



UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE MEDICINA

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN:

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, ENDOSCÓPICA E HISTOLÓGICA
DEL ESÓFAGO DE BARRETT EN PACIENTES ADULTOS

GUAYAQUIL-ECUADOR ENERO-DICIEMBRE 2016

TÍTULO ACADÉMICO:

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE SE PRESENTA COMO
REQUISITO PARA EL TÍTULO DE MÉDICO

AUTOR: FEDERICO DAVID FERBER REYES

TUTOR: DR. CARLOS ROBLES MEDRANDA

SAMBORONDÓN, NOVIEMBRE 2018

(carta tutor a decano)

Dedicatoria:

Este trabajo va dedicado a Dios, y a mis padres. Ellos han sido un pilar fundamental en mi vida, y sin ellos no sería quien soy hoy por hoy. A mis profesores que a lo largo de la carrera me enseñaron a no rendirme, jamás dejarme vencer por los malos momentos y siempre seguir adelante pase lo que pase. Es un honor para mí ser sus colegas hoy.

A los doctores Carlos Robles Medranda, Miguel Puga Tejada y Roberto Oleas Narea, y todo el grupo que conforma al Instituto Ecuatoriano de Enfermedades Digestivas, que sin la ayuda de ellos y sus ideas este trabajo no hubiese salido delante.

Y a mis amigos, en especial a María Castro Cabrera quien siempre estuvo apoyándome en todo momento y no dejarme solo en esta travesía llamada Medicina. Gracias a todos por todo lo vivido en estos 6 años.

Contenido

RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	7
CAPÍTULO 1	10
1.1. ANTECEDENTES	10
1.2. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA	13
1.3. JUSTIFICACIÓN.....	16
1.4. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS	17
1.4.1. OBJETIVO GENERAL	17
1.4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
1.5. FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS O PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	18
CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO.....	19
2.1 HISTORIA DEL ESÓFAGO DE BARRETT.....	19
2.2. ESÓFAGO DE BARRETT: EN LA ACTUALIDAD	20
2.3. ANATOMÍA DEL ESÓFAGO	21
2.4. FISIOLOGÍA DEL ESÓFAGO.....	28
2.5. EPIDEMIOLOGÍA	29
2.6. ETIOLOGÍA.....	30
2.7. PATOFISIOLOGÍA	32
2.8. CLÍNICA.....	34
2.9. EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO	38
2.10. TRATAMIENTO	46
CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA.....	48
2.11. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	48
3.1.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN	48
3.1.2. LUGAR DE ESTUDIO.....	48
3.1.3. TIEMPO DE ESTUDIO	48
3.1.4. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	49
3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA	51

3.3.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	51
3.4.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	51
3.5.	DESCRIPCIÓN DE INSTRUMENTOS, HERRAMIENTAS Y PROCEDIMIENTOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	52
3.6.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	52
3.7.	ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	52
	CAPITULO 4: RESULTADOS	54
	CONCLUSIÓN	65
	RECOMENDACIONES	66
	ANEXOS	74
	CRONOGRAMA.....	74

Resumen

El Esófago de Barrett (EB) es una de las afecciones más comunes en el servicio de gastroenterología, en la cual el epitelio del esófago sufre un cambio, muchas veces premaligno. Se basa en cambios de la capa que cubre al esófago, usualmente causado por reflujo gastroesofágico de larga evolución(1). **Objetivo:** Identificar las características clínicas, endoscópicas e histológicas que permiten diagnosticar la presencia de Esófago de Barrett en pacientes adultos del servicio de gastroenterología del Instituto Ecuatoriano de Enfermedades Digestivas. **Métodos:** estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y enfoque cualitativo que tuvo como finalidad determinar las características clínicas, endoscópicas e histológicas del Esófago de Barrett de los pacientes que acudieron a consulta y se realizaron una endoscopia alta, durante el año 2016. **Resultados:** Un total de 346 pacientes fueron estudiados por sospecha de Esófago de Barrett en el año 2016, la mayoría correspondía al sexo femenino con 204 casos (59%). La edad media de los pacientes fue $52,66 \pm 16,44$, donde el 21,3% estaba entre los 50 a 60 años de edad. **Conclusiones:** la mayoría de los pacientes con diagnóstico de EB acudieron por presentar epigastralgia, seguido por casos de ERGE y en menor cantidad odinofagia. De estos, 21,9% porcentaje de pacientes referían el uso de alcohol, 13,6% tabaco y 16,7% el uso de ambos, demostrando el vínculo entre los hábitos con la sintomatología para manifestar la patología.

INTRODUCCIÓN

El Esófago de Barrett (EB), fue descrito por primera vez en 1950 por Norman Barrett. Barrett reportó un caso de úlcera péptica crónica en el tercio inferior del esófago, la cual estaba cubierta por un epitelio más estratificado.(2)

Barrett había definido al esófago como "una parte del intestino anterior, distal al esfínter cricofaríngeo, que está recubierto por un epitelio escamoso", argumentó que las vísceras ulceradas y recubiertas de una columna descritas en esos informes eran un segmento tubular del estómago que había sido atado dentro del pecho por un esófago congénitamente corto. Para apoyar esa afirmación, Barrett observó que el revestimiento columnar ulcerado siempre se identificaba como "un tipo de epitelio histológico gástrico".(1)

El epitelio normal de la mucosa esofágica es de tipo escamoso. Cuando se presenta el EB, el epitelio es reemplazado por uno de tipo intestinal columnar. Este cambio de epitelio ocurre en la mayoría de los pacientes por la presencia de la enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE) crónico, así como el uso de alcohol y tabaco. (3)

La ERGE es una condición muy común con tasas de prevalencia que van desde el 8 al 40% en todo el mundo(4). El EB se encuentra entre el 1,3 y 1,6% de la población general y del 5 al 15% de los pacientes sintomáticos ERGE sometidos a endoscopia(4). La prevalencia del EB entre los niños es mucho menor, sólo hasta el 4,8%. (5)

El EB se diagnostica durante una endoscopia digestiva de vigilancia o en un paciente con síntomas de ERGE, donde la relación hombre-mujer es de aproximadamente 2-3:1 y la media de edad al diagnóstico es de

aproximadamente 55 años(6). Se presenta en hasta el 10% de los pacientes con ERGE crónico, con una frecuencia estimada de entre 20 y 40% de la población; siendo más frecuente en el sexo masculino y en caucásicos. (7)

Existe una fuerte asociación entre el uso de alcohol y tabaco con el EB. Cualquier hábito de fumar durante la vida de un paciente se asoció con un mayor riesgo de EB en comparación con los controles sin ERGE (OR 1.4, IC 95% 1.2 al 1.7), pero no en comparación con pacientes con ERGE crónica (OR 1.2, IC 95% 0.8 al 1.9), sugiriendo que el mayor riesgo de EB asociado con el consumo de tabaco puede estar mediado a través del aumento de la ERGE.(8)

Para su correcto diagnóstico según la escuela americana se debe realizar una biopsia mediante la endoscopia digestiva alta en varias zonas que incluyan tanto el estómago y el esófago. Los individuos que tienen un epitelio columnar que mida 3 cm o más desde la unión gastroesofágica tienen segmentos largos, mientras que quienes tienen menos presentan un segmento corto.(3)

Durante la EDA, el endoscopio debe situarse en 3 lugares anatómicos y describirlos efectivamente (hiato diafragmático, la unión gastroesofágica y la unión escamocolumnar). Hay que tener en cuenta que en pacientes de baja sospecha de la patología se deben obtener 8 muestras como mínimo de manera aleatoria para de esta manera maximizar el rendimiento de la Metaplasia Intestinal (MI) en la histología. En cambio, si son segmentos cortos, la mitad deben ser obtenidas de las lengüetas del EB con 1cm de distancia entre cada sitio de la biopsia.(9)

El principal tipo de cáncer encontrado en estas biopsias por los anatomopatólogos es el Adenocarcinoma Esofágico (ACE) seguido por el Carcinoma de Células Escamosas (SCC). Se estima que el riesgo del ACE entre los pacientes con BE es de 30 a 125 veces mayor que el de la población general.(10)

Las estrategias del plan de vigilancia tienen un historial de ser arbitrarias y no han sido validadas por estudios clínicos prospectivos fuertes. Un estudio del 2014 llega a la conclusión de que no hay asociación entre la vigilancia y la disminución de las muertes relacionadas con el ACE(11). El Colegio Americano de Gastroenterología (CAG) realizó varios cambios en el manejo recomendado del EB en sus nuevas guías para hacer las EDAs más efectivas para la identificación, terapéutica y control de la patología(9).

El paciente debe someterse al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) una vez al día, independientemente de la presencia de síntomas de reflujo, debido a la evidencia de un efecto quimiopreventivo de los IBP, donde el riesgo de progresión a EB neoplásico es reducido en comparación con la ausencia de supresión de ácido o bloqueadores H₂(12).

CAPÍTULO 1

1.1. Antecedentes

El Esófago de Barrett (EB), es considerado como una condición premaligna, y es una de las causas más comunes por la que acuden al servicio de gastroenterología. Fue descrito por primera vez en 1950 por Norman Barrett, quien reportó un caso de úlcera péptica crónica en el tercio inferior del esófago la cual estaba cubierta por un epitelio estratificado.(2)

El epitelio normal de la mucosa esofágica es de tipo escamoso, cuando se presenta esta patología el epitelio es reemplazado por uno de tipo intestinal columnar. Este cambio de epitelio ocurre en la mayoría de los pacientes por la presencia de la enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE) crónico, así como el uso de alcohol y tabaco. De tal manera se debe dar seguimiento de la enfermedad y tratamiento lo antes posible para evitar el cambio de epitelio y la posibilidad que se torne un a una patología maligna.(3)

Para su correcto diagnóstico se debe realizar una biopsia mediante un estudio endoscópico de varias zonas que incluyan el estómago y el esófago. Los individuos que tienen un epitelio columnar que mida 3 o más centímetros desde la unión gastroesofágica tienen segmentos largos, mientras que quienes tienen menos presentan un segmento corto(3). Para corroborar la patología se debe realizar un estudio histopatológico.(13)

El principal tipo de cáncer encontrado en los pacientes con EB es el Adenocarcinoma Esofágico (ACE) seguido por el Carcinoma de Células Escamosas (SCC). Se estima que el riesgo del ACE entre los pacientes con BE es de 30 a 125 veces mayor que el de la población general.(10)

Múltiples estudios endoscópicos han demostrado que la prevalencia del EB es del 1 al 2% de los pacientes que se sometieron a una endoscopia por cualquier indicación y del 5 al 15% en los pacientes con síntomas de reflujo gastroesofágico(14). Además, se reporta un aumento de ACE en más del 350% desde mediados de los años setenta en hombres blancos(15). Aunque es poco frecuente, este cáncer tiene un mal pronóstico y se asocia con una supervivencia de hasta 5 años en el 20% de los pacientes diagnosticados.(16)

Dentro de la clínica del EB, el síntoma más común por el cual los pacientes acuden a consulta es por pirosis, regurgitación y epigastralgia, estudios recientes sugieren que esto se encuentra en aumento. Esta condición es evaluada comúnmente dentro del entorno de la atención primaria de la salud. Los estudios mencionan que aproximadamente el 20% de los adultos tienen síntomas de ERGE al menos una vez a la semana.(17)

Un subgrupo de pacientes con ERGE puede desarrollar complicaciones que incluyen esofagitis erosiva, estenosis, EB y adenocarcinoma del esófago. El diagnóstico de ERGE está asociado con un riesgo de 10 a 15% de esófago de Barrett (EB). (13)

Este cambio se realiza mediante un trastorno del epitelio escamoso normal del esófago distal a un revestimiento columnar de metaplasia intestinal (MI). Por tanto, es imprescindible que los médicos estén familiarizados con estos cuadros clínicos, su diagnóstico y manejo en general(18). Entre los conceptos que hay que recalcar es la diferencia entre la metaplasia y displasia. El primero es reversible en la mayoría de los casos, es un cambio en el tipo de epitelio usualmente a uno más estratificado; mientras que el segundo ya es de una orden de malignidad.(19,20)

Otra forma de también llamar a la displasia es como una neoplasia intraepitelial, la cual es una expresión histológica que se refiere a alteraciones a nivel genético que favorecen el crecimiento no regulado de las células (denominándose así como anormalidad citológica y arquitectónica) reportadas gracias a las biopsias tomadas a este nivel (esofágico); estas incluyen(6):

Displasia: También llamada neoplasia intraepitelial, es la

1. Cambios nucleares como el crecimiento, pleomorfismo, hipercromatismo, estratificación y mitosis atípicas.
2. Pérdida de la maduración citoplasmática.
3. Aglomeración de túbulos y superficies viliformes.

De esta forma se clasifica como displasia de bajo grado (DBG) o displasia de alto grado (DAG), dependiendo del grado de anomalías histológicas, con alteraciones más pronunciadas que reflejarían alteraciones genéticas más graves y mayor potencial de carcinogénesis.(6)

Sólo una pequeña población de pacientes con EB desarrollan ACE, con riesgo anual estimado del 0,1 al 0,5%(19,21). No se ha definido la razón exacta del aumento que se ha observado en la patología; sin embargo, se han identificado factores de riesgo que potencializan el desarrollo de EB y ACE. Así mismo, se han identificado los otros factores de riesgo para la progresión de ambas patologías. (22)

Debido a la implicación clínica del cuadro, se determinó la frecuencia y características del EB en un centro médico de tercer nivel en México durante 10 años. Se encontró una frecuencia del 9,6% de EB, de los cuales el 66,9% correspondían a hombres con una media de edad de 57 años. Un dato que resaltó fue que el 19,3% presentó displasia o cáncer del tipo ya mencionado durante el seguimiento. (20)

De igual forma, otra investigación buscó determinar las tasas de seguimiento, incidencia de cáncer y cambios de grado patológicos en pacientes con EB. De los participantes con EB, el 53,3% no tuvo cambios en el grado patológico; el 35,2% regresó a un grado inferior y el 11,5% avanzó a un grado más alto. (23)

El Esófago de Barrett se diagnostica durante una EDA de vigilancia o en un paciente con síntomas de ERGE, donde la relación hombre-mujer es de aproximadamente 2-3:1 y la media de edad al diagnóstico es de aproximadamente 55 años(6). Se presenta en hasta el 10% de los pacientes con ERGE crónico, con una frecuencia estimada de entre 20 y 40% de la población; siendo más frecuente en el sexo masculino y en caucásicos. (7)

El EB es una condición clínica crónica que ha atraído la atención de los profesionales de salud e investigadores debido a las complicaciones y evolución propia del cuadro además de la afectación en la calidad de vida de los pacientes(18). Se han desarrollado programas de vigilancia para ayudar a las decisiones de manejo basadas en la presencia de EB no displásico, así como de displasia sea de bajo o alto grado y/o adenocarcinoma invasivo. Dichas medidas siguen cambiando con relación a los nuevos estudios y datos que son evaluados e incluidos en las nuevas directrices. (11)

1.2. Descripción del problema

El aumento a nivel mundial de EB es una cifra alarmante. En la actualidad en la población adulta de occidente, la prevalencia de EB (predominantemente de segmento corto) es entre el 1,6% y el 6,8%. La prevalencia en Estados Unidos varía ampliamente entre 0,4 y 20%, dependiendo de la población estudiada y de las definiciones usadas.(6)

Seguramente no existe un único factor etiológico responsable del desarrollo del EB, ya que se diagnostica en menos del 10% de los pacientes con ERGE, siendo un requerimiento necesario y quizás el más importante para su desarrollo, pero no suficiente. Esto se debe a que las tasas tanto como de diagnóstico de EB como su progresión a ACE van en aumento. El riesgo de adenocarcinoma en pacientes con esófago de Barrett es desconocido; parece ser de 0,2 a 2,1% por año para un paciente sin displasia, lo cual es 30-125 veces la de la población general.(6)

La identificación de pacientes con riesgo de ACE es bastante pobre, solamente el 5% de los pacientes con resección de esófago por este tipo de cáncer eran conocidos por tener EB antes de dicho procedimiento(18). Siendo la causa directa de muerte en estos pacientes el ACE (enfermedad metastásica o complicaciones posoperatorias de la cirugía) en un 10% aproximadamente, lo que equivale a un caso por cada 228 paciente/año de seguimiento. (9)

Entre las controversias sobre metaplasia intestinal, tenemos la definición estadounidense, la cual se utiliza en la mayor parte del mundo, donde no solo se requiere la valoración durante la EDA, sino también el resultado de las biopsias que se toman durante dicho procedimiento(9). Sin embargo, Gran Bretaña y Japón permiten que se asigne el diagnóstico de EB solamente al observar una metaplasia de tipo cardíaco en la biopsia(24). Si bien algunos abogan por la adopción universal de los criterios menos estrictos, la evidencia para hacerlo es controvertida. (18)

Gatenby et al. y Kelty et al., realizaron estudios que demostraron un riesgo similar del ACE en pacientes con metaplasia columnar del esófago con y sin células caliciformes. En contraste, dos grandes estudios poblacionales de Irlanda del Norte mostraron un claro aumento en el riesgo de cáncer cuando se presentaba metaplasia intestinal, en comparación a cuando solo se identificó un cambio de células columnares. (24)

Es conocido, que el EB es una enfermedad premaligna la cual puede llevar al desarrollo del cáncer de esófago en un pequeño número de pacientes. Los pacientes con EB deben realizarse pruebas regularmente dependiendo de la sintomatología para poder detectar cáncer en una fase temprana y potencialmente curarla. (25)

El diagnóstico de estos pacientes incluye realizar una EDA, cuyo valor es elevado en el medio; representando costos considerables para el sector público y privado debido a la demanda del examen. Pues se recomienda que los pacientes con EB deben realizarse una EDA de control cada 6 meses a 1 año. (24)

El estudio de Takubo et al. que examinó la mucosa adyacente al ACE tratada con resección endoscópica de mucosa encontró que la mayoría (> 70%) estaba rodeada por mucosa semejante a la del cardias en lugar de mucosa de tipo intestinal y que el 56% no tenía mucosa de tipo intestinal en ninguna de las áreas de las muestras de resección. (25)

Se llegó a la conclusión de que existe una relación entre el ACE y la mucosa de tipo cardíaco y que el fondo de metaplasia intestinal puede no ser un requisito previo necesario para el trastorno. Se requiere una identificación adecuada de los pacientes con la finalidad de intervenir en la historia natural del ACE, puesto que supone un importante problema de salud pública y costos hospitalarios; haciendo énfasis en los pacientes en etapa terminal. (25)

Por tanto, se intensifica la necesidad de identificar las características clínicas, epidemiológicas e histopatológicas de los pacientes con Esófago de Barrett en la población de estudio. Además, de generar información

propia para la elaboración de intervención y prevención adecuado a la población. (26)

1.3. Justificación

El Esófago de Barrett es una patología que se presenta como consecuencia de la influencia de factores, el más conocido es el efecto del ERGE sobre el esófago, la cual implica la falla de una serie de mecanismos defensores antirreflujo que a su vez involucra la alteración de la anatomía y de las funciones que velan por la indemnidad de la mucosa esofágica.(26)

Se han descrito las implicaciones que tiene el EB en individuos portadores de la patología, además de las complicaciones que conlleva su desarrollo. Así mismo, se ha reportado un aumento a nivel de las tasas de diagnóstico en pacientes que manifiestan la sintomatología clásica de EB como los que no. Incluso, se ha reportado un incremento en pacientes que presentan displasia o incluso ACE.(27)

Los factores propios de este incremento no se han identificado. No obstante, los expertos sugieren que se debe a la mejor calidad de las herramientas de diagnóstico que se han aplicado en la actualidad. (27)

Sin embargo, en este medio la presencia de síntomas de ERGE en individuos que no reciben controles es frecuente. Por tanto, se debe aplicar medidas que generen conciencia en la población y de esta forma aumentar el cribado e identificación de pacientes de alto riesgo(27). Los avances tecnológicos y estudios adicionales en la estratificación del riesgo de estos pacientes son áreas de investigación potencial para afectar futuras directrices para el diagnóstico y gestión de EB. (18)

En Europa la prevalencia de EB está alrededor de 1-4% con predominio de varones sobre las mujeres (2.5:1), aunque 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.(28)

La prevalencia del EB en la población latinoamericana es aún incierta debido a que para su diagnóstico se requiere la realización de una endoscopia alta y muchos de los pacientes se niegan a realizársela. Los estudios llevados a cabo con el objetivo de conocerla han estimado que es de un 1%, predominando en personas mayores de 60 años, de raza blanca y sexo masculino. (29)

En Ecuador se han realizado muy pocos estudios sobre incidencia y prevalencia de EB, dentro de uno de ellos la prevalencia fue de 8,21%, esto significa que de cada 100 personas que se sometan a una EDA, aproximadamente 8 tendrán EB.(30)

Por ello, se propone la descripción de las características clínico-epidemiológicas e imagenológicas de estos pacientes para generar datos propios de la población que constituyan una línea base para futuras investigaciones a gran escala que permitan generar protocolos adecuados de prevención, abordaje y tratamiento de estos pacientes.

1.4. Objetivos generales y específicos

1.4.1. Objetivo general

Identificar las características clínicas, endoscópicas e histológicas que permiten diagnosticar la presencia de Esófago de Barrett en pacientes adultos del servicio de Instituto Ecuatoriano de Enfermedades Digestivas.

1.4.2. Objetivos específicos

Analizar la relación de las características clínicas versus hábitos de vida y los antecedentes personales de los pacientes con sospecha de Esófago de Barrett.

Describir los cambios morfológicos del epitelio esofágico, de los pacientes con sospecha de Esófago de Barrett, a partir de los resultados del estudio histológico y endoscópico.

Valorar las relaciones de asociación entre las variables clínicas, histológicas y endoscópicas más frecuentes que confirman el diagnóstico de Esófago de Barrett.

1.5. Formulación de hipótesis o preguntas de investigación

El esófago de Barrett se presenta usualmente entre los 40 a 60 años, la dificultad progresiva para deglutir, sensación de cuerpo extraño y reflujo son la sintomatología más común. Reportándose un patrón de Barrett corto a nivel endoscópico y displasia leve en el histopatológico.

CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO

2.1 Historia del Esófago de Barrett

El EB fue descrito por primera vez en 1950 y obtuvo su nombre gracias al cirujano nacido en Australia, Norman Rupert Barrett, quien durante la mayor parte de su carrera trabajó como cirujano consultor en el Hospital St. Thomas en Londres. Barrett describió a pacientes con ulceraciones en un órgano tubular que parecía ser el esófago, pero cuya porción distal y ulcerada estaba recubierta por un epitelio columnar distinto al original que se conocía en la época.(1)

Barrett había definido al esófago como "una parte del intestino anterior, distal al esfínter cricofaríngeo, que está recubierto por un epitelio escamoso", argumentó que las vísceras ulceradas y recubiertas de una columna descritas en esos informes eran un segmento tubular del estómago que había sido atado dentro del pecho por un esófago congénitamente corto. Para apoyar esa afirmación, Barrett observó que el revestimiento columnar ulcerado siempre se identificaba como "un tipo de epitelio histológico gástrico".(1)

En 1906, un patólogo de Boston, Wilder Tileston, describió 3 casos de "úlceras pépticas del esófago", y observó "la gran similitud de la membrana mucosa con respecto a la úlcera que se encuentra normalmente en el estómago". Así mismo escribió: "El primer requisito para la formación de la úlcera péptica del esófago es una insuficiencia del cardias".(1)

Luego de 3 años del descubrimiento de Barrett, en 1953, Allison y Johnstone describieron a 7 pacientes que presentaban esofagitis por reflujo que involucraba un "esófago revestido con una membrana mucosa gástrica" y refutaron la opinión de Barrett de que las vísceras tubulares, intratorácicas y revestidas de columnas eran el estómago.(1)

Los argumentos de Allison y Johnstone fueron finalmente aceptados por Barrett en un informe publicado en 1957, que sugería que la condición debería llamarse "esófago inferior revestido por epitelio columnar". El esófago del mismo nombre de Barrett se mantuvo, ya sea justificado o no.(3)

Las células caliciformes de tipo intestinal en el esófago donde lo revisten a manera de columna fueron descritas por primera vez en 1951 por Bosher y Taylor. En 1952, Morson y Belcher informaron el caso de un paciente que desarrolló un adenocarcinoma en una mucosa esofágica que presentaba "cambios atróficos con una tendencia hacia el tipo intestinal que contiene muchas células caliciformes".(14)

Esta confusión se aclaró en 1976, cuando Paull et al. reportaron un estudio sistemático de 11 pacientes con esófago de Barrett, que al usar la guía manométrica tenían muestras de biopsia esofágica tomadas por encima del esfínter esofágico inferior(1). Se encontraron hasta 3 tipos de epitelios columnares que recubren el esófago distal en esos pacientes:

1. Un epitelio de unión (tipo cardia) que comprendía células secretoras de mucosa.
2. Un epitelio de tipo fúndico gástrico con células parietales y principales.
3. Metaplasia de tipo intestinal, que los autores denominaron epitelio columnar especializado, con células caliciformes prominentes.(1)

2.2. Esófago de Barrett: En la Actualidad

El esófago de Barrett es una condición pre-maligna siendo la mayoría de los casos adquiridos principalmente por el ERGE de larga duración (31). Se han identificado algunas familias que tienen una mayor probabilidad de

desarrollar EB a través de la herencia autosómica dominante de ciertos alelos de susceptibilidad, conocidos con el fenotipo familiar de Barrett. (11)

El EB predispone a los pacientes al desarrollo de displasia y ACE, un cáncer con alta morbilidad y mortalidad. Con los nuevos avances tecnológicos, el uso de mejores imágenes durante la EDA y los marcadores moleculares, ayudan a una mejor terapia de erradicación para frenar el aumento del ACE(32). Se recomienda la vigilancia endoscópica, a pesar de la falta de datos. El riesgo de cáncer se degrada progresivamente, planteando preguntas sobre la comprensión de los factores de riesgo y biología molecular involucrados.(33)

Datos recientes apuntan a por lo menos 2 vías carcinógenas que operan con el ACE. El uso de la sobreexpresión de p53 y el virus del papiloma humano de alto riesgo pueden representar la mejor oportunidad para detectar los progresores(34). La tecnología de todo el genoma puede proporcionar firmas moleculares para ayudar al diagnóstico y a la estratificación del riesgo en EB.(33)

2.3. Anatomía del esófago

El esófago es un tubo muscular el cual se dirige desde la faringe hacia el estómago. Se encarga de la conducción del bolo alimenticio y posee un peristaltismo propio. Se extiende desde el borde inferior del músculo cricofaríngeo aproximadamente a nivel de la sexta vértebra cervical o a nivel del borde inferior del cartílago cricoides y llega hasta el borde superior del estómago aproximadamente a nivel de la décimo primera vértebra torácica.(véase en ilustración 1)(35)

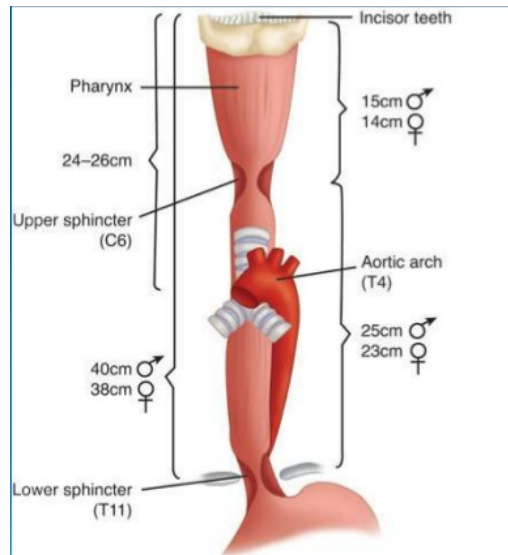


Ilustración 1. Anatomía del Esófago; longitud y estrecheces anatómicas.

Tomado de Brunicaardi FC, Anderson DK, Biliar TR et al. Schwartz of Surgery, 9na edición. McGraw Hill; 2009

El esófago constituye un tubo vacío de 25 a 30 cm de largo y es 2cm más pequeño en la mujer. Está compuesto de musculatura lisa y a su vez conformado por 2 capas de músculos (véase en ilustración 2)(35):

- Una capa longitudinal externa
- Una capa circular interna

Estas no se encuentran recubiertas de serosa sino por una capa de adventicia.



Ilustración 2. Anatomía del Esófago; capas musculares.

Tomado del Atlas de Anatomía de Netter 6ta edición; 2014

Este órgano posee una orientación casi vertical ya que desciende paralelamente a la columna vertebral de la cual se separa a nivel de la cuarta vértebra torácica. Su forma va a ser cilíndrica mientras esté extendido y mientras se encuentra vacío su luz va a ser virtual y va a poseer la forma de una hendidura transversal.(35)

A su vez, el esófago tiene tres estrechamientos claramente definidos descritos a continuación:

1. Cricoideo: Es el primer estrechamiento esofágico, se encuentra en el origen del esófago a nivel del cartílago cricoides y se proyecta a nivel de la sexta vértebra cervical.
2. Broncoaórtico: Este segundo estrechamiento se sitúa a nivel del arco aórtico y del bronquio izquierdo y se va a proyectar a nivel de la cuarta vértebra torácica.

3. Diafragmático: Este se va a situar a nivel del diafragma y se va a proyectar a nivel de la décima vértebra torácica.



Ilustración3. Anatomía del Esófago; estrecheces anatómicas.

Tomado del Atlas de Anatomía de Netter 6ta edición; 2014

No obstante, el esófago tiene 2 válvulas o esfínteres, el esfínter esofágico superior está conformado en su mayoría por músculo estriado y posee una longitud de 2 a 4 cm. Está formado principalmente por fibras horizontales del músculo cricofaríngeo en una parte y por el músculo constrictor inferior de la faringe, su masa muscular se encuentra entre la quinta y sexta vértebra cervical. Este esfínter se va a encontrar cerrado de manera tónica debido a una descarga neural constante y solo se va a abrir al momento de la deglución por un tiempo limitado.(35)

Durante el sueño, la descarga neural que mantiene cerrado al esfínter esofágico superior va a cesar, pero el tono no llega a cero, esto explicado por el colapso de las estructuras vecinas al esfínter. Este mecanismo no permitirá la entrada de aire al esófago durante el sueño. Otra función de suma importancia del Esfínter Esofágico Superior es la de formar una barrera secundaria para así evitar la aspiración gastroesofágica.(35)

Mientras, el esfínter esofágico inferior se encuentra en una zona que mide de 2-4 cm y posee una alta tensión, está compuesta por músculo liso y abrazado en su totalidad por el diafragma, siendo así el componente principal de la barrera antirreflujo, se compone de 3 estructuras principales(35):

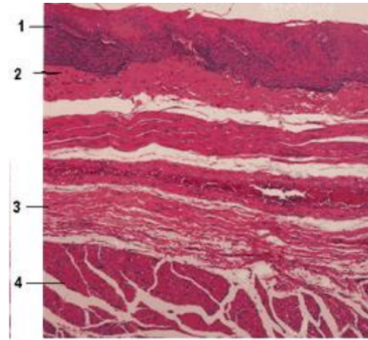
1. El esfínter fisiológico esofágico inferior
2. Pilares del diafragma
3. Ligamento freno esofágico

En reposo, el esfínter esofágico inferior se encuentra en un estado tónico, con una presión que va desde los 10 hasta los 45 mmHg. Al momento de la deglución, el esfínter esofágico inferior se relaja por una descarga neural propiciado por una onda peristáltica que alcanza el final del esófago y luego se produce el cierre de este. Las principales funciones del esfínter son(35):

1. Evitar el reflujo gastroesofágico
2. Relajación al momento de la deglución permitiendo la entrada del material ingerido hacia el estómago.

La parte histológica el esófago está constituido por cuatro capas (véase a continuación en la ilustración 4)(35):

1. Capa mucosa constituida por epitelio cilíndrico estratificado
2. La muscular de la mucosa
3. Submucosa
4. Capa muscular, la cual en su tercio superior está constituido por fibras estriadas y sus dos tercios inferiores están constituidos por fibras lisas longitudinales y circulares.
5. Adventicia



1) Mucosa; 2) muscularis mucosae; 3) submucosa; 4) muscular

Ilustración4. Histología del esófago; corte histológico de las capas anatómicas.

Tomado del Atlas, of Diseases of the upper gastrointestinal trac. Ottenjan y Elstar.

La irrigación del Esófago se la puede apreciar a continuación en la siguiente ilustración mostrando la vasculatura del cuello:

- Arteria tiroidea inferior, rama directa de la arteria subclavia
- Arterias esofágicas superiores (señalada con el #1 en la ilustración).
- Posterior a esta, inicia la del tórax con:
- Arterias bronquiales (señaladas con el #3 en la ilustración).
- Arterias esofágicas medias, ramas directas de la aorta (señaladas con el #4 en la ilustración).
- Arterias intercostales (señaladas con el #5 en la ilustración).



Ilustración5. Anatomía del Esófago; irrigación del esófago, sistema arterial.

Tomado del Atlas de Anatomía de Netter 6ta edición; 2014

Por otra parte el drenaje venoso del esófago se compone por las siguientes estructuras a continuación (véase en la ilustración 6)(35):

- Nivel del cuello:
 - Venas tiroideas inferiores
- Nivel torácico:
 - Sistema ácigos
 - Venas bronquiales
 - Venas diafragmáticas superiores
- Nivel abdominal
- Venas esofágicas inferiores las cuales dan drenaje a la vena gástrica izquierda

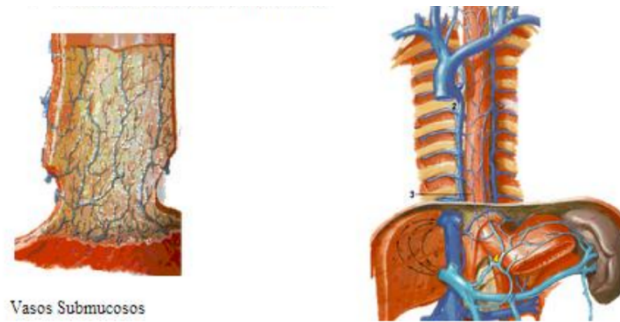


Ilustración6. Anatomía del Esófago; drenaje venoso del esófago.
Tomado del Atlas de Anatomía de Netter 6ta edición; 2014

2.4. Fisiología del esófago

La función principal del esófago es la de llevar el bolo alimenticio desde la boca hacia el estómago(35). Otras funciones importantes son:

1. Limitar la cantidad de aire que ingresa al estómago
2. Evitar el reflujo gástrico
3. Su configuración muscular concéntrica permite un flujo unidireccional.

Este mecanismo es logrado mediante una onda peristáltica primaria, la cual se encarga de, además de llevar el alimento deglutido hacia el estómago, evitar que el reflujo ácido del estómago pase al esófago y luego hacia la faringe(35). La función esofágica y la base de esta son a través de las siguientes ondas peristálticas:

- a. **Onda primaria:** El peristaltismo primario, es una simple continuación de la onda peristáltica iniciada en la faringe y la cual se va a propagar hacia el esófago durante la fase faríngea de la deglución. Esta onda va a recorrer el tramo de la faringe hasta el estómago en un tiempo aproximado de 8 a 10 segundos. El alimento deglutido suele llegar más rápido desde la boca hacia el esófago al tratarse de una persona en posición erecta (5 a 8 segundos), todo esto gracias al efecto gravitatorio. El estímulo de la deglución va a

tener como función principal la de llevar alimentos hacia el esófago.(véase en la siguiente ilustración)(35)

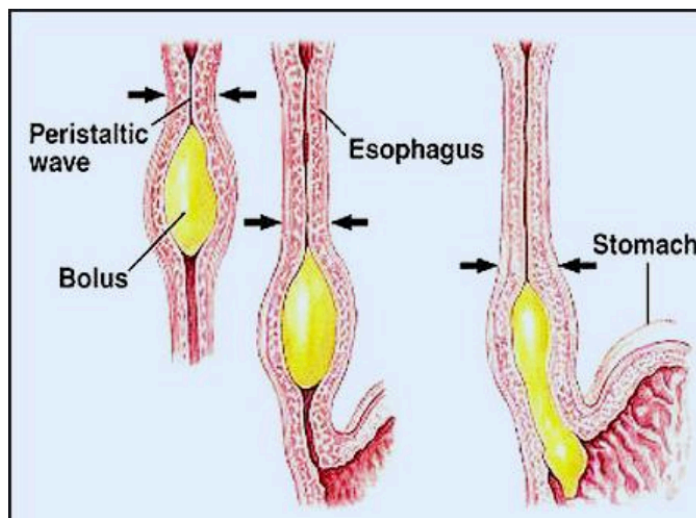


Ilustración7. Fisiología del esófago, mecanismo de las ondas peristálticas del esófago.
Tomado de Fisiología Humana 2011. UNICAM. Motilidad del tracto esofágico.

b. Ondas peristálticas secundarias: En el caso de que la onda peristáltica primaria no fuese suficiente para mover el alimento deglutido hacia el estómago, se producirán estas ondas peristálticas secundarias las cuales aparecerán por un efecto de distensión de las paredes esofágicas, esto es provocado por los alimentos retenidos. Estas ondas persistirán hasta que el alimento llegue en su totalidad hacia el estómago. El estímulo de los alimentos retenidos o refluidos van a distender al esófago y originan este tipo de ondas; además estas ondas cumplen la función de barrido y aclaramiento esofágico.(35)

2.5. Epidemiología

El ERGE es una condición muy común con tasas de prevalencia que van desde el 8 al 40% en todo el mundo(4). El EB se encuentra entre el 1,3 y 1,6% de la población general y del 5 al 15% de los pacientes sintomáticos

ERGE sometidos a endoscopia(4). La prevalencia del EB entre los niños es mucho menor, sólo hasta el 4,8%.(5)

La incidencia de ERGE, EB y ACE ha aumentado significativamente en los últimos cuatro decenios y aunque esto puede atribuirse en parte a un mayor número de endoscopias realizadas, las estadísticas indican que la gestión actual requiere mayor investigación para mejorar la detección y el tratamiento de los casos que puedan presentarse en el futuro.(11)

Los estudios indican que el riesgo anual absoluto de ACE en pacientes con EB no displásicos es del 0,1 al 0,5%/año, una variante del 1 al 43%/año para la displasia de bajo grado y de 23 al 60% por año para la displasia de alto grado. El 95% de los pacientes con EB no desarrollan cáncer; sin embargo, los pacientes que presentan displasia tienen un riesgo significativamente mayor además de la presencia de una anomalía que es potencialmente visible durante la EDA.(11)

2.6. Etiología

La mayoría de los pacientes con EB tienen una historia conocida de ERGE crónica. La ERGE es el reflujo del estómago y los ácidos biliares a través del esfínter esofágico inferior y en el esófago distal. El estómago está revestido por un epitelio mucinoso columnar hecho para soportar el ambiente ácido requerido para la digestión.(4)

Sin embargo, el esófago está revestido de epitelio escamoso, como respuesta al irritante ácido, este se inflama. La exposición continua a ácidos conduce a una inflamación persistente y a una reacción de metaplasia columnar con eventual desarrollo de un fenotipo a manera de epitelio intestinal caracterizado por la presencia de células caliciformes.(32)

Los factores de riesgo para la ERGE incluyen afecciones que debilitan el esfínter esofágico inferior, condiciones que aumentan la presión sobre el estómago y que afectan el tránsito de alimentos desde el estómago hasta el intestino delgado(4). Ejemplos que provocan estos males incluyen la obesidad, hernia hiatal, embarazo, asma, diabetes, enfermedad de la úlcera péptica y trastornos del tejido conectivo. El por qué el EB se desarrolla en algunos pacientes con ERGE y no en otros sigue siendo poco claro; sin embargo, se han identificado algunos factores de riesgo.(36)

El EB tiene un predominio masculino de 3:1 con respecto a la mujer, es más común en los de etnia blanca y tiene una prevalencia que aumenta con la edad. La obesidad, específicamente la adiposidad abdominal más que el índice de masa corporal (IMC) es otro factor de riesgo fuerte tanto para el ERGE como para el EB.(4)

Se ha detectado el EB en aproximadamente el 15% de los pacientes con ERGE crónica. En un estudio poblacional de Suecia, los autores encontraron que la ERGE grave y crónica eran factores de riesgo para el desarrollo del ACE; sin embargo, el 40% de la cohorte con cáncer de esófago no informó antecedentes de síntomas de ERGE.(5)

En sujetos con ERGE, la duración de los síntomas ha demostrado ser un factor de riesgo para la presencia de BE. En un estudio de cohorte que examinó la duración de los síntomas de ERGE y el riesgo de EB, se encontró que 77 (11%) de 701 pacientes con síntomas de ERGE tenían BE en la endoscopia superior.(5)

Dentro del mismo estudio cohorte, el género masculino ha sido identificado sistemáticamente como un factor de riesgo para EB y ACE. Un metanálisis demostró una proporción total masculina / femenina combinada de 2:1. El riesgo de desarrollo de ACE también es significativamente mayor en los hombres.(5)

En un estudio que utiliza la base de datos SEER (Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales), las mujeres compusieron solo el 12% de todos los ACE. En este estudio, el riesgo de ACE en mujeres con síntomas de ERGE fue aproximadamente equivalente al riesgo de cáncer de mama en hombres (3,9 por 100,000 a la edad de 60 años).(5)

Por otra parte, se ha demostrado que el consumo de tabaco es un factor de riesgo para el EB en un metanálisis reciente basado en 39 estudios y 7,069 pacientes de EB.(8)

Cualquier hábito de fumar durante la vida de un paciente se asoció con un mayor riesgo de EB en comparación con los controles sin ERGE (OR 1.4, IC 95% 1.2 al 1.7), pero no en comparación con pacientes con ERGE crónica (OR 1.2, IC 95% 0.8 al 1.9), sugiriendo que el mayor riesgo de EB asociado con el consumo de tabaco puede estar mediado a través del aumento de la ERGE.(8)

La detección de BE puede considerarse en hombres con síntomas crónicos (>5 años) y/o frecuentes (semanalmente o más) de reflujo gastroesofágico (acidez estomacal o regurgitación ácida) y dos o más factores de riesgo para EB o ACE.(34)

Estos factores de riesgo incluyen: edad >50 años, raza caucásica, presencia de obesidad central (circunferencia de la cintura >102 cm o proporción cintura-cadera >0,9), antecedentes actuales o pasados de tabaquismo y antecedentes familiares confirmados de EB o ACE.(37)

2.7. Patofisiología

La patogénesis exacta del EB sigue por dilucidarse; sin embargo, se han hecho algunos avances en la determinación de las alteraciones

moleculares y del tipo de células primarias implicadas. Los estudios han indicado que la exposición a ácidos induce a las células epiteliales escamosas a segregar citoquinas inflamatorias como IL8 e IL1b, que actúan para mediar la respuesta inflamatoria y señalan a los linfocitos T y neutrófilos a emigrar al epitelio.(11)

La progresión de la ERGE a adenocarcinoma se piensa que sigue un proceso paso a paso. El contacto del ácido sobre el epitelio daña el revestimiento, causando Esofagitis crónica. El área dañada, luego de un tiempo, se cura en un proceso metaplásico en el que células columnares anormales reemplazan a las células escamosas originales.(11)

Este epitelio columnar intestinal anormal, que se llama intestinal especializada metaplasia, luego puede progresar a displasia, donde en última instancia conduce al carcinoma. La incidencia del EB progresa, se estima que adenocarcinoma es de 0.5 por 100 pacientes-año (es decir, uno en 200 pacientes desarrollan carcinoma por año).(38)

Se ha demostrado que los ácidos biliares regulan positivamente el CDX2, el factor de diferenciación intestinal, y MUC2, el gen específico de las células caliciformes, dentro de las líneas celulares de cáncer columnar y esofágico normales.(38)

Hasta el 90% de los pacientes con EB presentan una aberración clonal detectable de p16. Las mutaciones de CDX2 y TP53 son alteraciones moleculares tempranas que se encuentran presentes en el epitelio columnar metaplásico incluso antes de que se reconozca la displasia morfológica.(39)

Sin embargo, la inmunohistoquímica para evaluar estos marcadores no se recomienda actualmente en los casos de diagnósticos rutinarios del EB.

Un estudio reciente describió una población de posibles células madre embrionarias en la unión escamocolunar.(39)

Por otra parte, diversos estudios sugieren que las células madre derivadas de células mesenquimales indiferenciadas en la lámina propia del esófago o de la médula ósea pueden ser la célula de origen del EB.(40)

Se recuerda que la diferenciación del epitelio hacia un fenotipo intestinal es multifactorial y un proceso de múltiples etapas. Hay evidencia de un tipo de epitelio conocido como Epitelio Multicapa (EM).(40)

El epitelio multicapa muestra características escamosas y columnares combinadas, probablemente representando una fase intermedia dentro de la reacción metaplásica. El EM está fuertemente asociado con la esofagitis por ERGE y expresa un perfil de mucina y citoqueratina similar al epitelio columnar del EB, así como factores de transcripción intestinal.(41)

2.8. Clínica

La clínica en la mayoría de los pacientes con EB es muy variada. Ciertos pacientes pueden presentar pirosis, regurgitación y algunos son asintomáticos. La sensación de ardor retro esternal o conocida como acidez, especialmente después de comer, en el mundo médico se la conoce mejor como pirosis.(42)

En otras palabras la pirosis se considera el síntoma principal de ERGE y este se caracteriza por la sensación incómoda de quemazón o ardor a nivel retroesternal que se origina en el epigastrio y puede irradiarse hacia el cuello. Es un sistema intermitente siendo mas frecuente su aparición en los 60 minutos posteriores a la ingesta especialmente tras comer determinados alimentos compuestos por grasa, cítricos, chocolate, café o alcohol, o durante ejercicio y en posición de decúbito supino, y es

característico que se alivie momentáneamente con la ingesta de agua o de forma más prolongada con el uso de antiácido.(43)

Esta sensación puede producirse por gastritis la cual es una inflamación del revestimiento del estómago, que es bastante común y podría tener diferentes causas.

Muchos tipos de agentes pueden llevar al estómago a un estado inflamatorio. En primer lugar, podría deberse a medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como la aspirina, ibuprofeno, naproxeno, etc. (44) A su vez, el estómago que está inflamado, libera grandes cantidades de jugo gástrico las cuales dan esta sensación ya nombrada. Otras de las causas es el abuso de alcohol y tabaco, sobrepeso, comidas altas en grasa y/o picantes; y puede estar asociada a una infección conocida como helicobacter pylori. (45)

La regurgitación ácida (ERGE) es otro síntoma probable. Ésta es posiblemente la enfermedad más común encontrada por el gastroenterólogo. Es igualmente probable que los proveedores de atención primaria encuentren que las quejas relacionadas con la enfermedad de reflujo constituyen una gran proporción de su práctica.(17)

Las estimaciones epidemiológicas de la prevalencia del ERGE se basan principalmente en los síntomas típicos de la acidez estomacal y la regurgitación. Una revisión sistemática encontró que la prevalencia del ERGE es del 10 al 20% en el mundo occidental con una prevalencia más baja en Asia.(36)

La acidez clínicamente problemática se observa en aproximadamente el 6% de la población. Otra manifestación asociada a este es el dolor torácico que puede ser sugerente a un síntoma del ERGE. Es necesario distinguir

el dolor cardíaco y el dolor torácico no cardíaco antes de considerar la ERGE como una causa del dolor del tórax.(36)

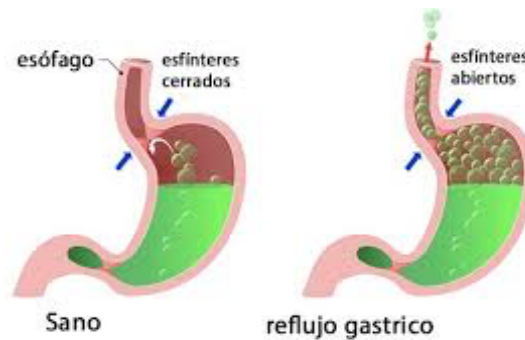


Ilustración3. Mecanismo del ERGE; sobreacidificación del estomago, su reflujo por incontinencia de esfínter esofágico inferior.

Tomado de artículo Mejor con Salud. El esófago es el órgano que comunica la cavidad oral con el estómago y lo hace a través del esfínter esofágico superior e inferior respectivamente. Edith Sánchez. 2015

Otros síntomas que se asocian al ERGE son: tos crónica, asma, laringitis crónica, otros síntomas de las vías respiratorias y los llamados extraesofágicos, (hay que tener en cuenta que estos se pueden potencializar con el uso de tabaco, al igual que el ERGE).(17)

Existen síntomas atípicos los cuales usualmente no aparecen pero están asociados también a la sintomatología asociada al ERGE y el EB; incluyendo dispepsia, dolor epigástrico o torácico, náuseas, sialorrea, disfagia y odinofagia, distensión abdominal y por último gases o los famosos eructos pueden ser indicativos de ERGE pero se superponen con otras condiciones.(17)

El dolor torácico esta presente entre un 20 a 25% de la población general que manifiesta ERGE. Este se produce porque los nervios aferentes del esófago no discriminan bien entre los estímulos, por lo que la distensión y el reflujo pueden percibirse como dicho dolor o ser muy semejante a la pirosis.(43)

La sialorrea es la hipersalivación o salivación de manera excesiva, que también se incluye dentro del contexto de ERGE. Se caracteriza por ser consecuencia de un reflejo vagal natural desencadenado por la acidificación esofágica con el fin de neutralizar el ácido del esófago.(43)

Otros síntomas posibles, aunque menos comunes, incluyen la disfagia y una sensación de globos donde los pacientes sienten que hay un "bulto" o alguna obstrucción en la garganta cuando no hay ninguno. Rara vez, los pacientes pueden ser asintomáticos. Comúnmente, los pacientes tendrán una historia crónica de síntomas de ERGE sin ningún otro examen físico específico.(11)

Esta sensación famosa conocida como disfagia no es más que la dificultad para deglutir o la sensación consciente del paso del bolo alimenticio a través del esófago. Aparece en más del 30% de los individuos con ERGE, y puede ser debida a estenosis péptica, anillo de Schatzki (anillo B), disfunción peristáltica o simplemente inflamación de la mucosa.(43)

Cuando la disfagia se debe por hipoperistaltismo esofágico el paciente suele presentar una disfagia paradójica definida como la disfagia para líquidos exclusivamente o disfagia simultánea para sólidos y líquidos. Mientras que, cuando la disfagia es debida a lesiones orgánicas, esta es normalmente progresiva y se inicia para sólidos, convirtiéndose posteriormente para líquidos.(43)

Por otra parte la odinofagia es la presencia de dolor durante la deglución, generalmente es a nivel retroesternal. No es un síntoma frecuente de ERGE y cuando aparece se suele relacionar con la presencia de úlceras esofágicas o erosiones profundas.(43)

En el caso de los pacientes asintomáticos, un estudio demuestra que hasta el 40% de los adenocarcinomas esofágicos ocurren en pacientes sin síntomas de reflujo previos. En estos casos la mayoría de los pacientes poseían algún factor de riesgo, antecedente o hábito asociado al EB y ACE y acudían solo por control debido a antecedentes familiares.(6)

2.9. Evaluación y diagnóstico

Los clínicos y los patólogos han definido que el diagnóstico del EB debe incluir no solo un aspecto endoscópico característico del esófago sino también una metaplasia intestinal confirmada histológicamente que consiste en epitelio columnar con células caliciformes bien formadas.(34)

Las células caliciformes son reconocidas por una gran vacuola citoplásmica llena de mucina teñida de azul. Durante la carcinogénesis, el tejido desarrolla cambios morfológicos relacionados con el crecimiento celular no regulado que pueden reconocerse como displasia en el examen microscópico.(34)

En enero de 2016, el Colegio Americano de Gastroenterología (CAG) publicó la guía clínica para el diagnóstico y manejo del EB(9). Ahora recomiendan la detección del EB en hombres con al menos 5 años de síntomas crónicos del ERGE y que además presenten al menos dos factores de riesgo adicionales: mayores de 50 años, historia de tabaquismo, etnia blanca, obesidad central o una familia confirmada con historia de EB.(8)

El diagnóstico de la EB, según la definición del CAG requiere identificación macroscópica mediante la EDA de la metaplasia columnar, generalmente descrita como lenguas "rosadas salmónicas" de tejido mucosal; así como, la confirmación patológica de la metaplasia intestinal con células caliciformes en la evaluación de la biopsia.(9)

Sin embargo, la Sociedad Británica de Gastroenterología, así como el Comité de Estudio de la Sociedad de ERGE en Japón, no requieren la presencia de células caliciformes para diagnosticar EB y basan el diagnóstico únicamente en la presencia de metaplasia columnar.(8,26)

No obstante, el EB es definido mediante 2 parámetros por la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA). El primero es la observación durante la EDA, donde se visualiza el desplazamiento de la unión escamo-columnar en sentido proximal en el esófago distal.(9)

El segundo parámetro es mediante la visualización del epitelio columnar el cual es de color rojizo y posee un aspecto aterciopelado en contraste con el epitelio escamoso que es de coloración blanquecino y brillante. La yuxtaposición de ambos epitelios constituye la unión escamo-columnar que es la llamada línea Z.(9)

Para esto se utilizan los Criterios de PRAGA durante los procedimientos de la EDA. Con esto podemos de una manera más estandarizada llegar al diagnóstico del paciente. Aquí, se utilizan dos criterios principales: C y M. La letra C va a ser la longitud del epitelio metaplásico circunferencial, mientras que la M será la extensión máxima, como se muestra en las ilustraciones 1 y 2.(46)

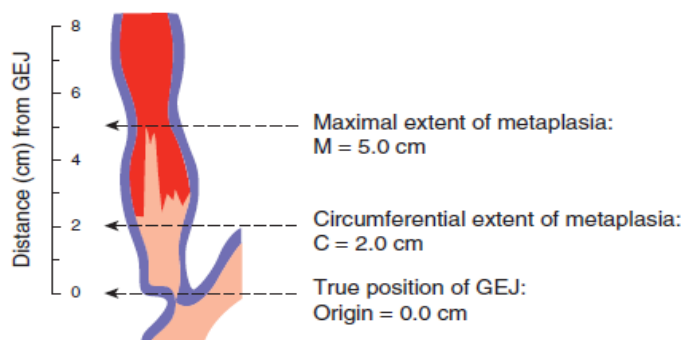


Ilustración 8. Criterios de Praga para la determinación mediante EDA del Esófago de Barrett

Tomado de González, Begoña. Seguimiento endoscópico del Esófago de Barrett.2010

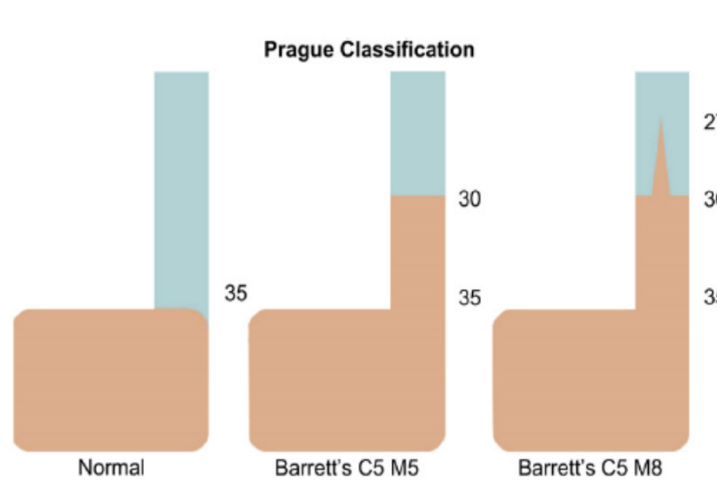


Ilustración 9. Criterios de Praga para la determinación mediante EDA del Esófago de Barrett, representación didáctica de su progresión y clasificación según criterios.

Tomado de González, Begoña. Seguimiento endoscópico del Esófago de Barrett.2010

Utilizando esta nueva forma para la clasificación, podemos usar como ejemplo: un paciente con un EB que se extiende circunferencialmente más allá de 3 cm de la UGE (unión gastroesofágica) con lengüetas de 5 cm debería ser descrito como C3 M5, mientras que la sola presencia de lengüetas de 3 cm de extensión sin Barrett circunferencial debería describirse como C0 M3.(46)

Hay ciertas recomendaciones las cuales uno no puede dejar pasar cuando se describe el proceder de una EDA para la toma de biopsia de un posible EB:

- En primer lugar siempre tener en cuenta que hay una extensión de la mucosa de color salmón hacia el esófago tubular que se extiende ≥ 1 cm proximal a la unión gastroesofágica con confirmación de biopsia de IM.(9,46)

- En segundo lugar, la biopsia endoscópica no debe realizarse en presencia de una línea Z normal o una línea Z con <1 cm de variabilidad.
- En tercer lugar, aquí es cuando el endoscopista al estar frente de un EB, debe describir el alcance del cambio metaplásico, incluida la longitud del segmento circunferencial y utilizar la clasificación ya descrita.(9,46)
- Por último, en las recomendaciones en pacientes con sospecha de EB y falta de MI en la histología, se debe considerar realizar una nueva endoscopia dentro de 1 a 2 años para descartar la presencia de EB.(9)

Con esto no solo se puede hacer un diagnóstico por el tamaño de lesión que podemos ver durante el procedimiento, sino que también se puede realizar una clasificación por dicha longitud. Toda lesión que sea menor a 1cm será EB ultracorto, mientras que de 1 a 2cm será considerada como corto, por último, mayor a 3cm es denominado EB largo.(46)

Durante la EDA, el endoscopio debe situarse en 3 lugares anatómicos y describirlos efectivamente (hiato diafragmático, la unión gastroesofágica y la unión escamocolumnar). Hay que tener en cuenta que en pacientes de baja sospecha de la patología se deben obtener 8 muestras como mínimo de manera aleatoria para de esta manera maximizar el rendimiento de la MI en la histología. En cambio, si son segmentos cortos, la mitad deben ser obtenidas de las lengüetas del EB con 1cm de distancia entre cada sitio de la biopsia.(9)

En la actualidad existen métodos que nos permiten mejorar el diagnóstico durante la EDA. Entre esos podemos describir a la endoscopia de luz blanca de alta definición, la cual es una innovación tecnológica endoscópica que ahora se recomienda para el uso rutinario en la vigilancia. Para el EB no displásico, la recomendación actual del CAG, después del

diagnóstico inicial es realizar un seguimiento con vigilancia endoscópica cada 3 a 5 años.(47)

La evaluación de la mucosa gastrointestinal debe hacerse de manera rutinaria. Esta se lleva a cabo mediante endoscopia con luz blanca, en la cual se puede pasar por desapercibido una serie de lesiones, que dan lugar a una mala interpretación de resultados y a una terapia retardada o subóptima.(47)

Por esta razón, para superar las limitaciones de la EDA con luz blanca, surgió la cromoendoscopia, la cual a través de diversas tinciones permite una mejor evaluación de la mucosa gastrointestinal. Entre dichas técnicas están la imagen de banda estrecha (NBI), cromoendoscopia inteligente Fujinon (FICE), i-Scan, entre otras.(48)

La cromoendoscopía consiste en la aplicación de colorantes sobre la mucosa esofágica con el fin de resaltar los patrones de la superficie de esta y mejorar así la detección y los límites de las lesiones neoplásicas precoces. Permite realizar biopsias dirigidas hacia las zonas sospechosas en lugar de hacerlo de forma aleatoria.(47)

De esos el más relevante a describir es el I-Scan el cual es un software de mejoramiento de imagen endoscópica que proporciona al usuario una mejor evaluación de la superficie mucosa y red capilar. Tiene tres ajustes predeterminados: i-Scan 1, 2 y 3; éstas funcionan mediante modificaciones por pixel de la luz blanca.(48)

- i-Scan 1 está compuesto por la mejora de la superficie (SE) sin alterar el brillo de la imagen endoscópica.
- i-Scan 2 combina superficie (SE) y tono (TE), mejorando cambios mínimos en la mucosa y estructuras vasculares.

- i-Scan 3 añade mejora del contraste (CE) a la imagen endoscópica y se recomienda para demarcación de lesiones.

Una de las formas más básicas de la cromoendoscopía es el uso del ácido acético, este elimina la capa superficial de moco y produce una desnaturalización reversible de la proteína citoplasmática intracelular que pone al descubierto el patrón mucoso y permite identificar la metaplasia intestinal de una manera más fácil para un diagnóstico netamente observacional.(47)

Mientras que, la imagen de banda estrecha (NBI) es un sistema de Olympus de cromo endoscopia virtual que va asociado a endoscopios de alta definición. Mediante la aplicación de un filtro de luz a la luz blanca del endoscopio se realiza un cambio de la coloración de la mucosa de tal manera que potencia el haz de luz. Esta luz posee una longitud de onda corta que tiene la capacidad de penetrar de manera superficial y es fuertemente absorbida por la hemoglobina lo que permite resaltar la vascularización de la mucosa. La ventaja de este método es que es de tipo reversible, es decir que esta se puede activar y desactivar pulsando un botón evitando los problemas prácticos uso excesivo de las tinciones.(47)

En el caso de EB, el patólogo debe determinar si existe displasia o carcinoma. A veces puede haber una preocupación específica por la displasia si se observa un área de nodularidad o ulceración en la endoscopía. Sin embargo, la displasia relacionada con EB suele ser plana y no aparente al observarla. El patrón histológico principal de la displasia es intestinal, por lo tanto se asemeja a un adenoma del colon.(48)

Cabe recalcar que también existe una displasia no-intestinal la cual es común, que incluye patrones foveolares y dentados. Aunque los criterios validados para la clasificación como de bajo o alto grado sólo existen para la displasia de tipo intestinal.(41)

Displasia es un vocablo puramente morfológico, se podría considerar desde un punto de vista etimológico como un término ambiguo y vago, que significa malformación. En este caso los patólogos gastrointestinales lo utilizan para describir lesiones premalignas encontradas en la parte inferior del esófago.(41)

La mejor definición de displasia es “un epitelio neoplásico inequívoco estrictamente confinado dentro de la membrana basal de la glándula de la que surge”(49). Aunque dicho argumento se propuso inicialmente para los cambios premalignos desarrollados en la enfermedad inflamatoria intestinal, el enunciado se ha extendido progresivamente a todo el tracto gastrointestinal, incluido el esófago de Barrett.(45)

La displasia como lesión premaligna es estrictamente sinónimo de neoplasia intraepitelial, un término en uso en la mayoría de los órganos del cuerpo humano. La Organización Mundial de la Salud ha dispuesto el uso específico de dicho vocablo en esta patología.(13)

La displasia debe distinguirse en ambos extremos del espectro morfológico de los cambios a partir de modificaciones regenerativas no neoplásicas, a menudo llamada atipia, y de cáncer invasivo. Esto debe realizarse especialmente en forma temprana o superficial con una invasión limitada a la lámina propia del esófago.(9,26)

La displasia de bajo grado puede tener diversas anomalías arquitectónicas leves con citología atípica como la elongación nuclear, núcleos densos e hipercromáticos, un aumento de la relación núcleo-citoplasma, estratificación limitada a la mitad basal del epitelio, aumento de las mitosis, entre otros. Por otro lado, la displasia de alto grado incluye

estratificación, pérdida prominente de polaridad y marcado pleomorfismo.(50)

La distinción entre la displasia de alto grado y el carcinoma intramucoso sufre un alto grado de variabilidad interobservador. No obstante, los criterios recomendados para el diagnóstico de carcinoma intramucoso incluyen la invasión de la lámina propia por células neoplásicas individuales sin conexión a las criptas, laminación de células malignas, glándulas irregulares y anguladas localizadas en la lámina propia o muscularis mucosa, entre otros.(8)

La clasificación de la displasia actualmente guía las decisiones de vigilancia y tratamiento, sin embargo es un predictor imperfecto del riesgo de cáncer. Varios biomarcadores se han mostrado prometedores como pruebas complementarias objetivas para mejorar la estratificación del riesgo de los pacientes con BE.(13)

Los paneles de tinciones inmunohistoquímicas que incluyen α -metilacil-CoA racemasa (AMACR), β -catenina, ciclina D1 y p53 son prometedores para separar los grados de displasia y para distinguir la progresión neoplásica verdadera de los cambios reactivos.(41)

Otros biomarcadores que analizan las anomalías del ADN se han evaluado en estudios transversales o retrospectivos. Se ha demostrado que la detección de aneuploidía, aumento de tetraploidía y pérdida de heterocigosidad (LOH) para el cromosoma 17p en pacientes sin displasia o displasia de bajo grado en la biopsia el cual tiene un buen valor predictivo para la progresión neoplásica.(41)

Es importante mencionar que se agregó poca información cuando se presentó una displasia de alto grado detectado. Estos estudios utilizaron la

citometría de flujo para detectar anomalías en el contenido de ADN en tejido fresco congelado, lo que no puede ser tan útil en la práctica clínica.(41)

En teoría, la hibridación in situ fluorescente se puede usar para detectar estas mismas anomalías en el tejido fijo y la mayoría de los estudios iniciales muestran resultados prometedores lo cual puede cambiar la manera en que se diagnostica esta patología.(41)

2.10. Tratamiento

Las estrategias del plan de vigilancia tienen un historial de ser arbitrarias y no han sido validadas por estudios clínicos prospectivos fuertes. Un estudio del 2014 incluso llega a la conclusión de que no hay asociación entre la vigilancia y la disminución de las muertes relacionadas con el ACE(11). El CAG realizó varios cambios en el manejo recomendado del EB en sus nuevas guías para hacer las EDAs más efectivas para la identificación, terapéutica y control de la patología.(9)

El paciente también debe someterse al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) una vez al día, independientemente de la presencia de síntomas de reflujo, debido a la evidencia de un efecto quimiopreventivo de los IBP, donde el riesgo de progresión a EB neoplásico es reducido en comparación con la ausencia de supresión de ácido o bloqueadores H2.(12)

Debido al impacto en el manejo, si el EB se asocia con displasia, el CAG enfatiza la importancia de confirmar el diagnóstico de displasia con un segundo patólogo con experiencia en neoplasia relacionada con el EB. Los pacientes con displasia de bajo grado confirmada pueden ser considerados para terapia ablativa endoscópica o pueden seguir un plan de vigilancia de intervalo de 6 a 12 meses.(51)

Para los pacientes con displasia de alto grado confirmada con anomalías endoscópicas de la mucosa, se recomienda la resección endoscópica de la mucosa seguida de la ablación de la mucosa de la EB remanente. Si no se ve ninguna anomalía de la mucosa, la terapia de ablación por radiofrecuencia se considera suficiente para la displasia de bajo o alto grado, así como para el carcinoma.

La crioterapia es otra opción de la terapia ablativa. Es necesario continuar la vigilancia de los pacientes después de la terapia ablativa, ya que a menudo se requieren múltiples tratamientos para asegurar la eliminación completa del tejido lesionado.(52)

Las terapias quirúrgicas como la esofagectomía no son el enfoque inicial preferido para el tratamiento de la displasia de alto grado o el cáncer intramucoso, ya que el procedimiento tiene un alto riesgo de morbilidad.(53)

CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA

2.11. Diseño de la investigación

3.1.1. Tipo de investigación

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y enfoque cualitativo que tuvo como finalidad determinar las características clínicas, endoscópicas e histológicas del Esófago de Barrett de los pacientes que acudieron a consulta y se realizaron una EDA, durante el año 2016.

3.1.2. Lugar de estudio

El estudio se realizó en los pacientes que fueron atendidos durante el año 2016 en la División Endoscópica, Instituto Ecuatoriano de Enfermedades Digestivas (IECED) con sospecha Esófago de Barrett.

3.1.3. Tiempo de estudio

El estudio se llevó a cabo durante un periodo de 22 meses, que comprende desde febrero 2017 hasta noviembre 2018.

3.1.4. Operacionalización de las variables

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Nivel de medición	Instrumentos de medición de datos	Estadísticas
Género	Categoría taxonómica ubicada entre la familia y la especie	Dimorfismo sexual ubicado entre la familia y la especie en pacientes con diagnóstico de esófago de Barrett en Instituto Ecuatoriano de Enfermedades Digestivas (IECED)	Masculino - Femenino	Nominal	Ficha clínica - Observación	Frecuencia - Porcentaje
Edad	Tiempo que ha vivido la persona desde su nacimiento	Tiempo que han vivido los pacientes con nódulos tiroideos contando desde su nacimiento	18-20 años 21-30 años 31-40 años 41-50 años 51-60 años >61 años	Nominal	Ficha clínica - Observación	Frecuencia - Porcentaje
Pirosis	Sensación de quemazón o de acidez que se localiza retro-esternal y asciende hacia la cavidad bucal	Sensación de quemazón o de acidez que se localiza retro-esternal y asciende hacia la cavidad bucal en pacientes con diagnóstico de esófago de Barrett en Instituto Ecuatoriano de Enfermedades Digestivas (IECED)	SI - NO	Nominal	Ficha clínica - Observación	Frecuencia - Porcentaje
Hábito tabáquico	Uso crónico de sustancias en base de la planta de tabaco en altas cantidades. La nicotina es la sustancia responsable de la adicción, actuando a nivel del sistema nervioso central	Uso crónico de sustancias en base de la planta de tabaco en altas cantidades en pacientes con diagnóstico de esófago de Barrett en Instituto Ecuatoriano de Enfermedades Digestivas (IECED)	SI - NO	Nominal	Ficha clínica - Observación	Frecuencia - Porcentaje
Alcoholismo	Trastorno crónico de la conducta en el que una persona consume alcohol de forma excesiva	Trastorno crónico de la conducta en el que una persona consume alcohol de forma excesiva y que este aumente la sintomatología en pacientes con diagnóstico de esófago de Barrett en Instituto Ecuatoriano de Enfermedades Digestivas (IECED)	SI - NO	Nominal	Ficha clínica - Observación	Frecuencia - Porcentaje

Alimentación	Ingesta de ciertos tipos de alimentos con la intención de satisfacer las necesidades específicas de crecimiento, desarrollo y mantenimiento de las constantes vitales del organismo	Calidad y tipo de alimentos que consumen con la intención de satisfacer las necesidades específicas de crecimiento, desarrollo y mantenimiento de las constantes vitales del organismo los pacientes con diagnóstico de esófago de Barrett en Instituto Ecuatoriano de Enfermedades Digestivas (IECED) y que empeora sintomatología	Carnes (Rojas/ Blancas); Fibra (Vegetal/ Frutas); Grasas (Hamburguesa /Pizza); Embutidos; Pescado	Nominal	Ficha clínica - Observación	Frecuencia - Porcentaje
Displasia Esofágica	Desorden y desorganización de las células en la metaplasia a nivel del esófago donde esta es una expresión histológica de alteraciones genéticas que favorecen el crecimiento celular no regulado a este nivel	Desorden y desorganización de las células en la metaplasia a nivel del esófago en pacientes con diagnóstico de esófago de Barrett en Instituto Ecuatoriano de Enfermedades Digestivas (IECED)	SI - NO	Nominal	Ficha clínica - Observación	Frecuencia - Porcentaje
Estenosis Esofágica	Estrechamiento gradual del esófago, que puede conducir a dificultades en la deglución. Las restricciones son causadas por tejido cicatricial que se va acumulando en el esófago	Estrechamiento gradual del esófago, que puede conducir a dificultades en la deglución. Las restricciones son causadas por tejido cicatricial que se va acumulando en el esófago de los pacientes con diagnóstico de esófago de Barrett en Instituto Ecuatoriano de Enfermedades Digestivas (IECED)	SI - NO	Nominal	Ficha clínica - Observación	Frecuencia - Porcentaje
Odinofagia	Dolor durante la deglución. Usualmente es ocasionada por una inflamación de la mucosa esofágica	Dolor durante la deglución. Usualmente es ocasionada por una inflamación de la mucosa esofágica en pacientes con diagnóstico de esófago de Barrett en Instituto Ecuatoriano de Enfermedades Digestivas (IECED)	SI - NO	Nominal	Ficha clínica - Observación	Frecuencia - Porcentaje
Reflujo	Flujo en sentido contrario al fisiológico, del contenido de un conducto u órgano	Flujo en sentido contrario al fisiológico, del contenido de un conducto u órgano en pacientes con diagnóstico de esófago de Barrett en Instituto Ecuatoriano de Enfermedades Digestivas (IECED)	SI - NO	Nominal	Ficha clínica - Observación	Frecuencia - Porcentaje

3.2. Población y muestra

Población: Se recuperarán aquellos casos con diagnóstico histopatológico de Esófago de Barrett (EB), identificados en el Instituto Ecuatoriano de Enfermedades Digestivas (IECED).

Muestra: Pacientes de la población que cumplan criterios de inclusión y exclusión. No se decidió utilizar muestreo ya que se incluyó a toda la población del estudio.

3.3. Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Historias clínicas completas.
- Pacientes que presentan sintomatología congruente para diagnóstico de EB.
- Pacientes que durante su EDA presentaron afectación en la Línea Z.
- Hábitos que se asocien como factores de precipitantes.
- Antecedentes personales y familiares de EB y/o cáncer.
- Resultados de las biopsias obtenidas mediante EDA.

3.4. Criterios de exclusión

Pacientes con patologías malignas subyacentes como:

- Displasia de alto grado.
- Cáncer de esófago distal.
- Daño limitado a la porción del cardias.
- Unión gastroesofágica.

3.5. Descripción de instrumentos, herramientas y procedimientos de la investigación

Se decidió aplicar una ficha clínica que cuenta con los datos requeridos para el desarrollo de la investigación. En las variables que se consideraron para el cumplimiento de los objetivos son: edad, género, presencia de Esófago de Barrett, pirosis, hábito tabáquico, alcoholismo, alimentación, displasia y estenosis esofágica, odinofagia y reflujo.

3.6. Análisis estadístico

En el cálculo de la muestra se consideró un error estándar del 5% y un nivel de confianza del 95%. Las variables continuas fueron descritas en media o mediana, y se expresaron en desviación estándar o intervalo mínimo o máximo, según la distribución gaussiana, respectivamente. Las variables categóricas fueron descritas mediante conteo simple, y se expresaron en porcentajes. Se empleó el programa Microsoft Excel 2013 para la tabulación de datos, y el programa estadístico Statistical Package for Social Studies (SPSS) versión 22.0 para el procesamiento de datos y diseño de gráficos.

3.7. Aspectos Éticos y Legales

Estudio aprobado por el Consejo Directivo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo y el Comité de Ética del IECED. La información obtenida fue manejada con estricta confidencialidad y se asignaron códigos numéricos que aseguraron la privacidad de los pacientes, respetando el principio de individualidad y demás enunciados del Código de Núremberg y Declaración de Helsinki. El riesgo-beneficio del paciente fue óptimo debido a que no se manipularon muestras o se expuso al paciente a procedimientos de riesgo.

Toda la información fue transcrita a fichas clínicas previa aprobación. No se requirió el uso de consentimientos informados por parte de los participantes debido a la naturaleza del estudio realizado.

La investigación cumplió con el marco constitucional, legal y reglamentario que rige las actividades de los ecuatorianos y los artículos de la Constitución de la República del Ecuador destallados en el Artículo 350 y Artículos 8, 12, 138 de la Ley Orgánica de Educación Superior (LOES).(54,55)

Capítulo 4: Resultados

Se analizó las características de 346 pacientes con sospecha diagnóstica de esófago de Barrett que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. Las principales características demográficas se observan en la Tabla 1.

De los 346 pacientes, 204 pertenecían al sexo femenino (59%) y 142 al sexo masculino (41%). La edad media de los pacientes seleccionados era $52,66 \pm 16,44$ y el 41,3% estaban entre la sexta y séptima década de vida.

El 25,7% de los pacientes seleccionados refirieron la ingesta de alcohol, seguido del 13,9% que consumía alcohol y tabaco.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes seleccionados

n = 346		Frecuencia	Porcentaje
Sexo	Masculino	142	41,0%
	Femenino	204	59,0%
Edad (media \pm DE)		52,66 \pm 16,44	
Grupos etarios	< 40	87	25,5%
	41 - 50	62	18,2%
	51 - 60	72	21,1%
	61 - 70	69	20,2%
	> 71	51	14,9%
Antecedentes	Alcohol	89	25,7%
	Tabaco	44	12,7%
	Alcohol y Tabaco	48	13,9%
	<i>H. pylori</i>	26	7,5%
	No refiere	97	28,0%
	Obesidad	42	12,1%

Fuente: IECED

Elaborado por: Federico Ferber R.

Dentro de la consulta el principal síntoma referido por los pacientes fue la epigastralgia donde 136 pacientes lo manifestaban (39,2%), seguido de regurgitación por la cual 120 pacientes acudían (34,7%). Resto de sintomatología en se exponen en la siguiente tabla (tabla 2).

Tabla 2. Principales manifestaciones clínicas de los pacientes seleccionados

n = 346	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Asintomático	11	3,2
Dispepsia	56	16,2
Epigastralgia	136	39,3
Regurgitación	120	34,7
Seguimiento	23	6,6
Total	346	100,0

Fuente: IECED

Elaborado por: Federico Ferber R.

Se encontró que de los pacientes a los que por criterio del especialista se sometieron a EDA, durante la exploración de cada una de ellas, el hallazgo que sobresalió fue en 298 pacientes con una mucosa de aspecto metaplásico en la línea Z (86,13%), seguido por 39 pacientes (11,27%) los cuales manifestaban una esofagitis por reflujo (Gráfico 1).

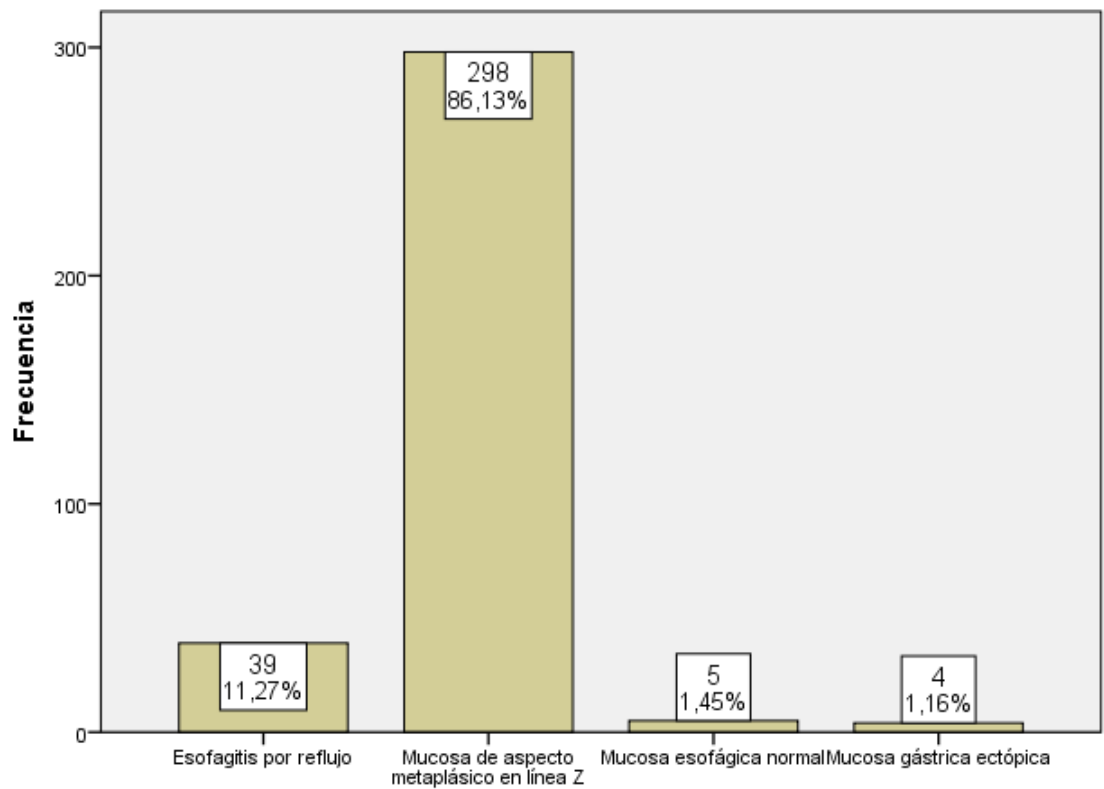


Gráfico 1. Hallazgos endoscópicos de los pacientes seleccionados

Fuente: IECED

Elaborado por: Federico Ferber R.

Una vez tomada la biopsia durante la EDA de cada paciente, fueron enviadas al patólogo el cual reportó que EB estaba presente en 62 personas siendo un 17,9% de toda la población estudiada. El principal hallazgo histopatológico fue cambios inflamatorios crónicos de 104 pacientes (30,1%), seguido por el reporte de 81 pacientes (23,4%) sospechosos de EB, su biopsia estaba dentro de los parámetros normales. Otros hallazgos se observan en el Gráfico 2.

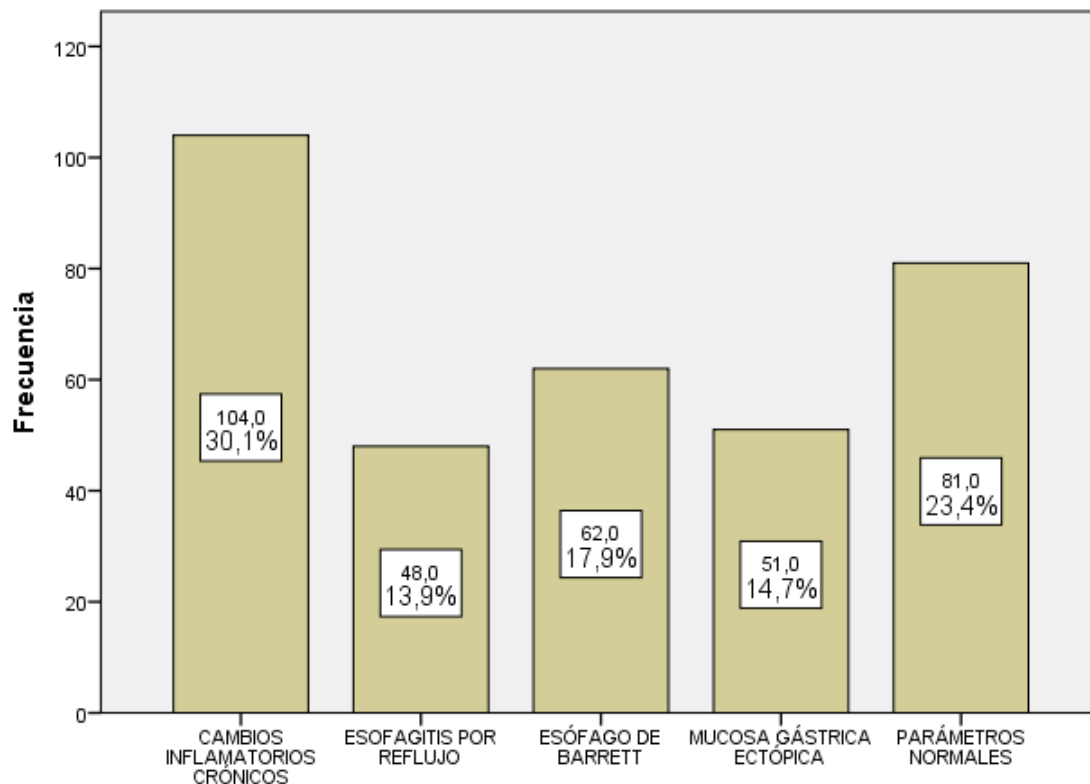


Gráfico 2. Hallazgos histopatológicos de los pacientes seleccionados

Fuente: IECED

Elaborado por: Federico Ferber R.

Durante el estudio se obtuvo que 62 (17,9%) poseían un resultado por el patólogo de EB, mediante el cual pudo hacer la comparación de los pacientes en cuyos resultados de las biopsias se encontró metaplasia o displasia. La metaplasia se encontró en 35 personas (10,11% de la población total estudiada), mientras que la displasia solo se presentó en 27 pacientes (7,8% de la población total estudiada). Con esto señalamos que la presencia de la displasia esofágica por EB es menor que la metaplasia ínfimamente.

Hay que recalcar también, que durante la EDA, el especialista obtuvo la medida de las lesiones congruentes con EB, y posterior del resultado confirmando la patología, manifestaba si era EB de tipo corto o largo.

Donde 60 de los pacientes con la patología ya confirmada (96,78%) manifestaban lesiones congruentes de EB corto, mientras que solo 2 pacientes (3,22%) era de tipo largo.

Tabla 3. Frecuencia y porcentaje de displasia y metaplasia en pacientes seleccionados

n = 62		Frecuencia	Porcentaje
Patología	Displasia	27	43,54%
	Metaplasia	35	56,45%
EB	Corto	60	96,78%
	Largo	2	3,22%

Fuente: IECED

Elaborado por: Federico Ferber R.

Se evaluó la correlación entre las características epidemiológicas y la presencia o no de esófago de Barrett mediante el test de Chi cuadrado en una tabla de contingencia (Tabla 4). Se analizó la diferencia en las distribuciones y se determinó la significancia estadística, respectivamente. No se determinó una diferencia estadística significativa en las variables estudiadas.

Tabla 4. Distribución de las frecuencias y porcentajes entre las características clínicas y el diagnóstico histopatológico de esófago de Barrett

n = 346		Esófago de Barrett		
		Sí	No	Valor p
Sexo	Masculino (n,%)	31 (21,8)	111 (78,2)	0,113
	Femenino (n,%)	31 (15,2)	173 (84,8)	
Grupos etarios	< 40 (n,%)	14 (15,9)	74 (84,1)	0,141
	41 – 50 (n,%)	10 (16,1)	52 (83,9)	
	51 – 60 (n,%)	9 (12,5)	63 (87,5)	
	61 – 70 (n,%)	16 (23,2)	53 (76,8)	
	> 70 (n,%)	12 (23,5)	39 (76,4)	
Antecedentes	Alcohol (n,%)	19 (21,3)	70 (78,7)	0,611
	Alcohol y Tabaco (n,%)	8 (16,7)	40 (83,3)	
	<i>H. pylori</i> (n,%)	7 (26,9)	19 (73,1)	
	No refiere (n,%)	14 (14,4)	83 (85,6)	
	Obesidad (n,%)	8 (19)	34 (81)	
	Tabaco (n,%)	6 (13,6)	38 (86,4)	

*Se marcan valores p significativos (<0,05)

Fuente: IECED

Elaborado por: Federico Ferber R.

Además, se analizó la correlación entre las características clínicas y hallazgos endoscópicos y la presencia o no de esófago de Barrett mediante el test de Chi cuadrado en una tabla de contingencia (Tabla 5). Se analizó la diferencia en las distribuciones y se determinó la significancia estadística, respectivamente.

Se demostró la presencia de regurgitación es significativamente más frecuente en el grupo con Esófago de Barrett (diagnosticado por histopatología) comparado con el que no presenta esta patología (46,8% vs 32%, valor p = 0.049).

Tabla 5. Distribución de las frecuencias y porcentajes entre los hallazgos endoscópicos y el diagnóstico histopatológico de esófago de Barrett

n = 346		Esófago de Barrett		
		Sí	No	Valor p
Motivo de consulta (n,%)	Asintomático	2 (3,2)	9 (3,2)	0,049*
	Dispepsia	3 (4,8)	53 (18,7)	
	Epigastralgia	23 (37,1)	113 (83,1)	
	Regurgitación	29 (46,8)	91 (32)	
	Seguimiento	5 (8,1)	18 (6,3)	
Hallazgos endoscópicos (n,%)	Esofagitis por reflujo	6 (9,7)	33 (11,6)	0,692
	Mucosa de aspecto metaplásico en línea Z	55 (88,7)	243 (85,6)	
	Mucosa esofágica normal	0 (0)	5 (1,8)	
	Mucosa gástrica ectópica	1 (1,6)	3 (1,1)	

*Se marcan valores p significativos (<0,05)

Fuente: IECED

Elaborado por: Federico Ferber R.

Discusión

En el presente estudio se describen las características de la población estudiada, clínica y endoscópica, además de adicionar los resultados de anatomopatólogos. De la población, 59% de pacientes eran mujeres y el resto varones, con sospecha de EB hasta obtener el resultado de biopsias. Posterior al resultado, la cantidad de pacientes tanto femenina en relación con la masculina fue 1:1 (31 pacientes de cada sexo). Al comparar este dato con un estudio publicado por Arroyo Martínez, et al. en el 2016 acerca de “Epidemiología del esófago de Barrett y adenocarcinoma esofágico en España”, se obtiene la diferencia entre su población de estudio de 430 pacientes la cual el 77,9% fueron varones, dando a entender que 4 de cada 5 pacientes con EB eran hombres, demostrando una diferencia en la distribución por género en la población estudiada en relación a la española.(37)

En otro estudio realizado en México, denominado “Prevalencia de esófago de Barrett en pacientes no seleccionados sometidos a esofagogastroduodenoscopia y factores de riesgo asociados” de un total de 4,947 casos que se estudiaron por diversas causas a lo largo de 3 años únicamente 13 fueron diagnosticados como EB, siendo el 31% mujeres. Al contrario, en nuestro estudio la población en la que se identificó EB fue el 17,9%, siendo 15,2% del género femenino.(56)

La edad que normalmente se presenta esta patología es a partir de los 30 hasta los 70 años de edad (con un incremento entre 50 a 60 años de edad) siendo también la afectación de EB más común en ellos a nivel de la línea Z a manera de metaplasia. En nuestro estudio, se encontró que la edad promedio de presentación de EB estaba en los 52 años de edad, con un posibilidad de variante de ± 16 años.(56)

No obstante, un estudio publicado por la Arroyo Martínez, et al. en el 2016 acerca de “Epidemiología del esófago de Barrett y adenocarcinoma esofágico en España”, nos comenta que la edad donde más casos se presenta el EB es entre los 50 a 59 años de edad, y la afección principal en la mayor parte de los pacientes con EB era que presentaban un EB corto (250 casos, 74%)(37). Por otra parte, en el estudio realizado en México, previamente mencionado, también la edad media de sus casos estuvo dentro del rango de 50 a 60 años de edad (57 años) ± 17 años. Con esto se confirma que este grupo etario es más susceptible a manifestar esta patología.(56)

La sintomatología más frecuente por la cual el paciente acudió a consulta fue por epigastralgia con un 39.3%, seguida por el reflujo con un 34.7% de la población. Así mismo, el estudio publicado por Arroyo Martínez, et al. en el 2016 acerca de “Epidemiología del esófago de Barrett y adenocarcinoma esofágico en España”, encontraron que en Europa, un 10% de la población sufre síntomas típicos de reflujo al menos un día a la semana y un 20% los sufre de forma ocasional, con una incidencia en torno al 4% anual.(37)

A su vez, en el estudio Gómez Peña, et al., los pacientes mostraban diversa sintomatología, entre esas la clásica como epigastralgia, disfagia, dispepsia, reflujo; así como extra esofágicas como asma, dolor torácico y disfonía; la principal fue pirosis abarcando casi toda su población de estudio, seguida por ERGE. De esa misma población, el 63% tenían un caso más avanzado de EB.(56)

En la investigación de Lieberman, et al. se encontró que los pacientes con síntomas de ERGE por más de cinco años tenían mayor probabilidad de tener EB en comparación con aquellos pacientes con síntomas de ERGE de un año de duración. Se ha propuesto considerar al EB como una complicación tardía de la ERGE, por lo que se ha propuesto que aquellos pacientes con ERGE de larga evolución (o mayor de cinco años) deben de

estar incorporados a programas de vigilancia endoscópica periódica para identificar la presencia de un EB.(57)

En este contexto, la ERGE está presente en EB en la mayoría de los casos, por lo cual hay que estar atento a la sintomatología y los factores de riesgo, para poder guiar a un mejor diagnóstico clínico, y además para tener las bases suficientes para realizar un procedimiento de EDA, para buscar la posible causa de su sintomatología y tempranamente evitar progresión de la enfermedad.

Dentro de los criterios para realizar este estudio es que los pacientes tengan más que nada algún factor que pueda precipitar la patología, donde 89 pacientes de la población general refirieron ingesta de alcohol, 44 consumo de tabaco, 48 el uso de ambos y 42 de estos pacientes estaban con cierto grado de obesidad. Estos antecedentes ayudan a que se instaure el EB, siendo el 62% aproximadamente de toda la población estudiada. Por otra parte de toda esta cantidad de pacientes, solo 62 pacientes tenían confirmado EB, donde 19 pacientes bebían, 6 fumaban, 8 usaban ambas y 8 mas estaban en rango de obesidad. Aquí se obtuvo que de todos estos parámetros el que mas se asocia con la patología es el consumo de bebidas alcohólicas.

Durante el estudio publicado por Arroyo Martínez, et al. en el 2016, se demostró que la mayor incidencia de EB tuvieron las personas que consumían alcohol en comparación con las que consumían tabaco, pero la combinación de ambas era mayor.(37)

En el estudio realizado en México, sus criterios de inclusión fueron todo tipo de pacientes con la sintomatología ya descrita más la presencia de tabaquismo, uso de alcohol, Helycobacter Pylori (HP) como sus principales factores asociados. De los casos con EB el 31% de esa población fumaba,

el 36% bebía alcohol y solo el 15% presentó HP como antecedente o fue descubierto durante la investigación.(56)

Con esto se fortalece aún más la teoría de que dichos factores están directamente asociados al desarrollo de EB y más que nada a su progresión y/o se malignice.

Finalmente, este sería uno de los primeros estudios epidemiológicos en Ecuador con respecto a la ERGE y el EB, por lo que se requieren más investigaciones de diferentes regiones del Ecuador y con mayor muestra para poder validar nuestros hallazgos, y de esta manera poder establecer medidas tanto de diagnóstico como de tratamiento y prevención en de la ERGE y conseguir identificar mejor a los pacientes en riesgo de EB.

Conclusión

Los síntomas más frecuentemente asociados a EB al momento de la consulta inicial son epigastralgia, reflujo y odinofagia. Existe una fuerte asociación entre EB y el consumo de alcohol y tabaco, debido a que 51% de los pacientes con EB confirmado referían este antecedente. La alteración más frecuente durante la EDA es la presencia de bandas o lengüetas a nivel de la línea Z del esófago, con presencia de epitelio de tipo metaplásico. En la muestra estudiada, 7.8% pacientes presentaron displasia ante la histopatología, lo cual invita a recomendar la ejecución de estrategias de tamizaje a nivel local.

Recomendaciones

Implementar estrategias para un diagnóstico precoz y oportuno de EB en pacientes con pirosis, reflujo y epigastralgia y, con antecedentes como obesidad, tabaquismo y consumo alcohol.

Detectar de forma temprana la presencia de displasia en pacientes con EB para evitar su progresión a adenocarcinoma esofágico.

Se debería estudiar cronológicamente el tiempo de inicio de los síntomas de los pacientes hasta el momento del diagnóstico de EB, para definir si existe demora en el diagnóstico de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gindea C, Birla R, Hoara P, Caragui A, Constantinoiu S. Barrett Esophagus: History, definition and etiopathogeny. J Med Life [Internet]. 2014;7(Spec Iss 3):23-30. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4391409/>
2. Barrett N. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and «oesophagitis». Br J Surg. octubre de 1950;38(150):175-82.
3. Shalauta MD, Saad R. Barrett's esophagus. Am Fam Physician. 1 de mayo de 2004;69(9):2113-8.
4. Lowes H, Somarathna T, Shepherd NA. Definition, Derivation, and Diagnosis of Barrett's Esophagus: Pathological Perspectives. Adv Exp Med Biol. 2016;908:111-36.
5. Nakayama Y, Ida S. Endoscopic findings of esophagogastric junction in children. Dig Endosc Off J Jpn Gastroenterol Endosc Soc. abril de 2017;29 Suppl 2:11-7.
6. Ramírez M, Fluxá F. Esófago de Barret: Revisión de la Literatura. Rev Médica Clínica Las Condes. 2015;26(5):557–564.
7. Lentati S, Barrios S, Rudaz R, Borba M. Esófago de Barret. Rev Post Vía Catedra Med. 2005;142(1):16-23.
8. Shinomura Y. Trends in Gastrointestinal Diseases in Japan. Digestion. 2016;93(1):5-6.
9. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. Am J Gastroenterol. enero de 2016;111(1):30-50; quiz 51.
10. Csendes A, Burdiles P, Braghetto I, Korn O. Adenocarcinoma appearing very late after antireflux surgery for Barrett's esophagus: long-

term follow-up, review of the literature, and addition of six patients. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* junio de 2004;8(4):434-41.

11. Khieu M, Bhimji S. Barrett Esophagus. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2017.

12. Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician Med Fam Can.* mayo de 2017;63(5):354-64.

13. Csendes A, Burdiles P, Braghetto I, Smok G, Castro C, Korn O, et al. Dysplasia and Adenocarcinoma After Classic Antireflux Surgery in Patients With Barrett's Esophagus. *Ann Surg [Internet].* febrero de 2002;235(2):178-85. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1422412/>

14. Shaheen NJ, Richter JE. Barrett's oesophagus. *Lancet Lond Engl.* 7 de marzo de 2009;373(9666):850-61.

15. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JFJ. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer.* 15 de noviembre de 1998;83(10):2049-53.

16. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* enero de 2013;63(1):11-30.

17. Cho Y-S, Choi M-G, Jeong J-J, Chung W-C, Lee I-S, Kim S-W, et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Asan-si, Korea. *Am J Gastroenterol.* abril de 2005;100(4):747-53.

18. Dulai GS, Guha S, Kahn KL, Gornbein J, Weinstein WM. Preoperative prevalence of Barrett's esophagus in esophageal adenocarcinoma: a systematic review. *Gastroenterology.* enero de 2002;122(1):26-33.

19. Bhat S, Coleman HG, Yousef F, Johnston BT, McManus DT, Gavin AT, et al. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. *J Natl Cancer Inst.* 6 de julio de 2011;103(13):1049-57.

20. Valdovinos-Andraca F, Bernal-Mendez AR, Barreto-Zuniga R, Briseno-Garcia D, Martinez-Lozano JA, Romano-Munive AF, et al. Barrett's esophagus: Ten years of experience at a tertiary care hospital center in Mexico. *Rev Gastroenterol Mex.* 24 de mayo de 2017;

21. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sorensen HT, Funch-Jensen P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med.* 13 de octubre de 2011;365(15):1375-83.

22. Runge TM, Abrams JA, Shaheen NJ. Epidemiology of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am.* junio de 2015;44(2):203-31.

23. Ajumobi A, Bahjri K, Jackson C, Griffin R. Surveillance in Barrett's esophagus: an audit of practice. *Dig Dis Sci.* junio de 2010;55(6):1615-21.

24. Vance C. Tarifario de Prestaciones para el Sistema Nacional de Salud. Ecuador; 2014 p. 1-363. (Minist Salud Pública).

25. Sierra Arango F. Incidencia de adenocarcinoma en esófago de Barrett, Fundación Santa Fe de Bogotá, 11 años de seguimiento. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2008;23(1):13-25.

26. di Pietro M, Fitzgerald RC. Revised British Society of Gastroenterology recommendation on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus with low-grade dysplasia. *Gut.* 7 de abril de 2017;

27. Booth CL, Thompson KS. Barrett's esophagus: A review of diagnostic criteria, clinical surveillance practices and new developments. *J Gastrointest Oncol* [Internet]. septiembre de 2012;3(3):232-42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3418534/>

28. Vargas Cárdenas G. Esófago de Barrett: Prevalencia y Factores de Riesgo en el Hospital Nacional «Arzobispo Loayza» Lima-Perú. *Rev Gastroenterol Perú* [Internet]. septiembre de 2010 [citado 25 de octubre de 2018];30(4):284-304. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1022-51292010000400004&lng=es&nrm=iso&tlng=es

29. González N, Cohen H, Parra-Blanco A. Esófago de Barrett: Actualización del tema [Internet]. Acta Gastroenterológica Latinoamericana. 2012 [citado 25 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/1993/199325428013.pdf>

30. ALMEIDA ALMEIDA GA, ARELLANO MACÍAS PI. DIAGNÓSTICO PARA METAPLASIA INTESTINAL EN ESÓFAGO CON CROMOENDOSCOPIA SISTEMÁTICA ELECTRÓNICA Y ENDOSCOPIA CONVENCIONAL EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL SUBPROCESO DEL ÁREA DE ENDOSCOPIA EN EL INSTITUTO ECUATORIANO DE SEGURIDAD SOCIAL DE CHONE AGOSTO 2013 - ENERO 2014 [Internet]. 2014 [citado 25 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://repositorio.utm.edu.ec/bitstream/123456789/295/1/DIAGNOSTICO%20PARA%20METAPLASIA%20INTESTINAL.pdf>

31. Khieu M, Bhimji SS. Barrett Esophagus. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430979/>

32. Rajendra S, Sharma P. Barrett Esophagus and Intramucosal Esophageal Adenocarcinoma. Hematol Oncol Clin North Am. junio de 2017;31(3):409-26.

33. Fujiyama Y, Ishizuka I, Koyama S. [Histochemical diagnosis of short segment Barrett's esophagus]. Nihon Rinsho Jpn J Clin Med. agosto de 2005;63(8):1420-6.

34. Kalatskaya I. Overview of major molecular alterations during progression from Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma. Ann N Y Acad Sci. octubre de 2016;1381(1):74-91.

35. Ortiz GIL EM, Granado Corzo SC SC. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL ESÓFAGO [Internet]. Libro virtual de formación en ORL. [citado 26 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://seorl.net/PDF/cabeza%20cuello%20y%20plastica/135%20-%20ANATOM%20Y%20FISIOLOG%20DEL%20ES%20-%20FAGO.pdf>

36. Torrente C, Viguera I, Manzanilla EG, Villaverde C, Fresno L, Carvajal B, et al. Prevalence of and risk factors for intraoperative gastroesophageal reflux and postanesthetic vomiting and diarrhea in dogs undergoing general anesthesia. *J Vet Emerg Crit Care San Antonio Tex* 2001. 23 de mayo de 2017;

37. Arroyo Martínez Q, Rodríguez Téllez M. Epidemiología del esófago de Barrett y adenocarcinoma esofágico en España. Estudio unicéntrico [Internet]. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2016 [citado 21 de octubre de 2018]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v108n10/es_original1.pdf

38. Runge TM, Abrams JA, Shaheen NJ. Epidemiology of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. junio de 2015;44(2):203-31. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4449458/>

39. Turkmen IC, Bassullu N, Uraz S, Yerdel MA, Memisoglu R, Bulbul Dogusoy G. CDX2, COX2 and MUC2 expressions in Barrett's esophagus: can they be useful in determination of the dysplasia? *Turk Patoloji Derg.* 2012;28(3):251-8.

40. Fujiyama Y, Ishizuka I, Koyama S. Histochemical diagnosis of short segment Barrett's esophagus. *Nihon Rinsho Jpn J Clin Med.* agosto de 2005;63(8):1420-6.

41. Allanson BM, Bonavita J, Mirzai B, Khor TS, Raftopoulos SC, de Boer WB, et al. Early Barrett esophagus-related neoplasia in segments 1 cm or longer is always associated with intestinal metaplasia. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* 26 de mayo de 2017;

42. Nakayama Y, Ida S. Endoscopic findings of esophagogastric junction in children. *Dig Endosc* [Internet]. 29(S2):11-7. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/den.12793>

43. Molina Vásconez AG. Enfermedad por reflujo gastroesofágico en adultos atendidos en el subcentro de salud de Huachi Grande en el periodo 2013- 2014 [Internet]. 2015 [citado 26 de octubre de 2018]. Disponible en:

<http://dspace.uniandes.edu.ec/bitstream/123456789/506/1/TUAMED047-2015.pdf>

44. Zúñiga Sequeira* T, Cruz Brenes A. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE CÁNCER DE ESÓFAGO [Internet]. REVISTA MEDICA DE COSTA RICA Y CENTROAMERICA LXIX. 2013 [citado 21 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/604/art18.pdf>

45. Barrett's esophagus: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis - UpToDate [Internet]. [citado 20 de octubre de 2018]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/barretts-esophagus-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=barretts%20esofagitis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2

46. Cardoza J, Dib J. art11.pdf [Internet]. Revista de la Sociedad Venezolana de Gastroenterología; 2013. Disponible en: <http://www.scielo.org.ve/pdf/gen/v67n1/art11.pdf>

47. Escapa Llamazares M. Paciente con Esófago de Barrett [Internet]. 2014 [citado 21 de octubre de 2018]. Disponible en: [https://aeeed.com/documentos/publicos/revista/abril2014/Enferm%20Endosc%20Dig%202014;1\(1\)31-39.pdf](https://aeeed.com/documentos/publicos/revista/abril2014/Enferm%20Endosc%20Dig%202014;1(1)31-39.pdf)

48. Cerna-Cardona J, Manrique MA, Hernández-Velázquez NN, Gómez-Peña-Alfaro NS, Pérez-Valle E, Pérez-Corona T, et al. Utilidad de la endoscopia de alta definición con i-Scan en gastritis crónica. Rev Hosp Juárez México [Internet]. 15 de mayo de 2015 [citado 22 de octubre de 2018];82(2):83-9. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=59434>

49. Allanson BM, Bonavita J, Mirzai B, Khor TS, Raftopoulos SC, de Boer WB, et al. Early Barrett esophagus-related neoplasia in segments 1 cm or longer is always associated with intestinal metaplasia. Mod Pathol [Internet]. agosto de 2017 [citado 21 de octubre de 2018];30(8):1170-6. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/modpathol201736>

50. Hagen CE, Lauwers GY, Mino-Kenudson M. Barrett esophagus: diagnostic challenges. Semin Diagn Pathol. marzo de 2014;31(2):100-13.

51. Falk GW. Current Management of Low-Grade Dysplasia in Barrett Esophagus. *Gastroenterol Hepatol*. abril de 2017;13(4):221-5.

52. Yamashita DT, Li C, Bethune D, Henteleff H, Ellsmere J. Endoscopic mucosal resection for high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma: a Canadian experience. *Can J Surg J Can Chir*. abril de 2017;60(2):129-33.

53. Ge PS, Muthusamy VR. Endoscopic Mucosal Resection for Barrett's Esophagus. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. abril de 2017;27(4):404-11.

54. Asamblea Nacional. Constitución del Ecuador [Internet]. Asamblea Nacional del Ecuador. 2008. Disponible en: http://www.asambleanacional.gov.ec/documentos/constitucion_de_bolsillo.pdf

55. CES. Ley Organica de Educación Superior [Internet]. Consejo de Educación Superior. 2010. Disponible en: http://www.ces.gob.ec/index.php?option=com_phocadownload&view=category&id=11:ley-organica-de-educacion-superior&Itemid=137

56. Gómez Peña Alfaro N, Manrique MA. Prevalencia de esófago de Barrett en pacientes no seleccionados sometidos a esofagogastroduodenoscopia y factores de riesgo asociados [Internet]. *medigraphic*. 2014 [citado 20 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/gastro/ge-2005/ge051c.pdf>

57. van Soest EM, Dieleman JP, Siersema PD, Sturkenboom MCJM, Kuipers EJ. Increasing incidence of Barrett's oesophagus in the general population. *Gut* [Internet]. agosto de 2005;54(8):1062-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1774890/>

ANEXOS

Cronograma

Actividad	Responsable	2017												2018											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Elaboración de ficha técnica	Federico Ferber	X																							
Solicitud de permiso por escrito para realización de tesis	Federico Ferber	X																							
Solicitud de permiso por escrito del hospital	Federico Ferber		X																						
Elaboración de anteproyecto	Federico Ferber		X	X																					
Entrega del primer borrador	Federico Ferber			X																					
Aprobación del anteproyecto	Federico Ferber				X	X																			
Recolección de datos	Federico Ferber						X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X								
Procesamiento de datos	Federico Ferber						X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X								
Elaboración final de tesis (IV, V)	Federico Ferber																X								
Entrega borrador de tesis	Federico Ferber																X								
Revisión de borrador de tesis	Federico Ferber																	X	X						
Ajustes	Federico Ferber																	X	X						
Entrega final de tesis	Federico Ferber																		X						
Revisión de tesis por docentes	Federico Ferber																			X	X				
Ajustes	Federico Ferber																				X				
Entrega	Federico Ferber																					X			
Elaboración borrador de tesis (IV, V) grupo 2	Federico Ferber																					X			
Entrega borrador final tesis grupo 2	Federico Ferber																					X	X		
Revisión tesis docentes grupo 3	Federico Ferber																						X		
Ajustes finales tesis grupo 3	Federico Ferber																						X	X	
Entrega final de tesis grupo 3	Federico Ferber																							X	
Entrega de documentos habilitantes para sustentación	Federico Ferber																							X	X
Proceso de sustentación	Federico Ferber																								X