronic peptic ulcer of the oesophagus: and "esophagitis" *Br. J. Surg* 1950; 38:175-182
- (32) Boshier LH, Taylor FH. Heterotopic gastric mucosa in the esophagus with ulceration and stricture formation *Jth Surg*, 1951 21:306-312.
- (33) Morson BC, Belcher JR: Adenocarcinoma of the esophagus and ectopic gastric mucosa *Br. J Cancer* 1952; 6:127-130.
- (34) Allison PR, Johnstone AS. Esophagus lined with gastric mucous membrane. *Thorax* 1953; 8:87-93.
- (35) Moersch RN, Ellisfh, MC Donald JR: Pathologic changes occurring in severe reflux esophagitis. *Surg Gynecol Obstet* 1959; 180:476
- (36) Hayward J. The lower end of the oesophagus. *Thorax* 1961; 16: 36-41.
- (37) Paull A, Trier J, Dalton, et al. The histologic spectrum of Barrett's esophagus. *N Engl J Med*. 1976. 295:476-480.
- (38) Skinner DB, Walther BC, Riddell RHM et al. Barrett's esophagus: comparison of benign and malignant cases. *Ann Surg*, 1983. 198:554-565
- (39) Gray MR, Hall PA, Nask J, et al. Epithelial proliferation in Barrett's esophagus by proliferating cell nuclear antigen immunolocalization. *Gastroenterology* 1992; 103:1769-1776
- (40) Reid BJ, Weinstein WM. Barrett's esophagus and adenocarcinoma. *Ann Rev Med* 1987; 38:477-492.
- (41) Rustgi Anil K. Biomarkers for Malignancy in the columnar - Lined Esophagus W. B. Saunders Company. *Gastroenterology Clinics*, September 1997 ; 7(1):1-18.
- (42) Achkar E, Carey W. The cost of surveillance for adenocarcinoma complicating Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1988; 3:291-4
- (43) Vanderveen AH, Dees J, Blankensteijn JD, et al. Adenocarcinoma in Barrett's esophagus. An overrated risk *Gut* 1989; 30:14-18,
- (44) Bonelli L. Gospe (Gruppo Operativo per lo Studio delle Precancerosi Esofagee). Barrett's esophagus: Results of a multicentric survey. *Endoscopy* 1993; 25S:652-654
- (45) Sharma Prateek, Morales Thomas G, Bhattacharya Achyut, et al. Dysplasia in Short-Segment Barrett's Esophagus: A Prospective 3-Year Follow-Up. *American College of Gastroenterology*. *Am J Gastroenterol* November 1997; 92(11)

- (46)Miros M, Kerlin P, Wqalker N. Only patients with dysplasia progress to adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gut* 1991; 32:1441-1446.
- (47)Robertson CS, Mayberry JF, Nicholson DA, et al. Value of endoscopic surveillance in detection of neoplastic change in Barrett's esophagus. *Br. J Surg* 1988; 75:760-763.
- (48)Reynolds James C, Waronker Michael DO. Sibayan Pacquing Maricar DO, et al. Gastroesophageal Reflux Disease Barrett's Esophagus: Reducing the Risk of Progression to Adenocarcinoma. W. B. Saunders Company. *Gastroenterology Clinics*, December 1999. Volume 28. Number 4.
- (49)Blot WJ, Devesa S, Kneller RW. et al. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia *JAMA* 1991; 265:1287-9.
- (50)Blot WJ, Devesa SS, Fraumeni JF, Continuing climb in rates of esophageal adenocarcinoma: an update(letter) *JAMA* 1993; 270:1320.
- (51)Hirota WK, Loughney TM, Lazas DJ, et al: Specialized intestinal metaplasia, dysplasia and cancer of the esophagus and esophagogastric junction: prevalence and clinical data. *Gastroenterology*, 1999. 116: 277-285.
- (52)Schnell TG, Ssontag SJ, Chejfec G: Adenocarcinoma arising in tongues or short segment of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci*, 1992. 37: 137-143
- (53)Sharma Prateek, Morales Thomas G., Bhattacharya Achut, et al, Dysplasia in Short-segment Barrett's Esophagus: A Prospective 3- Year Follow-Up. *American College of Gastroenterology. American Journal of Gastroenterology*, November 1997. 92(11).
- (54)Weston Allan P, Krmpotich Philip T, Cherian Rachel, et al. Prospective Long – Term Endoscopic and Histological Follow-Up of Short Segment Barrett's Esophagus: Comparison with Traditional Long Segment Barrett's Esophagus. *American College of Gastroenterology. American Journal of Gastroenterology*, March 1997; Volume 92. Number 3
- (55)Jankowski JA, Harrison RF, Perry I, et al. Barrett's metaplasia. *The lancet* 2000: 356:2079-2085.
- (56)Jankowski JA, Wright na, meltzer SJ, et al. Molecular evolution of the metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence in the esophagus. *Am J. Pathol* 1999; 154:965-976.
- (57)Cameron AJ, Zinsmeister AR, Ballard DJ, et al. Prevalence of columnar-lined (Barrett's) esophagus. Comparison of population-based clinical and autopsy findings. *Gastroenterology* 1990; 99:918-922
- (58)Clark GWB, Smyrk TC, Burdiles P, et al. Is Barrett's Metaplasia the source of adenocarcinoma of the cardia? *Arch Surg* 1994; 129:609-614.
- (59)Prach AJ, MacDonald TA, Hopwood DA, et al. Increasing incidence of Barrett's oesophagus: education, enthusiasm or epidemiology? *Lancet* 1997; 350:933-935
- (60).-Sharma P, McCallum RW, Lundell L, et al. The geoprevalence of Barrett's esophagus. (Paper Presented at the Sixth OESO World Congress. Paris. France. September 2000.
- (61)Cameron Alan J. Epidemiology of Columnar – Lined Esophagus And Adenocarcinoma. (review). *Gastroenterol Clin North Am* 1997; 26:487-494.
- (62)Philips RW, Wong RKH, Barrett's esophagus: natural history incidence, etiology, and complications. *Gastroenterol Clin North Am*. 1991; 20:791-816
- (63)Ho Ky, Kang JY, Seow A. Endo M. Prevalence of gastrointestinal symptoms in a multiracial Asian population, with particular reference to reflux-type symptoms. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3145-3149
- (64)Gadour MO, Ayola EA. Barrett's esophagus and esophageal cancer in Saudi Arabia. *Gastroenterology* 1999; 20:111-115.
- (65)Mason RJ, Bremner CG, The columnar-line (Barrett's) esophagus in black patients. *S Afr J Surg* 1998; 36:61-62

- (66)Oliveria SA, Christos PJ, Talley NJ, Dannenberg AJ. Heartburn risk factors, knowledge, and prevention strategies: a population-based survey of individuals with heartburn. *Arch Intern Med* 1999; 159:1592-1598
- (67)Bolin TD, Korman MG, Hansky J, Stanton R. Heartburn: community perceptions. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15:35-39.
- (68)Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005; 54: 710-717.
- (69)Swanson CA, Gridley G, et al. Adenocarcinoma of the esophagus: role of obesity and diet. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(11):847-848
- (70)Vaughan TL, Davis S, Kristal A, Thomas DB. Obesity, alcohol, and tobacco as risk factors for cancers of the esophagus and gastric cardia: adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4(2):85-92.
- (71)Chow WH, Blot WJ, Vaughan TL, et al. Body mass index and risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(2):150-155
- (72)Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998; 83 (10):2049-2053
- (73)Locke GR, Tally NJ, Fett SL, et al. Risk factors associated with symptoms of gastroesophageal reflux. *Am J Med* 1999; 106(6):642-649
- (74)Korn O, Puentes J, Sagastume H, et al. Reflujo gastroesofagico y obesidad. *Rev Med Chil* 1997; 125(6):671-675
- (75)Fraser-Moodie CA, Norton B, Gornall C, et al. Weight loss has an independent beneficial effect on symptoms of gastro-oesophageal reflux in patients who are overweight. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34(4):337-340
- (76)Mercer CD, Rue C, Hanelin L, Hill LD. Effect of obesity on esophageal transit. *Am J Surg* 1985; 149(1):177-181
- (77)Shilum David LI, Sohrab Mobarhan. Asociación entre el Índice de Masa Corporal y el Cáncer de esófago y estómago. *Nutrition Reviews* 2001; 2(1):286-295
- (78)Scendes A, Burdiles P, Smok G, Rojas N, Flores S, Domic J, et al. Hallazgos clínicos, endoscópicos y magnitud del reflujo del contenido gástrico y duodenal en pacientes con metaplasia cardial y esófago de Barrett corto, comparados con controles. *Rev Méd Chile* 1999; 127:1321-1328
- (79)Galarza Jorge. Tema de revisión: Esofagitis un problema vigente. *La Revista Médica* 2005; 6(3):21-24
- (80)Niva Virreira CO, Arenas-Osurra J, Quiroga-Via H. Enfermedad por Reflujo Duodeno gástrico. *Cir Ciruj* 2003; 71(4):286-295
- (81)Duran Luís. Factor alcalino en el Reflujo duodenogastroesofágico. Puede el Reflujo duodenogastroesofagico solo inducir esofagitis? VI Encuentro Latinoamericano de Patología de esófago. Mar del Plata. Abril 2004
- (82)Klaus A, Hinder RA, Baunuere T. Relación entre Reflujo Gastroesofágico, Esófago de Barrett y Cancer de esófago. *Rev Gastroenterol* 2000; 4:189-194
- (83)Skinner DB, Walther BC, Riddell Rhm et al. Barrett's esophagus: comparison of benign and malignant cases. *Ann Surg*, 1983; 198:554-565.
- (84)Eisen GM, Sandler RS, Murray S., Gottfried M. The relationship between gastroesophageal reflux disease and its complications with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:27-31
- (85)Spechler ST, Goyal RK. Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 1986; 315:362-371
- (86)Harle IA, Finley RJ, Belsheim M, et al. Management of adenocarcinoma in columnar-lined esophagus. *Ann Torc Surg*. 1985; 40:330-336

- (87)Menke-Pluymers MB, Hop WC, Dees J. Et al. Risk factors for the development of an adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett's) esophagus: The Róterdam Esophageal Tumor Study Group. *Cancer*. 1993; 72:1155-1158
- (88)Sarrmg, Hamilton SR, MarronE GC, et al. Barrett's esophagus: Its prevalence and association with adenocarcinoma in patients with symptoms of gastroesophageal reflux. *Am J Surg* 1985; 149:187- 193
- (89)Barreda F, Sánchez J, Misad O. et al. Esófago de Barrett . Contribución especial. *Rev Gastroent Perú* 2002; 22:45-68
- (90)Barreda F, Rebaza S. Consenso en Esófago de Barrett. Curso Internacional de Post Grado "Avances en Gastroenterología, Hepatología y Endoscopia Digestiva".Sociedad de Gastroenterología del Perú. Octubre de 1999 p. 206-221
- (91)Sjogren RW, Johnson LF. Barrett's esophagus: a review. *Am. J. Med.* 1983, 74 (313-321).
- (92)Centro de Investigacion en Cancer" Maes Heller" Registro de Cáncer de Lima Metropolitana Agosto 1998.
- (93)Zaninotto G, DeMeester TR, Schwizer W, Johansson KE, Cheng SC. The lower esophageal sphincter in health and disease. *Am J Surg* 1988;155: 104-111
- (94)Hill LD, KosarekRA, Kraemer SJM, et al. The gastroesophageal flap valve: in vitroand in vivo observations. *Gastrointest Endosc* 1997; 336:924-932
- (95) McClave SA, Boyce HW, Gottfried MR. Early diagnosis of columnar-lined esophagus: A new endoscopic diagnostic criterio. *Gastrointest Endosc* 1987;33:413-416,
- (96)Boyce HW. Hiatus hernia and peptic diseases of the esophagus.In: Sivak MV, ed. *Gastroenterologic endoscopy*. 2nd edition. Philadelphia. WB Saunders. 2000 p.580-597
- (97)Barrett NR. The lower esophagus lines by columnar epithelium *Surgery* 1957; 41:881-894
- (98)Chandrasona PT, Der R, Ma Y, Dalton P, Taira M. Histology of the gastroesophageal junction: an autopsy study. *Am J Surg Phatol* 2000; 24:402-409
- (99)Kilgore SP, Ormsby AH, Gramlich TL, Rice TW, Richter JE, Falk GW, Goldblum JR,. The gastric cardia: fact or fiction? *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 921-924),
- (100)Zhou H; Greco MA; Kahn F. Origen of cardiac mucosa. Ontogenic considerations. *Mod Pathol* 1999; 12:87<sup>a</sup>.
- (101)Ormsby AH, Goldblum JR, Kilgore SP, Richter JE, Rice TW, Falk GM, Gramlich TL. The frequency and nature of cardiac mucosa and intestinal Metaplasia (IM) of the esophago-gastric junction (UGJ): a population based study of 223 consecutive autopsies. *Gastroenterology* 1999;116:A273
- (102)Chandrasoma PT, Lokuhetty DM, DeMeester TR, Bremner CG, Peters JH, Oberg S. Groshen S. Definition of histopathologic changes in gastroesophageal reflux deseases. *Am J Surg Pathol* 2000; 24:344-351)
- (103)Paull A, Trier JS, Dalton MD, et al: The histologic spectrum of Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 1976; 295:476-80.
- (104)Antonioli DA, Madara JL, Functional anatomy of the gastrointestinal tract. In: Ming SC, Goldman H, Eds. *Phatology of the gastrointestinal tract*. Baltimore: William & Wilkins. 1998 pag.16-18
- (105)Toner PG, Cameron CHS. The gastric mucosa. In: Whitehead R, ed. *Gastrointestinal and esophagealpathology*. New York: Churchill Livingstone.1995 p.16.
- (106)Denardi FG, Riddell RH,. Esophagus. In: Stemberg SS. Ed. *Histology for pathologists*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. 1997 p.461-480.
- (107)Nandurker S; Talley NJ; Martin CJ, et al. Prevalence and associations of cardias epithelium. *Gastroenterology* 2000; 118:A226

- (108)Hayward J. The coger end of oesophagus. *Thorax* 1961;16:36-41
- (109)Moersch R, Ellis FH, Mc Donald JR. Pathologic changes occurring in severe reflux oesophagitis. *Surg Gynecol Obstet* 1959; 108:476-484
- (110)Bremner CG, Lynch VP, Ellis FH. Barrett's esophagus :congenital or acquired? An experimental study of esophageal mucosal regeneration in the dog. *Surgery* 1970; 68:209-216
- (111)Goyal R.K., Glancy J.J., Spiro H.M. Lower esophageal ring. *N. Engl. J. Med.* 1970; 282:1298-1305,
- (112)Goldstein N., Weinstein W., Marin-Sorensen et al. Short segment Barrett esophagus (BE) and the cardia mucosa in gastroesophageal reflux disease (GERD) have a similar prevalence of specialiced epithelium. *Gastroenterology.* 1991; 100:A72.
- (113)Dent J., Bremner C.G., Collen M.J. et al. Barrett's esophagus. *J. Gastroent. Hepatol.* 1991; 6:1-22.
- (114)Armstrong D; Blum A.L; Savary M. Reflux disease and Barrett's esophagus. *Endoscopy,* 1992; 24:9-17.
- (115)Tytgat G.N.T., Hameeteman W. The neoplastic potential of columnar-lined esophagus. *World J Surg.* 1992; 16: 308-312.
- (116)Tytgat G.N.T; Hameeteman W; Onstenk R.; Schorborg R. The spectrum of columnar-lined esophagus: Barrett's esophagus. *Endoscopy,* 1989; 21:177-185.
- (117)Naef AP, Savary M, Ozzello L. Columnar-lined lower esophagus: an acquired lesion with malignant predisposition. Report on 140 cases of Barrett's esophagus with 12 adenocarcinomas. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 70: 826-35.
- (118)Spechler SJ. The role of gastric carditis in metaplasia and neoplasia at the gastroesophageal junction. *Gastroenterology* 1999;117:218-228
- (119)Cameron AJ, Lomboy CT, Pera M, Carpenter HA. Adenocarcioma of the esophagogastric junction and Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1995; 109:1541-1546.
- (120)Clark GWB, Smyrk TC, Burdiles P, et al. Is Barrett's Metaplasia the source of adenocarcinoma of the cardia? *Arch Surg* 1994; 129:609-614.
- (121)Clark GWB, Ireland AP, Peters JH, Chandrasoma P, DeMeester TR, Bremner CG. Short segment Barrett's esophagus: A prevalent complication of gastroesophageal reflux disease with malignant potential. *J Gastrointest Surg* 1997; 1:113-122.
- (122)Spechler SJ, Zeroogian JM, Antonioli DA, Wang HH, Goyal RK. Prevalence of Metaplasia at the gastroesophageal junction. *Lancet* 1994; 344:1533-1536.
- (123)Nandurker S, Talley NJ, Martín CJ, Ng THK, Adams S. Short segment Barrett's esophagus: prevalence, diagnosis and associations. *Gut* 1997; 40:710-715
- (124)Trudgill NJ, Suvarna SK, Kapur KC, Riley SA. Intestinal metaplasma at the junction squamocolumnar in patients attending for diagnostic gastroscopy. *Gut* 1997; 41:585-589
- (125) Weston AP, Krmpotich P, Makdisi WF, et al. Short segment Barrett's, clinical and histological features associated endoscopic findings, and association with gastric intestinal mataplasia. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:981-986
- (126) Shepherd NA, Biddlestone LR. The histopathology and cytophatology of Barrett's esophagus. In: Manek S. ed. *Bulletin Cellular pathology.* Rita Publications 1999; 1:39-44
- (127)Sampliner RE. Practice guidelines on the diagnosis, surveillance and therapy of Berrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1988; 93:1028-1031.
- (128)Cameron Alan J. Epidemiology and prevalence of Barrett's esophagus and adenocarcinoma. In Sharma P, Sampliner RE, ed. *Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma.* Blackwell Science. 2001. Ch 2, pag. 8-17.
- (129)Melguizo Bermúdez M. Esófago de Barrett y cirugía antirreflujo. *Rev Colomb Cir* 2001; 16:180-184.

- (130) Winter C Jr, Spurling TJ, Chobanian SJ, et al: Barrett's esophagus: A prevalent, occult complication of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1987; 92:118-124
- (131) Mahue-Giangreco M, Bernstein L: Epidemiology of Barrett's esophagus. *Prob Gen Surg* 2001; 18:4-11
- (132) Ronkainen, J, Aro, P, Storskrubb, T, et al. Prevalence of Barrett's Esophagus in the General Population: An Endoscopic Study. *Gastroenterology* 2005; 129:1825.
- (133) Sampliner RE. A Population Prevalence of Barrett's Esophagus-Finally. *Gastroenterology* 2005; 129:2101-2113
- (134) Ormsby, AH, Kilgore, SP, Goldblum, JR, et al. The location and frequency of intestinal metaplasia at the esophagogastric junction in 223 consecutive autopsies: implications for patient treatment and preventive strategies in Barrett's esophagus. *Mod Pathol* 2000; 13:614-620
- (135) Spechler SJ. Barrett's esophagus. *Semin Gastrointest Dis* 1996; 7:51-60
- (136) Wienbeck M, Barnert J: Epidemiology of reflux disease and reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989; 156:7-13
- (137) Spechler SJ. Epidemiology and natural history of gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion* 1992; 51:24-29
- (138) Cook, MB, Wild, CP, Forman, D. A systematic review and meta-analysis of the sex ratio for Barrett's esophagus, erosive reflux disease, and nonerosive reflux disease. *Am J Epidemiol* 2005; 162:1050-1061
- (139) Bersentes, K, Fass, R, Padda, S, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in Hispanics is similar to Caucasians. *Dig Dis Sci* 1998; 43:1038-1041
- (140) Hassall, E. Columnar-lined esophagus in children. *Gastroenterol Clin North Am* 1997; 26:533-548
- (141) Rajan E, Burgart LJ, Gostout CJ. Endoscopic and histologic diagnosis of Barrett esophagus. *Mayo Clin Proc.* 2001; 76:217-25
- (142) Kim, SL, Waring, JP, Spechler, SJ, et al. Diagnostic inconsistencies in Barrett's esophagus. Department of Veterans Affairs Gastroesophageal Reflux Study Group. *Gastroenterology* 1994; 107:945-959
- (143) Kim SL; Wo JM; Hunter JG; et al. The prevalence of intestinal metaplasia in patients with and without peptic strictures. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:53-55
- (144) Tytgat GNT, Hameeteman W., Onstenk R., Schorborg R. The spectrum of columnar-lined esophagus: Barrett's esophagus. *Endoscopy*, 1989, 21:177-185.
- (145) Goyal R.K., Glancy JJ, Spiro H.M. Lower esophageal ring. *N. Engl. J. Med.* 1970, 282:1298-1305.
- (146) Cucarella José Fernando .Esofago de Barrett. Proyecto de Actualización en Gastroenterología de la SEPD. Julio 1999 en <http://www.sepd.org/fcontinuada/fcjul99.htm>
- (147) Shields H.M., Zwas J., Antonioli D.A., et al. Detection by scanning electron microscopy of a distinctive esophageal surface cell at the junction of squamous and Barrett's epithelium. *Dig. Dis. Sci.* 1993, 38:97-108
- (148) Herbs JJ., Berenson M., McCloskey D.W. et al. Cell proliferation in esophageal columnar epithelium (Barrett's esophagus). *Gastroenterology*, 1978; 75:683-687
- (149) Pellish LJ, Hermos JA, Eastwood GL. Cell proliferation in three types of Barrett's epithelium. *GUT.* 1980; 21:26-31.
- (150) Peuchmaur M., Potet F., Golafain D. Mucin histochemistry of the columnar epithelium of the esophagus (Barrett's esophagus): a prospective biopsy study. *J. Clin. Pathol.* 1984; 37:607-610
- (151) Levine DS; Rubin CE; Reid BJ; Haggitt RC. Specialized metaplastic columnar epithelium in Barrett's esophagus. *Lab. Invest.* 1989; 60:418-432

- (152) Appelman H.D. The histologic alterations observed in the course of surveillance of Barrett's esophagus. *Acta Endosc.* 1992; 22:517-530
- (153) Geboes K., Geboes K.P., Ectors N. The histologic classification of Barrett's esophagus. *Acta Endosc.* 1992; 22:485-495
- (154) Appelman H.D. Is the presence of specialized epithelium necessary for the diagnosis of Barrett's esophagus ?. In: *The esophageal mucosa.* Eds. R. Giuli et al. Elsevier. Amsterdam. 1994 pag. 378-379
- (155) Miros M., Kerlin P., Walker N. Only patient with dysplasia progress to adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *GUT.* 1991; 32:1441-1446.
- (156) Reid B. J., Weinstein VM; Lewin KJ; et al. Endoscopic biopsy can detect high-grade dysplasia or early adenocarcinoma in Barrett's esophagus without grossly recognizable neplastic lesions. *Gastroenterology.* 1988; 94:81-90.
- (157) Canto M.I., Setrakian s., Petras R.E., et al. Methylene blue selectively stains intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest. Endosc* 1996; 44:1-7.
- (158) Streets CG, Crookes PF: Pathophysiology of Barrett's esophagus: cardiac mucosa and the development of the columnar-lined esophagus. *Prob Gen Surg* 2001; 18:27-30.
- (159) Weinstein WM, Ippoliti AF: The diagnosis of Barrett's esophagus: goblets, goblets, goblets. *Gastrointest Endosc* 1996; 44:91-95.
- (160) Antonioli DA, Wang HHJ: Morphology of Barrett's esophagus and Barrett's associated dysplasia and adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 1997; 26:495-506.
- (161) Pera M, Pera M: Experimental Barrett's esophagus and the origin of intestinal metaplasia. *Chest Surg Clin North Am* 2002; 12:25-37.
- (162) Bronner MP. Pathology of Barrett's esophagus. Annual Post Graduate Course. ASGE. Endoscopy in context. A multidisciplinary approach. 2001. p.15-22
- (163) Pellish LJ; Hermos JA; Eastwood G. Cell proliferation in three types of Barrett's epithelium. *GUT.* 1980; 21:26-31
- (164) Gray M.R., Kall P.A., Lane D. et al. Proliferating cell nuclear antigen immunolocalization in Barrett's columnar lined oesophagus. *Gastroenterology.* 1991; 100:A367.
- (165) Rabinowitch P.S, Reed B.J., Haggitt R.C. et al. Progression to cancer in Barrett's esophagus is associated with genomic instability. *Lab. Invest.* 1989; 60:65-71.
- (166) Sheahan D.G., West A.B. Sulfated mucosubstances in Barrett's (columnar cells) esophageal mucosa. *Gastroenterology.* 1981; 80: 1282-1285.
- (167) Peuchmaur M., Potet F., Golafain D. Mucin histochemistry of the columnar epithelium of the esophagus (Barrett's esophagus): a prospective biopsy study. *J. Clin. Pathol.* 1984; 37 607-610.
- (168) Lee R.G. Mucins in Barrett's esophagus: a histochemical study. *Am. J. Clin. Pathol.* 1984, 81:500-503
- (169) Sheahan D.G., West A.B. Sulfated mucosubstances in Barrett's (columnar cells) esophageal mucosa. *Gastroenterology.* 1981, 80:1282-1285.
- (170) Cucarella F. Complicaciones de la enfermedad por reflujo. En: *Enfermedades digestivas.* Ed. F. Vilardell. Ediciones CEA S.A. Barcelona. 1990 p. 452-461.
- (171) Wesdorp I.C.E., Bartelsman J., Schipper M.E.I. Malignancy and premalignancy in Barrett's esophagus: a clinical, endoscopical and histological study of 100 patients. *Acta Endosc.* 1981, 11:317-326.
- (172) Morales T.G., Sampliner R.E., Bhattacharya A Intestinal metaplasia of the gastric cardia. *Am. J. Gastroenterol.* 1997, 92:414-418.
- (173) Sharma P, Morales, TG, Sampliner, RE. Short segment Barrett's esophagus--the need for standardization of the definition and of endoscopic criteria. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:1033.

- (174) Spechler, SJ. Intestinal metaplasia at the gastroesophageal junction. *Gastroenterology* 2004; 126:567-575
- (175) Fawcett, DW. The esophagus and stomach. In: A textbook of histology, 11th ed, Bloom and Fawcett (Eds), Saunders Company, Philadelphia 1986. p. 619.
- (176) Eloubeidi, MA, Provenzale, D. Does this patient have Barrett's esophagus? The utility of predicting Barrett's esophagus at the index endoscopy. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:937-943
- (177) 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; 131:1392-1399
- (178) Amano, Y, Ishimura, N, Furuta, K, et al. Which landmark results in a more consistent diagnosis of Barrett's esophagus, the gastric folds or the palisade vessels? *Gastrointest Endosc* 2006; 64:206-211
- (179) Sharma, P, Weston, AP, Morales, T, et al. Relative risk of dysplasia for patients with intestinal metaplasia in the distal oesophagus and in the gastric cardia. *Gut* 2000; 46:9-13.
- (180) Loughney, T, Maydonovitch, CL, Wong, RKH. Esophageal manometry and ambulatory 24 hour pH monitoring in patients with short and long segment Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:916.-919
- (181) Drewitz DJ, Sampliner RE, Garewal HS: The incidence of adenocarcinoma in Barrett's esophagus: A prospective study of 170 patients followed 4.8 years. *Am J Gastroenterol* 1997;92:212-215
- (182) Shaheen NJ, Crosby MA, Bozymski EM, Sandler RS: Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus? *Gastroenterology* 2000; 119:333-338.
- (183) Sharma P, Morales TG, Sampliner RE: Short segment Barrett's esophagus-the need for standardization of the definition and of endoscopic criteria. *Am J Gastroenterol* 1998 ;93:1033-1036
- (184) Chen YY, Antonioli DA, Spechler SJ, et al: Gastroesophageal reflux disease versus *Helicobacter pylori* infection as the cause of gastric carditis. *Mod Pathol* 1998; 11:950-956
- (185) Peters JH, DeMeester TR, et al: Inflammation and specialized intestinal metaplasia of cardiac mucosa is a manifestation of gastroesophageal reflux disease. *Ann Surg* 1997; 226:522-532
- (186) Morales TG, Camargo E, Bhattacharyya A, Sampliner RE: Long-term follow-up of intestinal metaplasia of the gastric cardia. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1677-1680
- (187) Oberg, S, Peters, JH, DeMeester, TR, et al. Inflammation and specialized intestinal metaplasia of cardiac mucosa is a manifestation of gastroesophageal reflux disease. *Ann Surg* 1997; 226:522-530
- (188) Dresner, SM, Griffin, SM, Wayman, J, et al. Human model of duodenogastro-oesophageal reflux in the development of Barrett's metaplasia. *Br J Surg* 2003; 90:1120-1128
- (189).Mossberg S.M. The columnar lined esophagus (Barrett's Syndrome) an acquired condition?. *Gastroenterology*. 1966, 50 (671-676)) (190).Sheahan D.G., West A.B. Sulfated mucosubstances in Barrett's (columnar cells) esophageal mucosa *Gastroenterology*. 1981, 80: 1282-1285.
- (191)Trier J.S. Morphology of the epithelium of the distal esophagus in patients with midesophageal peptic strictures. *Gastroenterology*. 1970;58: 444-461
- (192)Burgess J.N., PayneWw.S., Andersen H.A. et al. Barrett's esophagus. The columnar-lined lower esophagus. *Mayo Clin. Proc.* 1971; 46: 728-734.
- (193)Crabb D.W., Berk M.A., Hall T.R. et al. Familial gastroesophageal reflux and development of Barrett's esophagus. *Ann. Int. Med.* 1985;103: 52-54.

- (194) Dahms R.B., Rothstein F.C. Barrett's esophagus in children: a consequence of chronic gastroesophageal reflux. *Gastroenterology*. 1984; 86:318-323
- (195) Goldman M.C., Berkman r. C. Barrett Syndrome: cas report with discussion about concepts of pathogenesis. *Gastroenterology*, 1960; 39:104-110
- (196) Halvorsen J. F., Semb B.K.H. Barrett Syndrome (the columnar-lined lower esophagus): an acquired condition secondary to reflux oesophagitis. *Acta Chir. Scand*. 1975; 141:683-687.
- (197) Nebel O.T., Fornes M.F, Castell D.O. Symptomatic gastroesophageal reflux; incidence and precipitating factors. *Am J Dig Dis* 1976; 21:953-959
- (198) Vaezi M.F, Richter J.E. Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1996; 111: 1192-1199.
- (199) Fitzgerald R. C, Omary M. B, Triadafilopoulos G. Acid modulation of HT29 cel growth differentiation. An in vitro model for Barrett's esophagus. *Cell. Sci*. 1997; 110: 663-671.
- (200) Boch J.A., Shields H. M., Antonioli D.A. et al. Distribution of cytokeratin markers in Barrett's specialized columnar epithelium. *Gastroenterology* 1997; 112:760-765
- (201) Hassall E. Barrett's esophagus: new definitions and approaches in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 16: 345-64.
- (202) Goldman M.C., Beckman R. C. Barrett Syndrome: case report with discussion about concepts of pathogenesis. *Gastroenterology*, 1960; 39:104-110.
- (203) Hamilton s.R., Yardley J. H. Degeneration of cardiac tipe mucosa and adquisition of Barrett mucosa afther esophagogastrostomy. *Gastroenterology*.1977, 72:669-675
- (204) Agha FP; Dabich L. Barrett's esophagus complicating esclerodermic. *Gastrointest. Radiol* 1985; 10:325-329.
- (205) Gelfand M.D. Barrett's esophagus in sexagenarian identical twins. *J. Clin. Gastroenterol*. 1983; 5:251-253.
- (206) Jochem V.S., Fuerst P.A., Fromkess J.J. Familial Barrett's esophagus associated with adenocarcinoma. *Gastroenterology*, 1992; 102:1400-1402
- (207) Savarino V., Mela G.S., Zentilin P. et al. Time pattern of gastric acidity in Barrett's esophagus. *Dig. Dis. Sci*. 1996; 41:1379-1383
- (208) Liron R., Parrilla P, Martinez de Haro L.F. et al. Quantification of duodenogastric reflux in Barrett's esophagus. *Am. J. Gastroenterol*. 1997; 92:32-36.
- (209) Parrilla P., Liron R., Martinez de Haro LF. et al. Gastric surgery does no increase the risk of developing Barrett's esophagus. *Am. J. Gastroenterol*. 1997; 92: 960-963.
- (210) Birgisson S., Rice T.W., Easley K.A., Richter J.E. The lack of association between adenocarcinoma of the esophagus and gastric surgery: a retrospective study. *Am. J. Gastroenterol*. 1997; 92:216-221
- (211) Ricaurte O., Flejou J.F., Vissuzaine C. et al. Helicobarter pylori infection in patients with Barrett's esophagus: a prospective immunohistochemical study. *Clin. Pathol*. 1996; 49:176-177.
- (212) Newton M., Bryan r., Burnham W.R., Kamm MA. Evaluation of Helicobacter pylori in relux oesophagitis and Barrett's oesophagus. *GUT* 1997; 40:9-13.
- (213) Werdmuller B.F., Loffeld R.J. Helicobarter pylori infection has no role in the pathogenesis of reflux eophagitis. *Dig. Dis. Sci*. 1997; 42:103-105.
- (214) Spechler, SJ. Laser photoablation of Barrett's epithelium: Burning issues about burning tissues. *Gastroenterology* 1993; 104:1855-1858
- (215) Lidums I, Holloway R: Motility abnormalities in the columnar-lined esophagus. *Gastroenterol Clin North Am* 1997;26: 519-531

- (216) Grade A, Pulliam G, Johnson C, Garewal HS, Sampliner RE, Fass R. Reduced chemoreceptor sensitivity in patients with Barrett's esophagus may be related to age and not to the presence of Barrett's epithelium. *Am J Gastroenterol* 1997;92: 2040-2043
- (217)Morales, CP, Souza, RF, Spechler, SJ. Hallmarks of cancer progression in Barrett's oesophagus. *Lancet* 2002; 360:1587-1589
- (218)Fitzgerald, RC, Omary, MB, Triadafilopoulos, G. Dynamic effects of acid on Barrett's esophagus. An ex vivo proliferation and differentiation model. *J Clin Invest* 1996; 98:2120-2128
- (219)Fass, R, Hell, RW, Garewal, HS, et al. Correlation of oesophageal acid exposure with Barrett's oesophagus length. *Gut* 2001; 48:310
- (220)Lagergren, J, Bergstrom, R, Lindgren, A, Nyren, O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340:825-831
- (221)Cameron, AJ, Lomboy, CT. Barrett's esophagus: Age, prevalence, and extent of columnar epithelium. *Gastroenterology* 1992; 103:1241-1245
- (222) Fletcher, J, Wirz, A, Young, J, et al. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. *Gastroenterology* 2001; 121:775-783
- (223)Fletcher J, Wirz A, Henry E, McColl KE. Studies of acid exposure immediately above the gastro-oesophageal squamocolumnar junction: evidence of short segment reflux. *Gut* 2004; 53:168-173
- (224)Iijima, K, Henry, E, Moriya, A, et al. Dietary nitrate generates potentially mutagenic concentrations of nitric oxide at the gastroesophageal junction. *Gastroenterology* 2002; 122:1248-1257
- (225)Gillen P, Keeling P, Byrne PJ, Hennessy TP: Barrett's oesophagus: pH Profile. *Br J Surg* 1987; 74:774-776
- (226)Iascone C, DeMeester TR, Little AG, Skinner DB. Barrett's esophagus: Functional assessment, proposed pathogenesis, and surgical therapy. *Arch Surg* 1983; 118: 543-549.
- (227)Singh P, Taylor RH, Colin-Jones DG: Esophageal motor dysfunction and acid exposure in reflux esophagitis are more severe if Barrett's metaplasia is present. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:349-356.
- (228)Mason RJ: Pathophysiology of Barrett's esophagus: role of stomach in early disease, lower esophageal sphincter, and esophageal body dysfunction with advancing disease. *Prob Gen Surg* 2001; 18:12-17.
- (229)Ortiz Escandell A, Marínez de Haro LF, Parilla Paricio P, et al: Surgery improves defective oesophageal peristalsis in patients with gastro-oesophageal reflux. *Br J Surg* 1991; 78:1095-1097.
- (230)Fein M, Ireland IP, Ritter MP, et al: Duodenogastric reflux potentiates the injurious effects of gastroesophageal reflux. *J Gastrointest Surg* 1997; 1:27-33
- (231)Attwood SEA, DeMeester TR, Bremner CG, et al Alkaline gastroesophageal reflux: implications in the development of complications in Barrett's columnar-lined lower esophagus. *Surgery* 1989; 106: 764-770.
- (232)Kauer WKH, Peters JH, DeMeester TR, et al: Mixed reflux o gastric juice is more harmful to the esophagus than gastric juice alone. The need for surgical therapy reemphasized. *Ann Surg* 1995; 222:525-533.
- (233)Nehra D, Howell P, William CP, et al: Toxic bile acids in gastro-esophageal reflux disease: influence of gastric acidity. *Gut* 1999; 44:598-602.
- (234)Peters JH: Pathophysiology of Barrett's esophagus: role of bile and luminal contents. *Prob Gen Surg* 2001; 18:18-26.
- (235)DeMeester SR, DeMeester TR: Columnar mucosa and intestinal metaplasia of the esophagus. Fifty years of controversy. *Ann Surg* 2000; 231:303-321.

- (236)Attwood SEA, Smyrk TC, DeMeester TR, et al. Duodeno-esophageal reflux and the development of esophageal adenocarcinoma in rats. *Surgery* 1992; 111:503-510
- (237)Miwa K, Hattori T, Miyazaki Y. Duodenogastric reflux and foregut carcinogenesis. *Cancer* 1995; 75: 1426-532.
- (238) Lewin, KJ, Appelman, HD. Tumors of the esophagus and stomach. Atlas of tumor pathology (electronic fascicle), Third series, fascicle 18, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC 1996.
- (239) Morales CP, Spechler SJ. Intestinal metaplasia at the gastroesophageal junction: Barrett's, bacteria, and biomarkers. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 759-762
- (240)Ormsby AH, Goldblum, JR, Rice, TW, Gramlich, TL. Cytokeratin subsets can reliably distinguish Barrett's esophagus from intestinal metaplasia of the stomach. *Hum Pathol* 1999; 30:288-294.
- (241)Csendes A, Smok G, Burdiles P, et al. Prevalence of Barrett's esophagus by endoscopy and histologic studies: A prospective evaluation of 306 Stuard J Sèchler control subjects and 376 patients with symptoms of gastroesophageal reflux. *Dis Esophagus* 2000; 13:5-11
- (242)Gerson LB, Shetler, K, Triadafilopoulos, G. Prevalence of Barrett's esophagus in asymptomatic individuals. *Gastroenterology* 2002; 123:461-467.
- (243)Ward EM, Wolfsen, HC, Achem, SR, et al. Barrett's Esophagus Is Common in Older Men and Women Undergoing Screening Colonoscopy Regardless of Reflux Symptoms. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:12-17
- (243) Rex DK, Cummings, OW, Shaw, M, et al. Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. *Gastroenterology* 2003; 125:1670.-1677
- (244)Jenkins TD, Friedman LSD. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Dig Dis Sci* 1999; 7:153-162.
- (245) Grade A, Pulliam G, Johnson C, Garewal HS, Sampliner RE, Fass R. Reduced chemoreceptor sensitivity in patients Barrett's epithelium. *AmJ Gastroenterol* 1997; 2:2040-2043.
- (246)Triadafilopoulos G, Sharma PR. Features of symptomatic gastroesophageal reflux disease in elderly patients. *Am J Gastroenterol* 1997; 2:2007-2011
- (247)Dent J, Hollw rii, Toouli J, Dodds WJ. Mechanisms of lower oesophagus sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Gut* 1988; 9:1020-1028.
- (248) Sontag SJ: The main etiological factors. Etiology and origins of Barrett's epithelium. In: Barrett's esophagus Columnar-lined esophagus. Ed John Libbey Eurotext. 2003. p 7-11
- (249) Friedland OW. Historical review of the changing concepts of the lower esophageal anatomy *Am J Gastroenterol* 1978; 31:373-388)
- (250)Fike FB, Code CF, Schlegel JF. The gastroesophageal sphincter in healthy human being. *Gastroenterologia (Basel)* 1956; 6:135-150., (251)Zaninotto O, DeMeester TR, Schwizer W, Johansson KE, Cheng SC. The lower esophageal sphincter in health and disease. *Am J Surg* 1988; 55:104-111
- (252)Hollowayn RH, Dent J. Pathophysiology of gastroesophageal reflux. *Gastroenterol Clin North Am* 1990; 9:517-535.
- (253) Didio LJA, Anderson MC. The sphincters of the digestive system. Anatomical, functional and surgical considerations. Baltimore; Williams & Wilkins. 1968)
- (254)Winans CS. Manometric asymmetry of the lower esophageal high pressure zone. *Am J Dig Dis* 1977; 22:348-354.).
- (255)Liebermann-Meffert D, Allgower M, Schmid P, Blum AL. Muscular equivalent of the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology* 1979; 76: 31-38

- (256)Stein HJ, Liebermann-Meffert D; DeMesster TR, Schneider GT, Siewert JR. Three-dimensional pressure image and muscular structure of the human lower esophageal sphincter. *Surgery* 1995; 117:692-698.
- (257)Berridge FR, Friedland GW, Tagart RE. Radiological landmark at the gastroesophageal junction. *Thorax* 1966; 21:499-510.
- (258)Csendes A, Maluenda F, Braghetto I, Scendes P, Henriquez A, Quesada MS. Location of the lower esophageal sphincter and the squamous columnar mucosal junction in 109 healthy control and 778 patients with different degrees of endoscopic oesophagitis. *Gut* 1993; 34:21-27
- (259)Preiksaitis HG, Tremblay L, Diamant EN. Cholinergic responses in the cat lower esophageal sphincter show regional variations. *Gastroenterology* 1994; 106: 381-388.
- (260) Higgs RM, Castell DO, Eastood GL. Studies on the mechanism of esophagitis-induced lower esophageal sphincter hypotension in cats. *Gastroenterology* 1976; 71:51-57
- (261)Patti MG, Gantert W, Way LW. Anatomy of the esophagus and gastroesophageal junction. *Surg North Am* 1997; 77:959-969.
- (262)Conklin JL, Du CH, Murray JA, Bates JN.Characterization and mediation of inhibitory junction potentials from opossum lower esophageal sphincter. *Gastroenterology* 1993; 104:1439-1444.
- (263)Murray JA, Bates JN, Cooklin JI. Nerve-mediated nitric oxide production by opossum lower sphincter. *Dig Dis Sci* 1994; pag.1872-1876.
- (264)Tomita R, Tanjoh K, Munakata K,. The role of motilin and cisapride in the enteric nervous system of the lower esophageal sphincter in human. *Surg Today* 1997; 27: 985-992.
- (265)Chaussade S, Michopoulos S, Sogni PH, Guerre J, Couturire D. Motilin agonist erithromicine increases human lower esophageal sphincter pressure by stimulation of cholinergic nerves. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 381-384
- (266)Skinner DB, Pathophysiology of gastroesophageal reflux. *Ann Surg* 1985,202:546-556
- (267)Korn O, Csendes A, Burdiles P, Braghetto I, Stein HJ. Anatomic dilatation of the cardia and competence of the lower esophageal sphincter: a clinical and experimental study. *J Gastrointest Surg* 2000; 4:398-406
- (268) Goldman M.C., Berkman R. C. Barrett Syndrome: cas report with discussion about concepts of pathogenesis. *Gastroenterology*, 1960; 39: 104-110
- (269) Camilleri, M, Dubois, D, Coulie, B, et al. Prevalence and socioeconomic impact of upper gastrointestinal disorders in the United States: results of the US upper gastrointestinal study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3:543-552.
- (270)Dent J, El-Serag, HB, Wallander, MA, Johansson, S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005; 54:710-517
- (271) DeVault, KR, Castell, DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:190-200
- (272)Richter, JE. Typical and atypical presentations of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1996; 25:75-102
- (273)Vakil, NB, Traxler, B, Levine, D. Dysphagia in patients with erosive esophagitis: Prevalence, severity, and response to proton pump inhibitor treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:665-668
- (274)Corso, MJ, Pursnani, KG, Mohiuddin, MA, et al. Globus sensation is associated with hypertensive upper esophageal sphincter, but not with gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1998; 43:1513-1517
- (275)Brzana, RJ, Koch, KL. Gastroesophageal reflux disease presenting with intractable nausea. *Ann Intern Med* 1997; 126:704-707.
- (276)Klauser, AG, Schindlbeck, NE, Muller-Lissner, SA. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 1990; 335: 205-208.

- (277) Pace, F, Porro, GB. Gastroesophageal reflux disease: a typical spectrum disease (a new conceptual framework is not needed). *Am J Gastroenterol* 2004; 99:946-949
- (278) Monnier, P, Savary, M. Contribution of endoscopy to gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1984; 19(Suppl 106) pag. 26.
- (279) Armstrong, D, Monnier, P, Nicolet, M, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis. *Gullet* 1991; 1:63-67
- (280) Hetzel, DJ, Dent, J, Reed, WD, et al. Healing and relapse of severe peptic esophagitis after treatment with omeprazole. *Gastroenterology* 1988; 95:903-912
- (281) Armstrong, D, Fraser, R. Diagnosis and assessment of gastro-oesophageal reflux disease. *Gullet* 1993; 3(Suppl):31-41
- (282) Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, et al. Endoscopy assessment of oesophagitis. Clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999;45: 172-80.
- (283) Kusano, M, Ino, K, Yamada, T, et al. Interobserver and intraobserver variation in endoscopic assessment of GERD using the "Los Angeles" classification. *Gastrointest Endosc* 1999; 49:700-704.
- (284) Pandolfino, JE, Vakil, NB, Kahrilas, PJ. Comparison of inter- and intraobserver consistency for grading of esophagitis by expert and trainee endoscopists. *Gastrointest Endosc* 2002; 56:639-643
- (285) Pandolfino, JE, Kahrilas, PJ. Prolonged pH monitoring: Bravo capsule. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2005; 15:307-318.
- (286) Pandolfino, JE, Schreiner, MA, Lee, TJ, et al. Comparison of the Bravo wireless and Digitrapper catheter-based pH monitoring systems for measuring esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1466-1476
- (287) Kahrilas, PJ, Quigley, EMM. Clinical esophageal pH recording: A technical review for practice guideline development. *Gastroenterology* 1996; 110:1982-1996
- (289) Charbel, S, Khandwala, F, Vaezi, MF. The role of esophageal pH monitoring in symptomatic patients on PPI therapy. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:283-289
- (290) Knuff TE, Benjamin SB, Worsham F. Histologic evaluation of chronic gastroesophageal reflux. An evaluation of biopsy methods and diagnostic criteria. *Dig Sci* 1984; 29: 194-201.
- (291) Weston AP, Krampotich PT. Prospective long term endoscopic and histological follow up of short segment Barrett 's esophagus: comparison with traditional long segment Barrett 's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:407-413.
- (292) Safaie-Shirazi S, DenBesten L, Zike WL. Effect of the bile salts on the ionic permeability of the esophageal mucosa and their role in the production of esophagitis. *Gastroenterology* 1975; 68:728-733,
- (293) Gillison EW, DeCastro VAM, Nyhus LM, et al. The significance of bile in reflux oesophagitis. *Surg Gynecol Obstet* 1972; 134: 419-424,
- (294) Dowling RH, Small DM. The effect of pH on the solubility of varying mixtures of free and conjugated bile in solution. *Gastroenterology* 1968; 54: 1291,
- (295) Barthlen W, Libermann-Meffert D, Feussner H, Stein HJ. Effect of pH on human, pig and artificial bile acid preparation *Dis Esophagus* 1994; 7: 27-30,
- (296) Kivilakso E, Fromm D, Silen W,. Effect of bile salts and related compounds on isolated oesophageal mucosa. *Surgery* 1980; 87: 280-285
- (297) Lillemo KD, Johnson LF, Harmon JW. Role of the components of the gastroduodenal contents in experimental acid esophagitis. *Surgery* 1982; 92:276-284,
- (298) Gotley DC, Morgan AP, Cooper MJ. Bile concentration in the refluxate of patients with reflux oesophagitis. *Br J Surg* 1988; 75:587-590,

- (299)Iftikhar SY, Ledingham S, Steele RJC, et al. Bile reflux in columnar lined Barrett's oesophagus. *Ann R Coll Surg Engl* 1993; 75:411-416,
- (300)Kauer WK, Peters JH, DeMeester TR, Feussner H, Ireland AP, Stein HJ, Siewert RJ. Composition and concentration of bile acid reflux into the esophagus of patients with gastroesophageal reflux disease. *Surgery* 1997; 122:874-881
- (301) Gotley DC, Flaks B, Cooper MJ. Bile acids do not modify the effect of pepsin on the fine structure of human oesophageal epithelium. *Aust&NZ J Surg* 1992;62: 569-755
- (302)Litlemoe KD, Johnson LF, Harmon JW. Alkaline esophagitis: a comparison of the ability of gastroduodenal contents to injure the rabbit esophagus. *Gastroenterology* 1983; 85:621-628
- (303)Mud HJ, Kranendonk SE, Obertop H, Van Housten H, Westbrock DL. Active trypsin and reflux oesophagitis: An experimental study in rats. *Br J Surg* 1982; 69:269-272
- (304)Wetscher GJ, Perdikis G, Kretchmar DH, Stinson RG, Bagchi D. et al. Free radical scavengers prevent reflux esophagitis in rats. *Dig Dis Sci* 1995;40:1297-1305.
- (305)Orlando RC. Reflux esophagitis. In: Yamada T. ed *Textbook of gastroenterology*. 2ed ed. Philadelphia: JB Lippincott Company. 1995 pag. 1214-1242
- (306)Mackie C, Hulks G, Cuschieri A. Enterogastric reflux and gastric clearance of refluxate in patients with and without bile vomiting following peptic ulcer surgery. *Ann Surg* 1986; 204:537-542.
- (307)Schidlbeck NE, Heinrich C, Stellard F, Paumgartner G, Muller-Lissner SA. Healthy controls have as much bile reflux as gastric ulcer patients. *Gut* 1987; 28:1577-1583.
- (308)Gotley DC, Morgan AP, Ball D, Owens RW, Cooper MJ. Composition of gastroesophageal refluxate. *Gut* 1991; 32: 1093-1099.
- (309)Gotley DC, Morgan AP, Ball D, Cooper MJ. Bile acids concentrations in the refluxate of patients with reflux oesophagitis. *Br J Surg* 1988; 75:587-590).
- (310)Perdikis G, Wilson P, Hinder RA, Redmond E, Wetscher GJ, Saeki S, Adrian T. Gastroesophageal reflux disease is associated with enteric hormone abnormalities. *Am J Surg* 1994; 167:186-192.
- (311)Vaezi MF, Richter JE. Importance of duodeno-gastroesophageal reflux in the medical outpatient practice. *Hepato GE* 1999; 46:40-47
- (312)Gillen P, Keeling P, Byrne PJ, et al. Implication of duodenogastric reflux in the pathogenesis of Barrett's esophagus. *Br J Surg* 1988; 75:540-543.
- (313)Salo J, Kivilaakso E. Role of luminal H<sup>+</sup> in the pathogenesis of experimental esophagitis. *Surgery* 1982; 92: 61-68.
- (314)Attwood SEA, Smyrk TC, DeMeester TR, Mirvish SS, Stein HJ, Hinder RA. Duodeno-esophageal reflux and the development of esophageal adenocarcinoma in rats. *Surgery* 1992; 111:503-510
- (315)Harmon JW, Johnson LF, Maydonovitch CL. Effects of acids and bile salt on the rabbit esophageal mucosa. *Dig Dis Sci* 1981; 26: 65-72 y (316) Burgess J.N, Payne WS, Aandersen H. et al. Barrett's esophagus. The columnar-lined lower esophagus. *Mayo Clin. Proc.* 1971; 46:728-734
- (317)Hallerbaeck B, Unge P, Carling L, Edwin B, Glise H, Havu N, Lyrenaes E, Lundberg K. Omeprazol or Ranitidin in long term treatment of reflux esophagitis. *Gastroenterol* 1994; 107:1305-1311
- (318)Liebermann D. Medical therapy for chronic reflux esophagitis; long-term follow-up. *Arch Intern Med* 1987; 147:1717-1720.
- (319)Wetscher GJ, Profanter C, Gadenstaetter M, Galen Perdikis, Glaser K, Hinder RA. Medical treatment of gastroesophageal reflux disease does not prevent the development of Barrett's metaplasia and poor esophageal body motility. *Langenbecks Arch Chir* 1997; 382:95-99

- (320)Stein HJ, Kauer WK, Feussner H, Siewert JL. Bile reflux in benign and malignant Barrett's esophagus: effect of medical acid suppression and nissen fundoplication. *J Gastrointest Surg* 1998; 2:333-341
- (321)Ismail-Beigi, F, Horton, PF, Pope CE, 2nd. Histological consequences of gastroesophageal reflux in man. *Gastroenterology* 1970; 58: 163-174.
- (322)Orlando RC. Esophageal epithelial defenses against acid injury. *Am J Gastroenterol* 1994; 89S:48-52
- (323)Forman D. Helicobacter pylori and gastric cancer. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996; 215:48-51
- (324)Labenz J, Malfertheiner P. Helicobacter pylori in gastro-oesophageal reflux disease: causal agent, independent or protective factor? *Gut* 1997; 41:277-280
- (325)Loffeld RJ, Ten Tije BJ, Arends JW. Prevalence and significance of Helicobacter pylori in patients with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1598-1600
- (326)Vicari JJ, Peek RM, Falk GW et al. The seroprevalence of cagA positive Helicobacter pylori strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 50-57.
- (327)Lord RVN, Frommer DJ, Inder S, Tran D, Ward RL: Prevalence of H. pylori infection in 160 patients with Barrett's oesophagus or Barrett's adenocarcinoma. *Aust N Z J Surg* 2000; 70:26-33.
- (328)O'Connor HJ. Review article: Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease-clinical complications and management. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(2):117-127.
- (329)Pena AS, Pajares JM, Malfertheiner P. Helicobacter pylori and gastroduodenal pathology: 3rd Annual International Workshop: Papers, 1993
- (330)Hamlet A, Thoreson AC, Nilsson O, Svennerholm AM, Olbe L: Duodenal Helicobacter pylori infection differs in cagA genotype between asymptomatic subjects and patients with duodenal ulcers. *Gastroenterology* 1999, 116:259-68.
- (331)Labenz J, Blum AL, Bayerdorffer E, Meining A, Stolte M, Borsch G. Curing Helicobacter pylori infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997; 112:1442-1447
- (332)Vaezi MF, Falk GW, Peek RM, Vicari JJ, Goldblum JR, Perez-Perez GI, Rice TW, Blaser MJ, Richter JE: CagA-positive strains of Helicobacter pylori may protect against Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2206-2211
- (333)Moayyedi P, Bardhan C, Young L, Dixon MF, Brown L, Axon AT: Helicobacter pylori eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001; 121:1120-1126,
- (334)Schwizer W, Thumshirn M, Dent J, Guldenschuh I, Menne D, Cathomas G, Fried M. Helicobacter pylori and symptomatic relapse of gastro-oesophageal reflux disease: a randomized controlled trial. *The Lancet* 2001; 357:1738-1742.
- (335)Malfertheiner P, Veldhuyzen van Zanten S, Dent J, et al. Does cure of helicobacter pylori infection induce heartburn? *Gastroenterology* 1998; 114:A0870
- (336)Pichardo R, Barredo B, Almeda P, Chavez N, Méndez N. Esofago de Barret, metaplasia gástrica y la presencia de Helicobacter pylori. *Medica Sur Mexico* 2004; 11(3):175-178
- (337)Laheij RJ, Van Rossum LG, De Boer WA, Jansen JB: Corpus gastritis in patients with endoscopic diagnosis of reflux oesophagitis and Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:887-891
- (338)Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis the updated Sydney System International. Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:1161-1181

- (339) Moayyidi P, Bardhan K, Wrangstadh M, Dixon M, Brown L, Axon A. Does eradication of *Helicobacter pylori* influence the recurrence of symptoms in patients with symptomatic gastroesophageal reflux disease? A randomized double blind study. *Gut* 1999; 44:A112
- (340) Tefera S, Hatlebakk JG, Berstad A. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastroesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:915-920
- (341) Hunt RH, Tytgat GNJ. *Helicobacter pylori*: basic mechanisms to clinical cure: proceedings of the International Symposium held at Amelia Island, Florida, USA, November 3-6, 1993. Dordrecht; London: Kluwer 1994.
- (342) Hesketh PJ, Clapp RW, Doos WG, Spechler SJ. The increasing frequency of adenocarcinoma of the esophagus. *Cancer* 1989; 64:526-30
- (343) Tacchi P, Mearin F, Humbert P, Forniquera X, Malagelada JR. Effect of obesity on gastroesophageal resistance to flow in man. *Dig Dis Sci* 1991; 36:1473-80.
- (344) Fraser-Moocha CA, Norton B, Gornall C, Megrano S, Weale AR, Holmes GK. Weight loss has an independent beneficial effect on symptoms of gastroesophageal reflux in patients who are overweight. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34:337-340
- (345) Wilson LJ, Ma W, Hirschowitz BF. Association of obesity, hiatal hernia and esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2840-2844
- (346) Rigard U, Merrouche M, Le Moel G, Vatala J, Paydna F, Cadil G, et al. Factors of gastroesophageal acid reflux in severe obesity. *Gastroenterol Clin Biol* 1995; 19:818-25
- (347) Jaffin BW, Knoepflmacher P, Greenstein R. High prevalence of asymptomatic esophagoesomatitis disorder among morbidly obese patients. *Obes Surg* 1999; 9:390-395
- (348) Lundell L, Duth M, Sandberg N, Bove-Nielsen M. Does massive obesity promote abnormal gastroesophageal reflux? *Dig Dis Sci* 1995; 40:1632-5.
- (349) S. Klein. Why should gastroenterologists be interested in nutrition and obesity. *Gastroenterology*. 2002; 123:967
- (350) Peters JH, DeMeester TR. Gastroesophageal reflux. *Surg Clin N Am* 1993; 73:1119-1144
- (351) EL-Serag HB; Graham DY; Satia JA; Rabeneck L. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1243-50
- (352) Díaz-Rubio M; Moreno-Elola-Olaso G; Rey E; Locke GR; Rodríguez-Artalejo F. Symptoms of gastroesophageal reflux: prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19:95-105
- (353) Nocon M; Labenz J; Jaspersen D; Meyer-Sabellek W; Stolte M; Lind T; Malfertheiner P; Willich S. Association of body mass index with heartburn, regurgitation and esophagitis: Results of the progression of gastroesophageal reflux disease study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007; 22:1728-1731
- (354) Attila Csendes J, Patricio Burdiles P, Jorge Rojas C, Ana Burgos L, Ana Henríquez D. Pathological gastroesophageal reflux in patients with severe obesity. *Rev. Méd. Chile* 2001; 129:1038-1043
- (355) Fisher BL, Pennathur A, Mutnick JLM, Little AG. Obesity correlates with gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1999; 44:2290-2294
- (356) Jacobson B; Somers S; Fuchs C; Kelly C; Camargo C. Body-Mass Index and symptoms of Gastroesophageal Reflux in Women. *N Engl J Med* 2006; 354:3240-3248
- (357) Rey E; Moreno-Elola C; Rodríguez F; Locke R; Díaz-Rubio M. Association between weight gain and symptoms of gastroesophageal reflux in the general population. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:229-233
- (358) Barack N; Ehrenpreis ED; Harrison JR; Sitrin MD. Gastroesophageal reflux disease in obesity: pathophysiological and therapeutic considerations. *Obes Rev* 2002; 3:9-15
- (359) Kjellin A; Ramel S, Rossner S; Thor K. Gastroesophageal reflux in obese patients is not reduced by weight reduction. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31:1047-51

- (360)Fraser-Moodie CA; Norton B; Gormal C; Magnago S; Weale AR; Holmes GK. Weight lost an independent beneficial effect on symptoms of gastroesophageal reflux in patients who are overweight. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34:337-340
- (361)Cameron AJ; Lagergren J; Henriksson C; Nyren O; Locke GR; Pedersen NL. Gastroesophageal reflux disease in monozygotic and dizygotic twins. *Gastroenterology* 2002; 122:55-59
- (362)Fujiwara Y; Higuchi K;Shiba M et al. Differences in clinical characteristics between patients with endoscopy-negative reflux disease and erosive esophagitis in Japan. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:754-758
- (363 ) El-Serag HB; Johanson J. Risk factors for the severity of erosive esophagitis in *Helicobacter pylori* negative patients with gastroesophageal reflux disease. *Scand J gastroenterol* 2002; 37:899-904,
- (364) Hampel H; Abraham NS; El-Serag HB. Meta-analysis: Obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Inter Med* 2005; 143:199-211.
- (365) Mohammed I; Nightingale P; Trudgill NJ. Risk factors for gastroesophageal reflux disease symptoms a community study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:821-7
- (366) Nocon M; Labenz J; Willicj S. Lifestyle factors and symptoms of Gastroesophageal reflux- A Population-Based Study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:169-174.
- (367) Talley NJ; Howell S; Poulton R. Obesity and chronic gastrointestinal tract symptoms in young adults, a birth cohort study. *Am J Gastroenterol* 2004 ; 99:1807-1814,
- (368)Nilsson M,Johnsen R; Ye W; Hveem K;Lagergren J. Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms. *JAMA* 2003; 290:66-72
- (369)De Vinatea J; Villanueva L; Aguilar F; Hirakata C. Enfermedad de Reflujo Gastroesofagico. En, Barboza: Principios de terapéutica quirúrgica. Editorial UPOCH 2000. p 231-238
- (370) Mittal RK; Holloway R; Denr J.: Effect ofatropine on the frecueny of reflux and transient lower esophageal sphincter relaxation in normal subjets. *Gastroenterology* 1995; 109:1547-1554
- (371) Locke GR; Talley N; Fett S; Zinsmeister A; Melton L: Risk factors associated with symptoms of gastroesophageal reflux. *Am J Med* 1999;106:642-649
- (372) Castelo J, Olivera R; Paucar H; Flores J.: Reflujo gastroesofagica: características clínicas y endoscópicas y factores de riesgo asociados. *Rev Gastroenterol Perú* 2003; 23:41-48
- (373)Rigaud D; Merrouche M; Le Moel G; et al.Factors of gastroesophageal acid reflux in severa obesity. *Gastroenterol Clin Biol* 1995; 19:818-25
- (374) Wilson LJ; Ma W; Hirschowitz B.Associatin of obesity with hiatus hernia and esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2840-2844
- (375) Patricio Burdiles P., Rodrigo Julio A., Maher Musleh K, Héctor Chiong T., Attila Csendes J, Owen Korn B. Síntomas ácido-pépticos gastroesofágicos como causa de consumo de antiácidos y ácido-supresores y su asociación con el índice de masa corporal en población adulta urbana *Rev. Chilena de Cirugía.* 2006; 58:402-409
- (376) Enzinger PC; Mayer RJ. Oesophageal cáncer. *N Engl J Med* 2003; 349:2241-52,
- (377) Chow WH; Blaser MJ; Blot WJ; Gammon MD, et al. An inverse relationship between cag A+ strains of *Helicobacter pylori* infection and risk of oesophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Cancer Res* 1998; 58:588-590.
- (378) Ryan A; Rowley S; Fitzgerald A; Ravi N; Reynolds J. My paper: Adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia: Male preponderande in association with obesity. *Eur J Cancer.* 2006 Apr 18;

- (379) Bainbridge ET, Nicholas SD, Newton JR, et al. Gastro-oesophageal reflux in pregnancy. Altered function of the barrier to reflux in asymptomatic women during early pregnancy. *Scand J Gastroenterol* 1984; 19(1):85-9.
- (380) Richter JE. Gastroesophageal reflux disease during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32: 235-261
- (381) Boyko EJ, Fujimoto WY, Leonetti DL, et al. Visceral adiposity and risk of type 2 diabetes: A prospective study among Japanese Americans. *Diabetes Care* 2000; 23:465-71
- (382) Dalton M, Cameron AJ, Zimmet PZ, et al. Waist circumference, waist-hip ratio and body mass index and their correlation with cardiovascular disease risk factors in Australian adults. *J Intern Med* 2003; 254:555-63.
- (383) Giovannucci E. Obesity, gender, and colon cancer. *Gut* 2002;51:14
- (384) Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003; 112:1821-30.
- (385) Weinsier RL, Hunter GR, Gower BA, et al. Body fat distribution in white and black women: Different patterns of intraabdominal and subcutaneous abdominal adipose tissue utilization with weight loss. *Am J Clin Nutr* 2001; 74:631-6.
- (386) Andersen LI, Jensen G. Risk factors for benign oesophageal disease in a random population sample. *J Intern Med* 1991; 230(1):5-10. (387) Lagergren J, Bergstrom R, Nyren O. No relation between body mass and gastro-oesophageal reflux symptoms in a Swedish population based study. *Gut* 2000; 47:26-29.
- (388) Lagergren J, Bergstrom R, Nyren O. Association between body mass and adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Ann Intern Med* 1999; 130:883-890.
- (389) Brown LM, Swanson CA, Gridley G, et al. Adenocarcinoma of the esophagus: Role of obesity and diet. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:104-9. (390) Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348:1625-1638.
- (391) Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: Epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004;4: 579-591. (392) Mokdad AH, Serdula MK, Dietz WH, et al. The continuing epidemic of obesity in the United States. *JAMA* 2000;284: 1650-1651.
- (393) El-Serag HB, Mason AC, Petersen N, et al. Epidemiological differences between adenocarcinoma of the esophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia in the USA. *Gut* 2002; 50:368-72.
- (394) Oliveria SA, Christos PJ, Talley NJ, Dannenberg AJ. Heartburn risk factors, knowledge, and prevention strategies: a population-based survey of individuals with heartburn. *Arch Intern Med* 1999; 159:1592-1598. (395) Bolin TD, Korman MG, Hansky J, Stanton R. Heartburn: community perceptions. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15:35-39.
- (396) Meining A, Classen M. The role of diet and lifestyle measures in the pathogenesis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2692-2697.
- (397) Dent J, Brun J, Fendrick AM, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management - the Genval Workshop Report. *Gut* 1999; 44: 1-16.
- (398) Nilsson M, Johnsen R, Ye W, Hveem K, Lagergren J. Lifestyle related risk factors in the aetiology of gastro-oesophageal reflux. *Gut* 2004; 53:1730-5.
- (399) Locke G, Talley N, Fett S, Zinsmeister A, Melton L. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; 112: 1448-456.
- (400) Nandurkar S, Locke GR III, Fett S, Zinsmeister AR, Cameron AJ, Talley NJ. Relationship between body mass index, diet, exercise and gastro-oesophageal reflux symptoms in a community. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:497-505.

- (401)Jukka Ronkainen; Pertti Aro; Tom Storskrubb; Sven-Erik Johansson; Tore Lind; Elizabeth Bolling-Sternevald; Michel Vieth; Manfred Stolte; Nicolas J; Talley. Prevalence of Barrett's esophagus in the General Population: An Endoscopic Study. *Gastroenterology* 2005; 129:1825-1831
- (402) Kitchin LI; Castell DO. Rationale and efficacy of conservative therapy for gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med.* 1991; 151:448-454.
- (403)Feldman M;Barnett C. Relationship between the acidity and osmolality of popular beverages in reported post-prandial heartburn. *Gastroenterology* 1995; 108:125-131.
- (404)Rautelin H, Leours P, Megrud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2003; 8:13-20.
- (405)Sarmiento F. Pruebas diagnósticas para *Helicobacter pylori*. *Rev Colombiana de Pediatría.* 1999; 34 disponible en [http://encolombia.com/pruebas\\_pediatria34-1.htm](http://encolombia.com/pruebas_pediatria34-1.htm)
- (406)Kolts BE, Joseph B, Achem SR et al. *Helicobacter pylori* detection: Accuracy and cost analysis *Am. J. Gastroenterol* 1993; 88: 650-5.
- (407) Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. European *Helicobacter pylori* Study Group. *Gut* 1997; 41:8-13.
- (408)Coelho LG, Leon-Barua R, Quigley EM. Latin American Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection. Latin American National Gastroenterological Societies affiliated with the Inter-American Association of Gastroenterology (AIGE). *Am J Gastroenterol* 2000; 95:2688-2691.
- (409) Rotimi O. Histological identification of *Helicobacter pylori* comparison of staining methods. *J Clin Pathol* 2000; 53:756-759
- (410)Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P, and participants in the International Workshop on Histopathology of gastritis, Houston 1994. Classification and Grading of Gastritis: The updated Sydney System. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:1161-81.
- (411)Thomas RJS, Lade S, Giles GG, Thursfield V. Incidence trends in oesophageal and proximal gastric carcinoma in Victoria. *Aust N Z J Surg* 1996; 66: 271-275.
- (412) Armstrong RW, Borman B. Trends in incidence rates in New Zealand, 1978-1992. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 941-947.
- (413)Meining A, Ott R, Becker I, et al. The Munich Barrett follow-up study: Suspicion of Barrett's esophagus based on endoscopy or histology only - what is the clinical significance? *Gut*; 2004; 53:1402-1407
- (414)Vakil Nimish, Zanten Sander ;V van Kahrilas Meter, Dent Jhon, Jones Roger y el Global Consensus Group. Definición y Clasificación de Montreal de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico: Consenso global basado en la evidencia. *Am J Gastroenterol* 2006; 102:1900-1920
- (415) Kim JY, Kim YS, Jung MK, Park JJ, Kang DH, Kim JS, Song CW, Lee SW, Bak IT. Prevalence of Barrett's esophagus in Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20:633-636
- (416) Kim, SL, Waring, JP, Spechler, SJ, et al. Diagnostic inconsistencies in Barrett's esophagus. Department of Veterans Affairs Gastroesophageal Reflux Study Group. *Gastroenterology* 1994; 107:945
- (417)Martinez J, Molano J, Garson M, Rey M, Guevara L. Utilidad de la tinción de azul de metileno en el diagnóstico de la metaplasia intestinal del esófago o esófago de Barrett. *Rev Colomb Gastroenterol.* Vol.15; Número 4: Octubre-Diciembre 2000
- (418)Calderon Begaso R, Pinto Valdivia José, Busalleu Rivera Alejandro, Reodriguez Hurtado Diana y col. Esófago de Barrett en el Hospital Nacional Cayetano Heredia entre los años 1996-2002: Prevalencia, Características epidemiológicas y hallazgos endoscópicos. Comunicaciones Libres XIX Congreso Peruana de Enfermedades Digestivas. *Rev Gastroenterol Perú.* 2004; 24:376

- (419) Tagle F, Aguinaga M, Vasquez RG. Hernia hiatal como factor de riesgo para esofagitis erosiva: Experiencia y hallazgos endoscópicos de una población peruana con pirosis. *Rev Gastroenterol. Perú* 2003; 23(1):11-13
- (420) Van Soest EM, Dieleman JP, Siersema PD, Sturkenboom MC, Knipers EJ. Increasing incidence of Barrett's oesophagus in the general population. *Gut* 2005; 54(8):1062-6
- (421) Gomez Peña Ñ, Manrique M, Chavez M, Pérez E, Ladron de Guevara L, López J. Prevalencia de esófago de Barrett en pacientes no seleccionados sometidos a esofagogastroduodenoscopia y factores de riesgo asociados. *Rev. Gastroenterol Mex.* 2005; 20:20-24.
- (422) Wong WM, Lam SK, Hui WM, Lai KC, Chan CK, Hu WH, Xia HH, Hui CK, Yuen MF, Chan AO, Wong BC. Long-term prospective follow-up of endoscopic oesophagitis in southern Chinese-Prevalence and spectrum of the disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:2037-2042
- (423) Ormsby AL, Kilgore SP, Goldblum JR, et al. The location and frequency of intestinal metaplasia at the esophagogastric junction in 223 consecutive autopsies: implications for patient treatment and preventive strategies in Barrett's esophagus. *Mod Pathol* 2000; 13:614-620
- (424) Conio M, Cameron AJ, Romero Y, et al. Secular trends in the epidemiology and outcome of Barrett's in Olmsted County, Minnesota. *Gut* 2001; 48:304-309
- (425) Trudgill NJ, Kapur KC, Riley SA. Familial clustering of reflux symptoms. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94:1172-1178.
- (426) Ho KY, Kan YJ, Seow A. Prevalence of gastrointestinal symptoms in a multiracial Asian population, with particular reference to reflux-type symptoms. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:1816-1822
- (427) Sharma P, Weston AP, Morales T, et al. Relative risk of dysplasia for patients with intestinal metaplasia in the distal oesophagus and in the gastric cardia. *Gut* 2000; 46:9-13
- (428) Rajendra S, Kutty K, Karim N. Ethnic differences in the prevalence of endoscopic esophagitis and Barrett's esophagus: the long and short of it all. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 237-242
- (429) Lagergren J, Bergstrom R, Lindaren A, et al. Symptomatic gastro-oesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340:825-831
- (430) Wang KK, Wongkeesong M, Buttar NS. American Gastroenterologist in the management of esophageal carcinoma. *Gastroenterology* 2005; 128: 1471-505
- (431) Jankowski JA, Provencio D, Moayyedi P. Esophageal adenocarcinoma arising from Barrett's metaplasia has regional variations in the west. *Gastroenterology* 2002; 122:588-595
- (432) Solaymani-Dodaran M, Logan RFA, West J, et al. Risk of oesophageal cancer in Barrett's esophagus and gastroesophageal reflux disease. *Gut* 2004; 53: 1070-1074
- (433) Reid BJ. Barrett's Esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 1991; 20:817-833
- (434) McGarrity TJ. Barrett's esophagus: the continuing conundrum. Surveillance should be confined to the surgically fit. *BJM* 2000; 321:1238-1239
- (435) Rodríguez A. Esófago de Barrett. *Boletín de la Escuela de Medicina. Universidad Católica de Chile* 1998; N0. 1 Vol 27.
- (436) Bremner G, Bremner M. Barrett's esophagus. W.B. Saunders Company. *Surgical Clinics of North America*; October 1997. Vol 77 Number 5
- (437) Cameron AJ. Epidemiology and genetics in Barrett's esophagus: is there really ethnic predominance? *AGA Postgraduate course* 1999 May 15-16; 121-124

- (438) Hakansson HO, Johnsson F, Johansson J, Kjellen G, Walther B. Development of Adenocarcinoma in Barrett's Oesophagus after Successful Antireflux Surgery. *Eur J Surg* 163:469-471. IGRAFÍA
- (439) Vadra JE. Esofagitis por reflujo. *Revista de la Asociación Médica Argentina* 1994; 107:34-35
- (440) Boulton RA, Usselman B, Mohammed I, Jankowski J. Barrett's esophagus environmental influences in the progression of dysplasia. *World J Surg* 2003; 27: 1014-1017
- (441) Bersentes K, Fass R, Padda S, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in hispanics is similar to caucasians. *Dig Dis Sci* 1998; 43:1038-1041
- (442) Fletcher J, Gillen D, Wirz A, McColl K. Barrett's esophagus evokes a quantitatively and qualitatively altered response to both acid and hypertonic solutions. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1480-1486
- (443) Koop H. Reflux disease and Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2000; 32:101-107
- (444) Gelfand M.D. Barrett's esophagus in sexagenarian identical twins. *J. Clin. Gastroenterol.* 1983, 5:251-253
- (445) Jochem V.S., Fuerst P.A., Fromkess J.J. Familial Barrett's esophagus associated with adenocarcinoma. *Gastroenterology*, 1992, 102:1400-1402
- (446) Liron R., Parrilla P, Martinez de Haro L.F. et al. Quantification of duodenogastric reflux in Barrett's esophagus. *Am. J. Gastroenterol.* 1997; 92:32-36
- (447) Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, et al. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 1999, 340:825-831.
- (448) M Solaymani-Dodaran, R F A Logan, J West, T Card, C Coupland. Risk of oesophageal cancer in Barrett's oesophagus and gastroesophageal reflux. *Gut* 2004; 53:1070-1074.
- (449) Miwa K, Segawa M, Takano Y, et al. Induction of oesophageal and for stomach carcinomas in rats by reflux of duodenal contents. *Br J Cancer* 1994; 70:185-189
- (450) Marshall RE, Anggiansah A, Owen WJ. Bile in the oesophagus: clinical relevance and ambulatory detection. *Br J Surg* 1997; 84: 21-28.
- (451) Pera M, Cameron AJ, Trastek VF, et al. Increasing incidence of adenocarcinoma of the esophagus, and esophagogastric junction. *Gastroenterology* 1993; 104:510-13
- (452) Devesa SS., Blot WJ., Fraumeni JF. Changing pattern in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998; 83: 2049-53,
- (453) Katzka David A., Rustgi Anil K. Gastroesophageal Reflux Disease And Barrett's Esophagus. W. B. Saunders Company. *Medical Clinics of North America.*, September 2000; 84(5)
- (454) Contardo C. Complicaciones del Reflujo Gastroesofágico. *Boletín de la Sociedad Peruana de Medicina Interna.* 1995; 8:48-56.
- (455) Soria J, Gomez J, Cruz Maria del C, Florez G, Orea M. Asma y reflujo gastroesofágico. Correlación diagnóstica entre gammagrafía y endoscopia digestiva. *Revista Alergia Mexico* 2001; 48:48-55.
- (456) Boris B. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux in children and adolescents with severe asthma. *Ann Allergy Asthma & Immunol* 1998; 81: 159-64.
- (457) Katz PO. Treatment of gastroesophageal reflux disease. *AM J Gastroenterology* 1999; 94: S3-S10
- (458) Sontang SJ. Gastroesophageal reflux and asthma. First multidisciplinary International Symposium on Supraesophageal complications of reflux disease. *Am J Med* 1997; 103:S84-S92.
- (459) Harding SM. Asthma and gastroesophageal reflux. *Am J Med* 1996; 100: 395-405.
- (460) Harding SM. The prevalence of gastroesophageal reflux in asthma patients without reflux symptoms. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 34-39

- (461)Theodoropoulos DS. Gastroesophageal reflux and asthma. *Allergy* 1999; 54: 651-661.
- (462)Desilets D, Nathanson B, Navab F. et al. A survey of symptoms and risk factors in patients with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:S-46 (Abstract No.69).
- (463)Loughney, T, Maydonovitch, CL, Wong, RKH. Esophageal manometry and ambulatory 24 hour pH monitoring in patients with short and long segment Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.*1998; 93:916-919
- (464)Sampliner RE: Practice guidelines on the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1028-1032.
- (465)Vaezi MF, Richter JE: Bile reflux in columnar-lined esophagus. *Gastroenterol Clin North Am* 1997; 26:565-581
- (466)Nasrallah SM, Johnston GS, Gadacz TR, et al.: The significance of gastric bile reflux seen at endoscopy. *J Clin Gastroenterol* 1987; 9:514-517.
- (467)Safaie-Shirazi S, DenBestenL, Zike WL. Effect of the bile salts on the ionic permeability of the esophageal mucosa and their role in the production of esophagitis. *Gastroenterology* 1975; 68:728-733
- (468)Gillison EW, DeCastro VAM, Nyhus LM, et al. The significance of bile in reflux oesophagitis. *Surg Gynecol Obstet* 1972; 134: 419-424,
- (469)Dowling RH, Small DM. The effect of pH on the solubility of varying mixtures of free and conjugated bile in solution. *Gastroenterology* 1968; 54:1291,
- (470)Barthlen W, Libermann-Meffert D, Feussner H, Stein HJ. Effect of pH on human, pig and artificial bile acid preparation *Dis Esophagus* 1994 ;7:27-30
- (471)Kivilakso E, Fromm D, Silen W,. Effect of bile salts and related compounds on isolated oesophageal mucosa. *Surgery* 1980;87: 280-285
- (472)Lillemoie KD, Johnson LF, Harmon JW. Role of the components of the gastroduodenal contents in experimental acid esophagitis. *Surgery* 1982; 92:276-284
- (473)Gotley DC,Flaks B, Cooper MJ. Bile acids do not modify the effect of pepsin on the fine structure of human oesophageal epithelium. *Aust&NZ J Surg* 1992; 62:569-755,
- (474)Mud HJ, Kranendonk SE, Obertop H, Van Houten H, Westbrook DL. Active trypsin and reflux oesophagitis: An experimental study in rats. *Br J Surg* 1982 ;69:269-272
- (475)Champion G, Richter JE, Vaezi MF, Singh S, Alexander R. Duodenogastroesophageal reflux; relationship to pH and importance in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1994; 107:747-754
- (476)Wetscher GJ, Perdakis G, Kretchmar DH, Stinson RG, Bagchi D. et al. Free radical scavengers prevent reflux esophagitis in rats. *Dig Dis Sci* 1995; 40:1297-1305,
- (477)Ter RB, Castell DO Gastroesophageal reflux disease in patients with columnar-lined esophagus *Gastroenterol Clin North Am.* 1997; 26(3):549-63.
- (478) Vaezi MF, LaCamara EG; Richter JE.Validation studies of Bilitec 2000; an ambulatory duodenogastric reflux monitoring system. *Am J Physiol* 1994; 267:G1050-1057
- (479) Vaezi MF, Sears R; Richter JE. Double-blind placebo-controlled cross-over trial of cisapride in postgastrectomy patients with duodenogastric reflux. *Dig Dis Sci* 1996; 41:754-763.
- (480) Brown LM, Swanson CA, Gridley G, Swanson GM, Schoenberg JB, Greenberg RS, et al. adenocarcinoma of the esophagus: role of obesity and diet. *J Natl Cancer Inst.* 1995; 87: 104-9.
- (481)Bainbridge ET, Nicholas SD, Newton JR, et al. Gastro-oesophageal reflux in pregnancy. Altered function of the barrier to reflux in asymptomatic women during early pregnancy. *Scand J Gastroenterol* 1984 ; 19(1): 85-9.
- (482)Richter JE. Gastroesophageal reflux disease during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32(1):235-61

- (483) Hazme B, El-Serag, Meter Kvapil, Joan Hacken-Bitar, Jennifer Kramer. Abdominal obesity and the risk of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:2151-2156,
- (484) El-Serag HB, Kvapil P, , Kramer JR Abdominal Obesity and the Risk of Barrett's Esophagus *American Journal of Gastroenterology* 2005; 100(10):2151-2156
- (485) Falk GW. Gastroesophageal Reflux Disease and Barrett's Esophagus. *Endoscopy* 2001; 33:109-118
- (486) Lagergren J; Bergstrom R, and O Nyren. No relation between body mass and gastro-oesophageal reflux symptoms in a Swedish population based study *Gut*. 2000 July; 47(1):26-29.
- Kjellin A, Ramel S, Rossner S, Thor K. Gastroesophageal reflux in obese patients is not reduced by weight reduction. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31:1047-51
- (487) Fraser-Moodie CA, Norton B, Gornall C, Magnago S, Weale AR, Holmes GK. Weight loss has an independent beneficial effect on symptoms of gastroesophageal reflux in patients who are overweight. *Scand j Gastroenterol* 1999; 34: 337-40.
- (488) Lundell L, Ruth M, Sandberg N, Bove-Nielsen M. Does massive obesity promote abnormal gastroesophageal reflux? *Dig Dis Sci*. 1995; 40:1632-5
- (489) Lundell L, Ruth M, Sandberg N, Bove-Nielsen M. Does massive obesity promote abnormal gastroesophageal reflux? *Dig Dis Sci*. 1995; 40:1632-1635.
- (490) Rey E, Moreno C, Rodríguez F, Loc R, Diaz M. Association between weight gain and symptoms of gastroesophageal reflux in the general population. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:229-233
- (491) Wilson LJ, Ma W, Hirschowitz BI. Association of obesity with hiatal hernia and esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2840–2844.
- (492) Chak A, Lee T, Kinnard MF, et al. Familial aggregation of Barrett's esophagus, esophageal adenocarcinoma, and esophagogastric junctional adenocarcinoma in Caucasian adults. *Gut* 2002; 51:323-328
- (493) Nilsson M, Johnsen R, Ye W et al. Obesity and stragen as risk factors of gastroesophageal reflux symptoms. *JAMA* 2003; 290: 66-72
- (494) El-Serag HB, gram. DY, Satia JA, Rabeneck L. Obesity is an independent risk factor for RGE symptoms and erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1243-1350
- (495) Stene-Larsen G, Weberg R, Frøyshov Larsen I, Bjørtuft O, Hoel B, Berstad A. Relationship of overweight to hiatus hernia and reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol*. 1988 May; 23(4):427-32,
- (496) Lagergren J, Bergström R, Nyrén O. Association between body mass and adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Ann Intern Med*. 1999; 130: 883-890.
- (497) Vaughan T; Davis S, Kristal A, Thomas DB. Obesity, alcohol, and tobacco as risk factors for cancers of the esophagus and gastric cardia: adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4: 85-92.
- (498) Ji BT, Chow WH, Yang G, McLaughlin JK, Gao RN, Zheng W, et al. Body mass index and the risk of cancers of the gastric cardia and distal stomach in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1997; 6:481-485
- (499) Kabat GC; Ng SK, Wynder EL. Tobacco, alcohol intake, and diet in relation to adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Cancer Causes Control*. 1993; 4:123-32.
- (500) Zhang ZF, Kurtz RC, Sun M, Karpeh M Jr, Yu GP, Gargon N, et al. Adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia: medical conditions, tobacco, alcohol, and socioeconomic factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996; 5:761,
- (501) Franklin H. The esophagogastric junction. *NEJM* 1999; 336: 924-932.
- (502) Allison PR. Reflux esophagitis, sliding hiatal hernia, and the anatomy of repair. *Surg Gynaecol Obstet* 1951; 92:419-31

- (503)Wright RA, Hurwitz AL. Relationship of hiatal hernia to endoscopy proven esophagitis. *Dig Dis Sci* 1979; 24: 311– 3
- (504) Murray JA, Camilleri M. The rise and fall of the hiatal hernia. *Gastroenterology* 2000; 119:1779-81.
- (504) Murray JA, Camilleri M. The rise and fall of the hiatal hernia. *Gastroenterology* 2000; 119:1779-1781.
- (505)Loffeld RJ, Van der Putten AB. Newly developing hiatus hernia: a survey in patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17:542-5.
- (506) Mittal RK. Hiatal hernia: myth or reality? *Am J Med* 1997; 103: 33S– 9S.
- (507)Cotton P, Williams C. *Practical Gastrointestinal Endoscopy*. London. Blackwell Science, 1996
- (508)Panzuto F, Di Giulio E, Capurso G, et al. Large hiatal hernia in patients with iron deficiency anaemia: a prospective study on prevalence and treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19:663-70.
- (509)Sloan S, Rademaker AW, Kahrilas PJ. Determinants of gastroesophageal junction incompetence: hiatal hernia, lower esophageal sphincter, or both? *Ann Intern Med* 1992; 117:977-82.
- (510) Horwath JD, Wong KH. Risk factors for gastroesophageal reflux disease: types and mechanisms. In: Orlando, RC, ed. *Gastroesophageal Reflux Disease*. New York: Marcel Dekker, 2000
- (511) Barak N, Ehrenpreis ED, Harrison JR, Sitrin MD. Gastro-oesophageal reflux disease in obesity: pathophysiological and therapeutic considerations. *Obes Rev* 2002; 3:9-15.
- (512)Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, Sontag SJ. Hiatal hernia and acid reflux frequency predict presence and length of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 25- 64.
- (513)Cameron AJ: Barrett's esophagus: Prevalence and size of hiatal hernia. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2054-2059,
- (514)Fernandez a, Benito R, Arenas J, García-Gonzales M, Sopena F, Alcedo J, Ortego J, Sainz R, Lanas A. CagA-positive *Helicobacter pylori* infection is not associated with decreased risk of Barrett's esophagus in a population with *H. pylori* infection rate. *BMC Gastroenterology* 2006; 6:7-17
- (515) Weston AP, Badr AS, Hassanein RS. Prospective multivariate analysis of factors predictive of complete regression of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3420-3426.
- (516)Marshall BJ. *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol*. 1994; 89: S116-S128
- (517)Nacional Institute of Health Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcera disease . *JAMA*. 1994; 272:65-69
- (518)Wotherspoon AC, Pritz-Hidalgo C, Falson MR. Et al. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell lymphoma. *Lancet*. 1991; 338:1175-1176
- (519)Stolte M. *Helicobacter pylori* gastritis and gastric MALT-lymphoma. *Lancet*. 1992; 339:745-746.
- (520)Kahrillas PJ, Shi G, Joehl RJ. Increased frequency of transient coher esophageal sphincter relaxatin induced by gastric distention in reflux patiets with hiatal hernia. *Gastroenterology* 2000; 118:688-695
- (521)Cardona H, Gutiérrez O, Becerra J y col: Metaplasia intestinal de la unión esofagogástrica. Prevalencia, relación con reflujo gastroesofágico, *Helicobacter pylori* e histología gástrica. *Rev Colomb Gastroenterol* 2000; 15: 95-102
- (522)Loffeld RJ, Werdmuller BF, Kuster JG, Perez-Perez GI, Blaser Mj, Kuipers EJ. Colonization with cagA+ *Helicobacter* strains inversely associated with reflux esophagitis and Barrett's esophagus. *Digestion* 2000; 62: 95-99

- (523) Chow WH, Blazer MJ, Blot WJ, et al. An inverse relation between *cagA*+ strains of *Helicobacter pylori* infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Cancer Res* 1998; 58:588-90
- (524) Deltenre M, DeKoster E, Ferhat M, Deprez C. *Helicobacter pylori*, gastric histology and gastro-oesophageal reflux disease (abstract). *Gastroenterology* 1995; 108:A81.
- (525) Gisbert JP, Pajares JM. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. *Med Clin (Barc)* 2002; 119:217-223
- (526) Naike T, Ohara S, Sekine H, et al. *Helicobacter pylori* infection inhibits reflux esophagitis by inducing atrophic gastritis. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94:3468-3472
- (527) Mihara M, Haruma K, Kamada T, et al. Low prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis. *Gut*. 1996; 39(Suppl 2):A94
- (528) McColl KE. Motion-*Helicobacter pylori* causes or worsens GERD: arguments against the motion. *Can J Gastroenterol* 2002; 16: 615-7
- (529) Raghunath A, Hungin AP, Wooff D, Childs. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with gastroesophageal reflux disease: Systematic review. *BMJ* 2003; 326:737-743.
- (530) Francoual S, Lamy PH, Le Quintrec Y, Luboinski J, Petit JC. *Helicobacter pylori*: Has it part in the lesion of the gastroesophageal reflux. *J Infect Dis* 1990; 162:1414-1415
- (531) Paull G, Yardley JH. Gastric and esophageal *Campylobacter pylori* in patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1988; 95:216-218
- (532) Gisbert JP, de Pedro A, Losa C, Barreriro A, Pajares JM. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease: lack of influence of infection on twenty-four hour esophageal pH monitoring and endoscopic findings *J Clin Gastroenterol* 2001; 32:210-214.
- (533) Varanasi RV, Fantry GT, Wilson KT. Decreased prevalence of *Helicobacter pylori* infection in gastroesophageal reflux disease. *Helicobacter* 1998; 3: 188-194.
- (534) Goldblum JR, Richter JE, Vaezi M, Falk GW, Rice TW, Peek RM. *Helicobacter pylori* infection, not gastroesophageal reflux, is the major cause of inflammation and intestinal metaplasia of gastric cardiac mucosa. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:302-311
- (535) Vicari JJ, Peek RM, Falk GW, et al. The seroprevalence of *cagA*+ *Helicobacter pylori* strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 1998; 115:50-57
- (536) Francoual S, Lamy PH, Le Quintrec Y, Luboinski J, Petit JC. *Helicobacter pylori*: Has it part in the lesion of the gastroesophageal reflux. *J Infect Dis* 1990; 162:1414-1415.
- (537) Hazell SL, Carrick J, Lee A. *Campylobacter pylori* can infect the oesophagus when gastric tissue is present (abstract). *Gastroenterology* 1988; 94:A178.
- (538) Talley NJ, Cameron AJ, Shorter RG, Zinsmeister AR, Phillips SF. *Campylobacter pylori* and Barrett's esophagus. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 1176-1180.
- (539) Gruppo Operativo per lo Studio delle Precancerose Esofagee (GOSPE). *Helicobacter pylori* in Barrett's esophagus. *Histopathology* 1991; 18:568-570.
- (540) Ferreres JC, Fernández F, Rodríguez-Vives A, González Rodilla I, Ursua I, Ramos R et al. *Helicobacter pylori* in Barrett's esophagus *Histol Histopathol* 1991; 6:403-408
- (541) Shallcross Tm, Wyatt JI, Rathbone BJ, Heatley LV. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, hiatus hernia, and *Helicobacter pylori*, in patients with oesophageal ulceration. *Br J Rheumatol* 1990; 29: 288-290
- (542) Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, Sontag SJ. Hiatal hernia and acid reflux frequency predict presence and length of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 2002; 47:256-64
- (543) Zhang Z, Kurtz RC, Yu GP, et al. Adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardias: the role of diet. *Nutr Cancer* 1997; 27(3):298-309

## 7.2 ANEXOS

### 7.2.1 Formato de datos clínicos. Esófago de Barrett., Factores de Riesgo.

I.-Nombre.....HC.....  
Sexo.....Edad.....Tf.....Procedencia.....  
Peso.....Talla.....IMC.....Motivo de endoscopia.....

II.-Hábitos personales:

1.-Dieta:

- Carne que consume con mayor frecuencia: pollo ( ) pescado ( ) res ( ), chanco)  
Otras carnes.....
- Como prepara sus alimentos: hervido ( ), frito ( ), asado en carbón ( ) asado en  
horno ( )
- Consumo mantequilla: a diario ( ), interdiario ( ), semanal ( )

2.-Ingiere licor? Si ( ) no ( ) Si es Sí, desde cuando? <1 año ( ) >1 año ( )  
Frecuencia: Diario ( ), interdiario ( ), semanal ( ), mensual ( ), anual ( )  
Que bebida toma? Cerveza ( ), vino ( ), pisco ( ), ron ( ), aguardiente ( )  
otras.....  
Que cantidad toma: 1-4 vasos ( ), > 4 vasos ( )  
Ha tomado antibióticos últimamente? No ( ), si ( ) cual.....  
Aspirina ( ), AINES ( ), Inhibidores Bomba Protones ( ) Otros .....

3.-Antecedente de Esofagitis: si ( ) no ( ) hace 6 m ( ) hace 1 año ( ) hace 3 años ( )

4.-Síntomas.-

- a.-Regurgitaciones (vinagreras); no ( ), si ( )  
Frecuencia y horario de vinagreras: 1-3 v/d ( ) >4v/d ( ) en el día ( ) en la  
noche ( )
- b.-Pirois (ardor en el pecho).- no ( ), si ( ), hace 1-3meses, >3meses, ( )
- c.-Dolor en el pecho o garganta: no ( ), si ( )
- d.-Dificultad para pasar los alimentos: no ( ), si ( ), líquidos ( ), sólidos ( )
- e.- Mala digestión ( ) flatulencia ( ) distención abdominal ( )
- f.- Sufre de asma? Si ( ) no ( )

III.-Endoscopia.-No 04-.....

- Unión escamo-columnar (línea Z): a los.....cm de AD. Unión esófago-gástrica a  
los.....cm de AD
- Mucosa de aspecto columnar (“rojo salmon”): longitud > 3 cm (esófago largo de  
Barrett) ( ); menor de 3cm (esófago corto de Barrett). Variedad: isla ( ),  
Circunferencial ( );l. “lengüetas” ( )
- Hernia hiatal: no ( ), si ( ), pequeño ( ), mediano ( ), grande ( )
- Esofagitis: clasificación de Sávary: Grado I ( ), gradoII ( ), Grado III ( ), Grado  
IV( )
- Lago mucoso: limpio ( ), bilioso ( )

IV.-Diagnostico endoscópico: -----  
.....

V.-Bx estómago: 2004-.....Hp ( )

Bx esófago : 2004..... Normal (SAS) ( ) Esofagitis leve ( ) Esofagitis  
moderada( ) Esofagitis Severa ( ) Metaplasia gástrica ( ) Metaplasia  
intestinal: completa ( ) Incompleta ( ).Displasia: leve ( ) displasia moderada  
( ) displasia severa ( ) Adenocarcinoma ( )