

**UNIVERSIDAD DE GRANADA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**“PREVALENCIA DE LA METAPLASIA INTESTINAL  
EN LA UNIÓN ESOFAGOGÁSTRICA.  
RELACIÓN CON EL REFLUJO GASTROESOFÁGICO  
Y EL HELICOBACTER PILORY”**

**MARÍA DEL PILAR MARTÍNEZ TIRADO**

Editor: Editorial de la Universidad de Granada  
Autor: María del Pilar Martínez Tirado  
D.L.: GR. 2018-2009  
ISBN: 978-84-692-1877-8

**D. Antonio M<sup>a</sup> CABALLERO PLASENCIA**, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada y Profesor Titular de Aparato Digestivo del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de Granada

**CERTIFICA** que:

D<sup>a</sup> **María del Pilar MARTÍNEZ TIRADO**, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección, en el Departamento de Medicina de la Universidad de Granada, el trabajo de investigación, correspondiente a la Tesis Doctoral, titulado: “**Metaplasia intestinal en la unión esofagogástrica. Relación con el reflujo gastroesofágico y el *Helicobacter pylori***”; el cual reúne méritos suficientes para su presentación y defensa con objeto de optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Granada, a 22 de Enero de 2009

Fdo. Dr. AM. Caballero Plasencia

**D. Miguel RUIZ-CABELLO JIMÉNEZ**, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada y Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de Granada

**CERTIFICA** que:

D<sup>a</sup> **María del Pilar MARTÍNEZ TIRADO**, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección, en el Departamento de Medicina de la Universidad de Granada, el trabajo de investigación, correspondiente a la Tesis Doctoral, titulado: “**Metaplasia intestinal en la unión esofagogástrica. Relación con el reflujo gastroesofágico y el *Helicobacter pylori***”; el cual reúne méritos suficientes para su presentación y defensa con objeto de optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Granada, a 22 de Enero de 2009

Fdo. Dr. M Ruiz-Cabello Jiménez

**D. Julio PLEGUEZUELO DÍAZ**, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada y Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de Granada

**CERTIFICA** que:

D<sup>a</sup> **María del Pilar MARTÍNEZ TIRADO**, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección, en el Departamento de Medicina de la Universidad de Granada, el trabajo de investigación correspondiente a la Tesis Doctoral titulado: **“Metaplasia intestinal en la unión esofagogástrica. Relación con el reflujo gastroesofágico y el *Helicobacter pylori*”**; el cual reúne méritos suficientes para su presentación y defensa con objeto de optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Granada, a 22 de Enero de 2009

Fdo. Dr. J Pleguezuelo Díaz

# **ABREVIATURAS**

<b>ACE:</b>	Adenocarcinoma de esófago
<b>CK:</b>	Citoqueratina
<b>cm:</b>	Centímetros
<b>EBC:</b>	Esófago de Barrett Corto
<b>EDA:</b>	Endoscopia digestiva alta
<b>EEI:</b>	Esfínter esofágico inferior
<b>ERGE:</b>	Enfermedad por reflujo gastroesofágico
<b>GCA:</b>	Gastritis crónica atrófica
<b>H.Pylori:</b>	Helicobacter pylori
<b>HCl:</b>	Ácido clorhídrico
<b>IBP:</b>	Inhibidores de la bomba de protones
<b>MI:</b>	Metaplasia intestinal
<b>MIG:</b>	Metaplasia intestinal gástrica
<b>μ:</b>	Micras
<b>RGE:</b>	Reflujo gastroesofágico
<b>RR:</b>	Riesgo relativo
<b>UEC:</b>	Unión escamocolumnar
<b>UEG:</b>	Unión esofagogástrica

# ÍNDICE



<b>1.</b>	<b><i>INTRODUCCIÓN</i></b>	<b>1</b>
1.1	<i>ESÓFAGO DE BARRETT</i>	1
1.1.1	HISTORIA	1
1.1.2	ORIGEN: ¿CONGÉNITO O ADQUIRIDO?	2
1.1.2.1	HIPÓTESIS DEL ORIGEN CONGÉNITO	2
1.1.2.2	HIPÓTESIS DEL ORIGEN ADQUIRIDO	3
1.1.3	EVOLUCIÓN DE LA DEFINICIÓN DEL ESÓFAGO DE BARRET	4
1.1.3.1	LA REGLA DE LOS TRES CENTÍMETROS	4
1.1.3.2	DEFINICIÓN HISTOLÓGICA	6
1.1.4	ETIOLOGÍA	8
1.1.4.1	REFLUJO GASTROESOFÁGICO	8
1.1.4.2	REFLUJO DUODENAL	14
1.1.4.3	RELACIÓN ENTRE EL HELICOBACTER PYLORI Y REFLUJO GASTROESOFÁGICO ÁCIDO	15
1.2	<i>UNIÓN ESOFAGOGÁSTRICA</i>	18
1.2.1	ADENOCARCINOMA DE ESÓFAGO Y DE LA UNIÓN ESOFAGOGÁSTRICA	18
1.2.2	RECUERDO ANATÓMICO	22
1.2.3	LOCALIZACIÓN DE LA UNIÓN ESOFAGOGÁSTRICA	23
1.2.4	MUCOSA CARDIAL Y CARDITIS	26
1.3	<i>METAPLASIA INTESTINAL</i>	31
1.3.1	TIPOS HISTOLÓGICOS DE METAPLASIA INTESTINAL	33
1.3.2	METAPLASIA INTESTINAL ESOFÁGICA	33
1.3.2.1	CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS	33
1.3.2.2	PROCESO DE INTESTINALIZACIÓN DE LA MUCOSA ESOFÁGICA	34
1.3.2.3	VELOCIDAD DE INTESTINALIZACIÓN	36
1.3.3	METAPLASIA INTESTINAL GÁSTRICA	37
1.3.3.1	HELICOBACTER PYLORI–METAPLASIA INTESTINAL GÁSTRICA CÁNCER GÁSTRICO	38
1.3.4	METAPLASIA INTESTINAL EN LA UNIÓN ESOFAGOGÁSTRICA	39
1.3.4.1	HELICOBACTER PYLORI, CARDITIS Y METAPLASIA INTESTINAL	40
1.3.4.2	REFLUJO GASTROESOFÁGICO, CARDITIS Y METAPLASIA INTESTINAL	41
1.3.4.3	REFLUJO GASTROESOFÁGICO Y/O <i>H. PYLORI</i> EN EL ORIGEN DE LA METAPLASIA INTESTINAL DE LA UEG	42
1.3.4.4	LAS CITOQUERATINAS COMO MARCADORES DEL ORIGEN DE LA METAPLASIA INTESTINAL EN LA UEG	43
1.4	<i>UNA NUEVA PROPUESTA PARA IDENTIFICAR LA UEG</i>	46
<b>2.</b>	<b><i>JUSTIFICACIÓN</i></b>	<b>48</b>
<b>3.</b>	<b><i>OBJETIVOS</i></b>	<b>50</b>
<b>4.</b>	<b><i>PACIENTES Y MÉTODOS</i></b>	<b>51</b>
4.1	<i>TIPO DE ESTUDIO</i>	51
4.2	<i>ÁMBITO DEL ESTUDIO</i>	51

4.2.1	ÁMBITO GEOGRÁFICO	51
4.2.2	ÁMBITO TEMPORAL	51
<b>4.3</b>	<b>POBLACIÓN DE ESTUDIO</b>	<b>51</b>
4.3.1	POBLACIÓN DE REFERENCIA	51
4.3.2	POBLACIÓN DE MUESTREO	51
<b>4.4</b>	<b>FASES DEL ESTUDIO</b>	<b>52</b>
4.4.1	ESTUDIO CLÍNICO	53
4.4.2	ESTUDIO ENDOSCÓPICO	54
4.4.3	ESTUDIO HISTOLÓGICO	58
4.4.3.1	TINCIONES	58
4.4.3.2	ESTUDIO INMUNOHISTOQUÍMICO	59
4.4.4	PHMETRÍA ESOFÁGICA	60
<b>4.5</b>	<b>MÉTODO ESTADÍSTICO</b>	<b>61</b>
4.5.1	MUESTRA	61
4.5.2	VARIABLES	61
4.5.2.1	VARIABLE DEPENDIENTE	61
4.5.2.2	VARIABLES INDEPENDIENTES	62
4.5.2.2.1	CLÍNICAS	62
4.5.2.2.2	ENDOSCÓPICAS	64
4.5.2.2.3	HISTOLÓGICAS	65
4.5.2.2.4	MANOMÉTRICAS	67
4.5.2.2.5	VARIABLES DE PHMETRÍA	67
4.5.3	ANÁLISIS DE LOS DATOS	67
4.5.3.1	ESTUDIO DESCRIPTIVO	67
4.5.3.2	ESTUDIO ANALÍTICO	68
4.5.3.2.1	ANÁLISIS BIVARIANTE	68
4.5.3.2.2	ANÁLISIS MULTIVARIANTE	68
<b>4.6</b>	<b>DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO</b>	<b>68</b>
<b>4.7</b>	<b>MÉTODO BIBLIOGRÁFICO</b>	<b>69</b>
ANEXO I	CONSENTIMIENTO INFORMADO	70
ANEXO II	DATOS CLÍNICOS	71
ANEXOIII	MORFOLOGÍA DE LA UNIÓN ESCAMOCOLUMNAR	74
ANEXOIV	DATOS ENDOSCÓPICOS	75
ANEXO V	DATOS HISTOLÓGICOS	77
ANEXOVI	PHmetría	79
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>80</b>
<b>5.1</b>	<b>ESTUDIO DESCRIPTIVO</b>	<b>80</b>
5.1.1	PREVALENCIA DE METAPLASIA INTESTINAL	80
5.1.2	VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS	80
5.1.3	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	80
5.1.3.1	INDICACIÓN DE ENDOSCOPIA	80
5.1.3.2	SÍNTOMAS	81

5.1.3.2.1	SINTOMAS TÍPICOS DE ERGE	82
5.1.3.3	HÁBITOS TÓXICOS	83
5.1.3.4	CONSUMO HABITUAL DE FÁRMACOS	85
5.1.4	CARACTERÍSTICAS ENDOSCÓPICAS	86
5.1.4.1	ESOFAGITIS	86
5.1.4.2	MORFOLOGÍA DE LA LÍNEA Z	87
5.1.4.3	LONGITUD ENTRE LA UNIÓN ESOFAGOGÁSTRICA Y ESCAMOCOLUMNAR	88
5.1.4.4	HERNIA HIATAL	88
5.1.4.5	LESIONES GASTRODUODENALES	89
5.1.4.6	TEST DE LA UREASA RÁPIDA PARA TEJIDOS	90
5.1.5	CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS	91
5.1.5.1	ESOFAGITIS	91
5.1.5.2	HISTOLOGIA DEL ANTRO GÁSTRICO	91
5.1.5.3	HISTOLOGÍA DEL CUERPO GÁSTRICO	92
5.1.5.4	HISTOLOGÍA DEL ÁREA ESOFAGOGÁSTRICA	94
5.1.6	CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON MI	95
5.1.6.1	ALTERACIONES RELACIONADAS CON LA INFECCIÓN POR EL <i>H. PYLORI</i>	95
5.1.6.2	ALTERACIONES RELACIONADAS CON EL REFLUJO GASTROESOFÁGICO	96
5.1.6.3	CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS EN LA UNIÓN ESOFAGOGÁSTRICA	97
5.1.6.3.1	TIPO DE MUCOSA	97
5.1.6.3.2	PATRÓN DE CITOQUERATINAS	97
<b>5.2</b>	<b>ANÁLISIS BIVARIANTE</b>	<b>98</b>
5.2.1	VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS	98
5.2.2	VARIABLES CLÍNICAS	99
5.2.2.1	SÍNTOMAS	99
5.2.2.2	HÁBITOS TÓXICOS Y CONSUMO HABITUAL DE FÁRMACOS	101
5.2.3	VARIABLES ENDOSCÓPICAS	103
5.2.3.1	ESOFAGITIS	103
5.2.3.2	MORFOLOGÍA DE LA LÍNEA Z	104
5.2.3.3	DISTANCIA ENTRE LA UNIÓN ESCAMOCOLUMNAR Y LA UNIÓN ESOFAGOGÁSTRICA.	105
5.2.3.4	HERNIA HIATAL	105
5.2.3.5	LESIONES GASTRODUODENALES ULCEROEROSIVAS	106
5.2.3.6	TEST DE LA UREASA PARA TEJIDOS	107
5.2.4	VARIABLES HISTOLÓGICAS	108
<b>5.3</b>	<b>ANÁLISIS MULTIVARIANTE</b>	<b>109</b>
<b>6.</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	<b>111</b>
6.1	METODOLOGÍA	111
6.1.1	TIPO DE ESTUDIO	111
6.1.2	SELECCIÓN DE LA MUESTRA	111
6.1.3	DATOS CLÍNICOS	112
6.1.4	ESTUDIO ENDOSCÓPICO	112
6.1.5	ESTUDIO HISTOLÓGICO	113
6.1.6	ESTUDIO FUNCIONAL	113

6.1.7	ESTUDIO ESTADÍSTICO	113
6.2	<i>PREVALENCIA DE LA MI EN LA UNIÓN ESOFAGOGÁSTRICA</i>	114
6.3	<i>FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS</i>	118
6.3.1	EDAD	118
6.3.2	SEXO	119
6.3.3	HÁBITOS TÓXICOS	119
6.4	<i>REFLUJO GASTROESOFÁGICO</i>	120
6.5	<i>HISTOLOGÍA DEL TERCIO INFERIOR DEL ESÓFAGO</i>	125
6.6	<i>HELICOBACTER PYLORI Y METAPLASIA INTESTINAL</i>	127
<b>7.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	130
<b>8.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	131

# **I.- INTRODUCCIÓN**

## **1.1.- ESÓFAGO DE BARRETT**

### **1.1.1.- HISTORIA**

A finales del siglo pasado aparecen, por primera vez, algunas comunicaciones sobre la presencia de ulceraciones crónicas en el esófago distal. Tileston (1906) publicó un trabajo en el que aclaró que estas úlceras se encontraban sobre mucosa columnar, las cuales eran una anomalía situada dentro del esófago. Se pensó que tanto el tipo de mucosa como las ulceraciones eran causadas por el reflujo gastroesofágico. Posteriormente, Lyall (1937) publicó ochos casos clínicos que apoyaban esta teoría.

Norman R. Barrett (1950), cirujano cardiotorácico inglés, publica un trabajo documentado en el que confirma la presencia de estas úlceras sobre mucosa columnar, pero define este segmento como el propio estómago que está situado intratorácicamente, debido a la existencia de un esófago corto congénito. Allison y Johstone (1953) descartan esta idea y puntualizan que aquella estructura tapizada por epitelio columnar era anatómica y funcionalmente el esófago. Lortat-Jacob (1957), en un intento de clarificar la situación, publica un artículo en el que en uno de los apartados detalló:

*llamo endobraquiesófago, a un braquiesófago que tiene como única característica de brevedad su aspecto endocavitario, es decir, mucoso. Tal esófago no es identificable por su morfología externa y, en efecto, cuando se abre el abdomen, la anatomía topográfica está respetada, el estómago es totalmente subdiafragmático y el esófago intraabdominal se encuentra en su sitio. Por el contrario, si se abre el esófago, se constata que existe una cierta extensión donde la mucosa tiene todas las características de una mucosa gástrica continua. El examen microscópico confirma esta particularidad, mostrando que las capas musculares periféricas son las propias del esófago, repartidas en dos capas, pero recubiertas de mucosa cilíndrica.*

En ese mismo año, Barrett (1957) publica otro trabajo basado en nuevas observaciones en el que rectifica y reconoce que es el bajo esófago la zona donde el epitelio escamoso normal ha sido sustituido por epitelio gástrico. Consecuentemente, se denomina esófago de Barrett a la condición en la cual una longitud variable del epitelio escamoso del esófago distal es reemplazado por epitelio columnar (Cohen y cols 1963; Heitmann y cols 1967).

### **1.1.2.- ORIGEN: ¿CONGÉNITO O ADQUIRIDO?**

#### **1.1.2.1.-HIPÓTESIS DEL ORIGEN CONGÉNITO**

Durante años han existido controversias sobre si el origen del esófago de Barrett era congénito o adquirido. Hoy en día, apenas existen dudas de que se trata de una condición adquirida como resultado de la agresión persistente sobre la mucosa esofágica, de factores nocivos, principalmente del ácido gástrico y/o bilis (Vaezi y Ritchter 1996; Pfaffenbach y cols. 2000).

Los defensores de la teoría del origen congénito se apoyan en el hecho de que, durante el desarrollo embrionario, el esófago se halla tapizado por epitelio columnar que a partir del quinto mes del desarrollo va siendo gradualmente reemplazado por epitelio escamoso, proceso que se completa antes del nacimiento (Mossberg 1966). Una alteración en este proceso de desarrollo podría ser causa del esófago de Barrett.

El origen congénito también es apoyado por el hecho de que, en la mayoría de los modelos de esofagitis inducida experimentalmente, el esófago se cura con regeneración del epitelio escamoso y no columnar, lo que puede explicar, por otra parte, porque el esófago de Barrett se desarrolla únicamente en una minoría de los pacientes con reflujo crónico. Por último, la presencia de células enterocromafines derivadas de la cresta neural y la distribución de la afección en dos picos de edad, uno hasta los 15 años y otro a partir de los 50, sugieren una teoría congénita en su patogenia, o al menos en pacientes jóvenes (Wienbeck y Barrett 1989).

Hay razones en contra de esta teoría del origen congénito. En los estudios de autopsias de niños nacidos muertos, existen ocasionales nidos de epitelio

columnar en el esófago que, generalmente, se encuentran en la parte proximal pero no en la distal.

Por otra parte, el hecho de que el epitelio del esófago embrionario no contenga células caliciformes de tipo intestinal, como el epitelio de Barrett, ni mucosustancias sulfatadas iguales a las que existen en la metaplasia gástrica, apoyan un origen adquirido y no congénito de este epitelio (Sheahan y West 1981; Spechler y cols. 1984).

#### **1.1.2.2 -.HIPÓTESIS DEL ORIGEN ADQUIRIDO**

Allison y Johnstone (1953) ya manifestaron que la presencia de epitelio columnar en el esófago distal se asociaba normalmente a la hernia de hiato y a la presencia de esofagitis. El Dr Barrett (1957), en un principio defensor de la teoría del origen congénito, aceptó que si el cardias de una persona normal se volvía incompetente y, como resultado, el esófago distal estuviera sometido a la acción del ácido gástrico durante tiempo prolongado, el epitelio escamoso del esófago podría ser erosionado completamente y ser reemplazado en su totalidad por células columnares. Moersch y cols (1959) revisaron la piezas quirúrgicas de 43 pacientes sometidos a una resección esofágica por esofagitis. Observaron que, ocasionalmente, se veían células parecidas a las células columnares jóvenes, y que deberían ser consideradas como una respuesta metaplásica secundaria a la inflamación. Esta fue la primera evidencia de que el epitelio columnar de Barrett era adquirido y causado por la exposición repetida del esófago distal al reflujo gastroesofágico.

Posteriormente, surgieron ejemplos experimentales y clínicos a favor de esta teoría del origen adquirido. Entre los primeros, destaca el trabajo de Bremner realizado en 35 perros repartidos en tres grupos: primero, aquellos a los que únicamente se les extirpó la mucosa de la porción baja del esófago; segundo, en los que, además de la extirpación, se les creó un hernia hiatal y se les administró histamina para estimular la secreción gástrica; y tercero, los que sufrieron la extirpación de la mucosa y se les creó una hernia hiatal sin administrarles histamina. En el primer grupo, generalmente, se produjo la reepitelización por epitelio escamoso normal; en el segundo la reepitelización fue, casi siempre, por



epitelio de Barrett; y en el último, la mitad de los casos se regeneraron con epitelio escamoso normal y la otra mitad con epitelio columnar (Bremner y cols 1970).

Otros trabajos clínicos que sugieren la teoría del origen adquirido son los de Goldman y Beckman (1960); Mossberg (1966); Borrie y Goldwater (1976); los cuales, tras años de seguimiento a pacientes con esofagitis por reflujo, comprueban que con el tiempo el epitelio de Barrett aparece y asciende por el esófago.

Por último, Hamilton y Yardley (1977) presentan los hallazgos anatomopatológicos y clínicos de 17 pacientes que habían sufrido esofagogastrectomía parcial y posterior reconstrucción mediante anastomosis esofagogástrica, en los cuales la vertiente esofágica estaba, al principio, tapizada por mucosa escamosa. En tres de ellos, en los que se detectó reflujo gastroesofágico importante, se comprobó el desarrollo de epitelio de Barrett entre 76 y 119 meses después de la intervención. Así pues, todos estos estudios apoyan la hipótesis del origen adquirido del esófago de Barrett, hipótesis aceptada, en la actualidad, por la mayor parte de los autores.

### **1.1.3.- EVOLUCIÓN DE LA DEFINICIÓN DEL ESÓFAGO DE BARRET**

#### **1.1.3.1.- LA REGLA DE LOS TRES CENTÍMETROS**

Durante 30 años, desde los 50 a los 80, el esófago de Barrett hacía referencia a la porción distal del esófago tapizado por mucosa columnar, independientemente de su longitud. Con el desarrollo de la endoscopia se planteó un problema: los endoscopistas encontraban dificultad a la hora de determinar dónde acababa el esófago y dónde empezaba el estómago en aquellos pacientes con hernias de hiato de gran tamaño y esofagitis (Spechler y Goyal 1986), de manera que se podía estar tomando biopsias erróneamente del estómago proximal y estableciéndose falsamente el diagnóstico de Barrett.

Por otro lado, Hayward (1961) publicó un tratado de escaso rigor científico en el que, basándose en observaciones personales de la histología del tercio inferior del esófago, exponía que era normal que los dos últimos centímetros del esófago distal estuvieran cubiertos de mucosa columnar secretora de moco y con capacidad de resistir el ácido gástrico al igual que el epitelio fúndico y prepilórico

ya que, si no existiera esta zona con capacidad tamponadora y el epitelio gástrico secretor de ácido y el escamocolumnar estuvieran unidos, éste último estaría constantemente sometido a la acción erosiva del ácido.

Estos nuevos planteamientos convierten en imprecisa e incompleta la anterior definición de Barrett.

A principios de los 80, los investigadores buscan solventar esta cuestión estableciéndose la regla de los **tres centímetros**, de manera que la longitud mínima de epitelio columnar requerida para el diagnóstico de esófago de Barrett, es de tres centímetros por encima de la unión esófagogástrica. Aunque algunos autores usen longitudes entre dos y cinco centímetros, la longitud mínima aceptada por la mayoría es de **tres centímetros** (*definición tradicional de Esófago de Barrett Largo*), (DeMeester y DeMeester 2000).

Posteriormente, con el desarrollo de la endoscopia y la aparición de los fármacos supresores del ácido, se observó que el epitelio columnar podía encontrarse en el tercio inferior del esófago como un manguito ascendente simétrico y homogéneo, o bien como lengüetas que se extendían por encima de la unión escamocolumnar. Por lo tanto, se suelen describir dos patrones de esófago de Barrett en función del aspecto de la unión escamocolumar (Tytgat 1989):

a) **El tipo I o circunferencial:**

Más frecuente en personas jóvenes.

La unión escamocolumnar regular, sin extensión en forma de lengüetas.

Lo más característico es que, por debajo de esta unión, el esófago se encuentra totalmente tapizado por epitelio columnar. Figura 1.

b) **El tipo II “con islotes o lengüetas”:**

Más frecuente en adultos.

Además de un límite irregular de la unión escamosocolumnar con llamaradas o dedos, se observa la persistencia de islotes de epitelio escamoso entre áreas más o menos extensas de epitelio cilíndrico. Figura 2

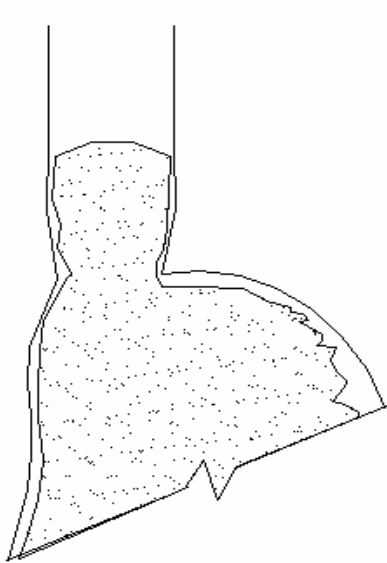


Fig.1 Esófago de Barrett  
Circunferencial

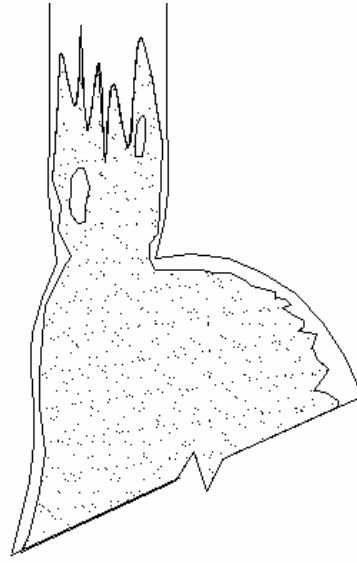


Fig. 2 Esófago de Barrett  
Tipo Islotes

### **1.1.3.2.- DEFINICIÓN HISTOLÓGICA**

Bosher y Taylor (1951) comunicaron el caso de una mujer con un segmento largo de epitelio columnar esofágico, cuyo estudio histológico reveló la presencia de células caliciformes de tipo intestinal (goblet cells). Un año después, Morson y Belcher (1952), encontraron este tipo de células en un paciente con un adenocarcinoma esofágico cuya mucosa mostraba cambios atróficos con gran parecido a la mucosa intestinal, pues contenía un número importante de células caliciformes. En ese momento, surgía una nueva afirmación: esa mucosa que en apariencia parecía gástrica, no era una mucosa gástrica normal.

Los múltiples estudios realizados posteriormente, con el fin de caracterizar histológicamente la mucosa columnar esofágica, pusieron de manifiesto la gran heterogeneidad celular del esófago de Barrett. Los estudios realizados por Paull y colaboradores (1976) comienzan a clarificar esta situación. Este autor obtuvo, de once pacientes con esófago de Barrett, biopsias de los distintos segmentos de

epitelio columnar guiadas por manometría. Encontró en cada paciente un tipo o la combinación de tres tipos de epitelio columnar:

- **Tipo fúndico**, epitelio gástrico con células oxínticas y principales.
- **Tipo cardial o de transición**, epitelio gástrico en el que han desaparecido las células oxínticas y principales.
- **Tipo intestinal**, epitelio intestinal especializado, similar al del intestino delgado, con células caliciforme y mucosustancias sulfatadas.

En aquellos casos en los que coexistían los tres epitelios, se distribuían de una forma constante y homogénea. El tipo intestinal se situaba en la zona más proximal, junto al epitelio escamoso, seguido por los tipos transicional y fúndico, éstos con una distribución desigual. Figura 3.

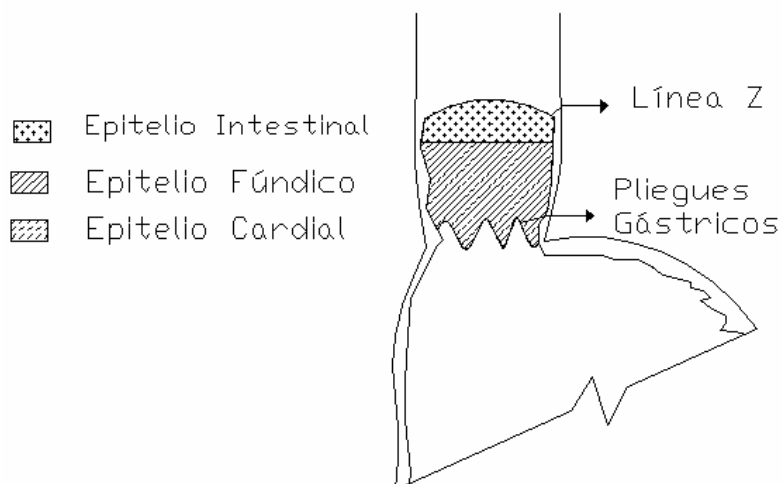


Fig.3 Tipos de epitelios metaplásicos localizados en esófago según Paull

Paralelamente al interés por aclarar todo lo concerniente a esta mucosa aberrante, comienzan a aparecer numerosas publicaciones de casos de adenocarcinomas esofágicos originados sobre ella, quedando demostrada la asociación entre el esófago de Barrett y el adenocarcinoma del tercio inferior del esófago (Dees J y cols 1978; Haggit y cols. 1978; Berenson y cols 1978).

Paull (1976) había descrito los tres tipos de epitelio que conformaban el esófago de Barrett, pero se desconocía si todos tenían igual comportamiento y el mismo riesgo de degeneración neoplásica. Los datos eran confusos. En los tres tipos de epitelio se habían encontrado alteraciones de la arquitectura celular (Haggitt y Dean 1985) y, como consecuencia, todos los pacientes diagnosticados de esófago de Barrett endoscópico entraron en programas de seguimiento. En los años 80, Skinner y colaboradores (1983) publican un trabajo en el que compara un grupo de 20 enfermos intervenidos de adenocarcinoma esofágico desarrollado sobre esófago de Barrett, con 23 pacientes diagnosticados de esófago de Barrett endoscópico mayor de tres centímetros. Encuentra epitelio especializado intestinal con células caliciformes, (goblets cells) y displasia en todos los casos de adenocarcinoma.

De esta manera, la metaplasia intestinal comienza a considerarse como el tipo de epitelio más agresivo, y la displasia como el indicador más potente de degeneración neoplásica. Una década después, el epitelio especializado intestinal es reconocido como el único tipo de epitelio sobre el que se origina el adenocarcinoma de esófago.

A partir de entonces, y tras cuatro décadas, el diagnóstico de esófago de Barrett se centra en el estudio anatomopatológico, convirtiéndose la endoscopia en un instrumento para la toma de biopsias. En la actualidad, esófago de Barrett es sinónimo de metaplasia intestinal. En función de la longitud se diferencia en corto, menor de tres centímetros (cm), y largo, mayor de tres centímetros.

#### **1.1.4.- ETIOLOGIA**

##### **1.1.4.1.- REFLUJO GASTROESOFÁGICO**

Winklestein (1953) describe por primera vez el reflujo gastroesofágico, sugiriendo que las lesiones esofágicas que aparecían en determinados paciente eran debidas al ácido. En esos años, las consecuencias orgánicas del reflujo gastroesofágico son también conocidas, siendo Allison (1946) el que propone el término de esofagitis por reflujo.

El *reflujo gastroesofágico (RGE)* se define como el paso del contenido gástrico al esófago sin mediar ninguna situación que lo provoque náuseas,

vómitos o eructos. Se admite como un fenómeno fisiológico la existencia en todos los individuos de un cierto grado de reflujo gastroesofágico, especialmente después de las comidas. El problema está, por tanto, en marcar el límite de lo patológico. Los niveles de normalidad se han establecido basándose en el registro del pH esofágico durante 24 horas, acordando que cuando este desciende a un valor de cuatro o menos, existe reflujo gastroesofágico ácido. Por tanto, el análisis simultáneo de dos variables, una cualitativa que determina la existencia de reflujo gastroesofágico (caída del pH esofágico  $< 4$ ) y otra que evalúa su magnitud, determina la frontera entre lo fisiológico y lo patológico (Ponce y Calvo 2003).

El término *enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)* queda definida, según el consenso de Montreal, como una enfermedad que se desarrolla cuando el contenido del estómago refluye al esófago y causa síntomas molestos y/o complicaciones (Vakil y cols 2006).

La situación del esófago en el tórax y del estómago en el abdomen, sometidos al juego de presiones existentes en ambas cavidades (negativa respecto a la atmósfera en el tórax y positiva en el abdomen), haría del reflujo gastroesofágico un fenómeno natural si no existieran unos mecanismos fisiológicos que se oponen a él. Tabla 1.

- |   |
|---|
| <p>a) Esfínter esofágico inferior</p> <p>b) Integridad anatómica de la zona:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Esfínter diafragmático</li> <li>-Esófago abdominal</li> <li>-Ligamento frenoesofágico</li> <li>-Ángulo de His</li> </ul> |
|---|

Tabla 1. Mecanismos fisiológicos antirreflujo

Estos mecanismos están situados en la unión esofagogástrica, constituyendo una barrera que independiza anatómica y funcionalmente al esófago del estómago. La minusvalía de esta barrera, que puede producirse por la disminución de uno o más de sus elementos, permite el reflujo gastroesofágico (RGE) (Ponce y Calvo 2003).

Los tres mecanismos dominantes en la incompetencia de la unión esofagogástrica son:

- las **relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior** (EEI) sin anormalidades anatómicas
- la **hipotensión del EEI** sin anormalidades anatómicas
- la **distorsión anatómica** de la unión esofagogástrica (hernia).

**a) Esfínter esofágico inferior**

El esfínter esofágico inferior (EEI) es un elemento primordial, si no el más importante, de la barrera antirreflujo. Todas las dificultades con que hubo que enfrentarse para caracterizarlo, desde el punto de vista anatómico, se vieron compensadas, desde los primeros estudios, por la evidencia obtenida de los registros manométricos sobre la existencia de un segmento de tres a cuatro centímetros en la unión esofagogástrica que cumplía los requisitos exigidos para ser reconocido como un esfínter, esto es, un mecanismo fisiológico activo de apertura y cierre. Por tanto, en términos fisiológicos, el EEI es un segmento de tres a cuatro cm de músculo liso en la unión esofagogástrica, contraído de forma tónica. El tono del EEI en reposo varía entre los individuos normales, desde 10 mmHg hasta 30 mmHg relativos a la presión intragástrica (Didio y Anderson 1968).

Esta zona de alta presión, constituye una barrera presiva que se opone a la RGE. La deglución induce la contracción del cuerpo esofágico (peristalsis) y, de forma coordinada, el descenso de la presión del EEI que tiende a igualarse a la intragástrica (relajación), lo que permite el paso al esófago del material deglutido. El EEI tiene, además, una capacidad funcional para adaptarse a los cambios fisiológicos. Cuando estos fallan, favorecen la aparición de RGE. La hipotonía y las relajaciones transitorias del EEI, son los dos mecanismos patológicos que mayor importancia tienen en la aparición de RGE (Ponce y Calvo 2003).

■ **Hipotonía esfinteriana (Tono <8mmHg)**

Cuando el tono del EEI es bajo, sobre todo inferior a 5 mmHg, o su longitud inferior a 2 cm, es muy probable la existencia de RGE. La hipotonía

puede ser permanente, que causa RGE libre, reiterativo y prácticamente continuo, o relativo, causando un reflujo intermitente (Ponce y Calvo 2003).

■ **Relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior**

Mc Nally y colaboradores (1964) observaron la existencia de relajaciones del EEI que no se asociaban al fenómeno de deglución. Las relajaciones transitorias constituyen caídas imprevistas de la presión del EEI, por lo que se refiere a la presión intragástrica, no provocadas por el acto de la deglución; no se acompañan de peristaltismo, se acompañan de inhibición diafragmática, y persisten durante periodos prolongados (> 10 segundos). Desempeñan un papel primordial en la presentación del RGE, y es también la causa del reflujo fisiológico que se observa en sujetos normales (Mittal y cols. 1995). Se asocia a reflujo transitorio e intermitente de predominio nocturno.

**b) Integridad anatómica**

Hay una serie de elementos netamente anatómicos en la unión esofagogástrica, de cuya integridad depende el mantenimiento de una posición normal de dicha unión, a la vez que crean una barrera mecánica que se opone al reflujo gastroesofágico. Las investigaciones fisiológicas, entre 1982 y 1985, avanzaron sobre la “hipótesis de los dos esfínteres” para mantener la competencia de la unión esofagogástrica, y sugirieron que ambos, el músculo liso intrínseco del EEI y el diafragma crural extrínseco, cumplen las funciones de esfínter (De Troyer 1982; Altschuler y cols. 1985).

La hernia hiatal es el paradigma de desestructuración anatómica y malposición de la unión esofagogástrica. La existencia de reflujo es frecuente pero no constante en los pacientes con hernia hiatal, lo que realza la importancia del EEI, pues manteniendo su competencia antirreflujo puede compensar la pérdida de la integridad anatómica.



**c) Factores defensivos esofágicos**

Una vez producido el RGE, entran en juego una serie de factores de defensa del esófago con capacidad antirreflujo. La barrera defensiva está integrada por factores esofágicos (intrínsecos) y extraesofágicos (extrínsecos).

Uno de los factores defensivos intrínsecos que se ha propuesto es la capacidad de respuesta motora del cuerpo esofágico. La peristalsis promueve el aclaramiento del RGE. El aclaramiento esofágico es la capacidad del esófago para eliminar el material refluido. Consta de dos fases, una primera por la cual se expulsa prácticamente todo el contenido del esófago (aclaramiento de volumen), y una segunda en la cual se neutraliza el ácido presente en el pequeño remanente de la fase anterior (aclaramiento del ácido residual). El aclaramiento de volumen depende sobre todo del peristaltismo esofágico y el aclaramiento del ácido residual de la saliva. La importancia del aclaramiento de volumen como mecanismo defensivo es controvertida. Se ha sugerido que la dismotilidad esofágica, característica en la enfermedad por RGE, es un factor primario y no secundario a la esofagitis, al observar una falta de correlación entre la duración de los síntomas y los parámetros de la dismotilidad (Johansson y Tibbling 1988; Shiino y cols. 2000). Pero por otro lado, se ha observado que la prevalencia de disfunción peristáltica aumenta a medida que lo hace la gravedad de la esofagitis, oscilando entre un 20% para los pacientes con esofagitis leve y un 50% para los que padecen esofagitis grave, lo que sugiere origen secundario (Kahrilas y cols. 1986). El aclaramiento del ácido residual depende de la *salivación* por su contenido en bicarbonato. No obstante, la importancia de su efecto no se conoce bien, pues no se han encontrado diferencias en el volumen de secreción salival entre pacientes con enfermedad por RGE y controles y sí diferencias cualitativas que sugieren una acción protectora (Sonnenberg y cols. 1982). La secreción salival del factor de crecimiento epidérmico es normal en los pacientes con enfermedad por RGE, tanto con esofagitis como sin ella, mientras que está disminuida en los pacientes con esófago de Barrett, lo que hace pensar que en éstos se vería facilitada la alteración replicativa epitelial que conduce a la metaplasia (Marcinkiewicz y cols 2000).

El factor que no ofrece dudas en cuanto a su trascendencia, es la *resistencia de la mucosa esofágica*. Desde el punto de vista conceptual, la resistencia tisular puede subdividirse en preepitelial, epitelial y posepitelial (Orlando 1994). Los mecanismos de defensa preepitelial, constituidos por la capa de moco y los iones de bicarbonato superficiales, están poco desarrollados y tienen un poder defensivo mucho menor que en la mucosa gástrica (Sarosiek y McCallum 2000). Así, la carga defensiva se dirige hacia la integridad del epitelio por sí sola. El epitelio escamoso no queratinizado esofágico posee una capa de 25 a 30 células de espesor distribuidas en tres subcapas: una basal proliferativa (*estrato basal*), otra intermedia de células escamosas metabólicamente activas (*estrato epidérmico espinoso*) y una superficial, de 5 a 10 células de espesor, de células escamosas (*estrato epidérmico córneo*). El epitelio se comporta como una barrera estructural que retarda la difusión ácida, y presenta una especialización metabólica por la que los iones de hidrógeno se neutralizan dentro del espacio intercelular y en el citoplasma. El epitelio esofágico es un epitelio cerrado, compuesto de membranas celulares, uniones firmes y una matriz glucoproteica intercelular que retrasa la difusión del ácido y pepsina a través de la membrana celular apical y el espacio intercelular (Orlando 1997). Las proteínas, los fosfatos y los iones bicarbonato dentro de esta matriz intercelular, pueden amortiguar los iones hidrógeno que penetran la superficie. Cuando se excede la capacidad amortiguadora del citosol, los transportadores de membrana basolaterales actúan para expulsar el ión hidrógeno desde las células epiteliales y preservar el pH intracelular (Tobey y cols. 1992; Tobey y cols 1993). Las defensas postepiteliales, sobre todo el aumento de la perfusión vascular, interactúan con los mecanismos de defensa epitelial por medio de la provisión de nutrientes y bicarbonato, y la remoción del ión hidrógeno (Hollwart y cols 1986).

***d) Composición del reflujo gastroesofágico***

Aunque es probable que el mediador eventual del daño sobre la célula epitelial sea el ión hidrógeno, el material de RGE es una mezcla heterogénea: la pepsina, los ácidos biliares, la tripsina, la lisolecitina y la hiperosmolaridad de los alimentos, pueden facilitar el daño sobre la mucosa esofágica. El ácido luminal

ataca al epitelio esofágico, daña las uniones intercelulares y permite la penetración del ión hidrógeno, lo que finalmente conduce a la acidificación del espacio intercelular. Cuando se sobrepasa la capacidad amortiguadora del espacio intercelular, se produce la acidificación del citosol celular vía membrana basolateral. La acidificación del citosol es el acontecimiento crucial que lleva al edema celular y a la muerte (Kahrilas y Pandolfino 2004).

Por otro lado, la pepsina, componente normal del jugo gástrico, parece desempeñar un papel muy significativo en el daño esofágico. La pepsina, una enzima proteolítica, tiene actividad óptima a un pH de 1,3 a 6,9 (Hirschowitz 1999). La adición de pepsina al HCL, a pH 1,3 a 3,5, aumenta el daño esofágico en modelos animales. El mecanismo mediante el cual la pepsina facilita el daño esofágico puede ser la alteración de las uniones estrechas entre las células epiteliales, lo que permite acceder al ácido al espacio intercelular o digerir el colágeno en la membrana basal (Kahrilas y Pandolfino 2004).

**e) Esófago de Barret y RGE ácido**

Son múltiples los estudios realizados mediante manometría y pHmetría que demuestran que los pacientes con esófago de Barrett, presentan un exceso de reflujo ácido en el tercio inferior del esófago secundario, en el 90% de los casos, a alteraciones estructurales del EEI, menor longitud, disminución de la presión o ambos (Clark y cols. 1997). Asimismo, se ha constatado una mayor frecuencia de trastornos motores del cuerpo esofágico que en los controles sanos (Stein y cols. 1993; Singh y cols. 1994). Como consecuencia de un aclaramiento ineficaz y un aumento del tiempo de contacto entre el ácido y la mucosa esofágica, se produce el daño sobre ésta.

**1.1.4.2.- REFLUJO DUODENAL**

El hecho de que el esófago de Barrett, se pueda desarrollar tras una gastrectomía total, sugiere que el ácido no es la única causa implicada en la etiología de esta entidad (Meyer y cols. 1979). Desde 1993, mediante fotometría, se puede monitorizar durante 24 horas el reflujo biliar, determinando la cantidad

de bilis a la que está expuesta el esófago. Esta técnica ha permitido realizar estudios que señalan al reflujo duodenal como un factor relevante en la patogénesis de la metaplasia intestinal esofágica.

El análisis de la composición del reflujo de 281 pacientes con RGE, demostró que cuando existía reflujo gastroduodenal y ácido, había mayor daño en la mucosa que cuando solo había reflujo ácido (Oberg y cols. 1998).

Hay evidencias de que las sales biliares son el componente nocivo del jugo duodenal y su efecto es pH dependiente. Para que las sales biliares entren en la célula deben ser solubles y estar en su forma no ionizada. A pH 7, el 90 % de las sales biliares están completamente ionizadas y a pH 2 precipitan. En condiciones fisiológicas, en el estómago a pH 2, precipitan y no producen lesión. A pH entre 3-5, la mayor parte de las sales biliares son neutras y solubles, pudiendo entrar en la célula. Una vez en el citoplasma, el pH alcalino del mismo hace que vuelvan a ionizarse, quedando atrapadas dentro de la célula y produciendo un efecto tóxico sobre la mitocondria. Este mecanismo de atrapamiento iónico es similar al que ocurre con los antiinflamatorios no esteroideos y por medio del cual se daña la mucosa gástrica (DeMeester y DeMeester 2000).

Para que las sales biliares estén completamente ionizadas y sean inocuas en pacientes con RGE que toman inhibidores de la bomba de protones, (IBP) el pH gástrico debe de ser de 7 durante 24 horas. Kuo y Castell (1996) han demostrado que en voluntarios que toman 80 mgr de omeprazol al día, más del 30% del registro de la pHmetría muestra valores de pH por debajo de 4. Esto demuestra que el control estricto del pH gástrico es casi imposible, a no ser que se utilicen dosis muy elevadas de IBP, de manera que se puede estar favoreciendo las condiciones patógenas de las sales biliares.

#### **1.1.4.3.- RELACIÓN ENTRE EL HELICOBACTER PYLORI Y REFLUJO GASTROESOFÁGICO ÁCIDO**

El descubrimiento de la infección de la mucosa gástrica por *Helicobacter pylori*, supuso un cambio radical en el conocimiento de la etiopatogenia y la fisiología de la enfermedad péptica ulcerosa gastroduodenal, la gastritis crónica y

de las enfermedades neoplásicas, como el linfoma MALT y el adenocarcinoma gástrico.

El poder patógeno de este microorganismo, clásicamente, se había circunscrito a sus nichos habituales: el epitelio de la mucosa gástrica y las áreas de metaplasia gástrica, básicamente el bulbo duodenal. Su posible implicación con el RGE surge como consecuencia de la publicación de una mayor incidencia de esofagitis por reflujo tras la erradicación de *H. Pylori* (Labenz y cols. 1997). Desde entonces, la controversia sobre si *H. pylori* predispone o, de alguna forma, interfiere con el RGE ha ido en aumento a medida que iban apareciendo estudios reiteradamente contradictorios.

Los datos epidemiológicos sugiere un posible efecto protector de la infección gástrica por *H. pylori* frente al desarrollo de RGE. Un argumento, a favor, es que la incidencia y la prevalencia de las enfermedades asociadas a esta infección, como la úlcera péptica y el adenocarcinoma gástrico distal, están disminuyendo en los países occidentales de forma paralela a la reducción de la prevalencia de dicha infección, a la vez que aumentan la incidencia y la prevalencia de ERGE, sus complicaciones y neoplasias asociadas (El-Serag y Sonnenberg 1998; Chow y cols. 1998). Entre éstas, el incremento del adenocarcinoma de esófago distal y de cardias es especialmente llamativo (Correa y Chen 1994; Lord y cols. 1998). Por otro lado, tras el análisis de trece estudios caso-control, la prevalencia de la infección por *H. pylori* en pacientes con ERGE (39,4%) es de un 10% menor que los grupos control (50,2%) (O'Connor 1999), aunque en los estudios con una selección más apropiada de los controles esta diferencia es mucho menos evidente (Kiltz 2002).

También apoya un efecto protector algún estudio sobre la gravedad de la ERGE, que demuestra grados más leves de esofagitis en los pacientes infectados por *H. pylori* que en los sujetos negativos para esta infección (Shirota y cols. 1999). Existen, igualmente, datos que indican un efecto protector de la infección por *H. pylori*, particularmente con cepas CagA positivas, sobre el desarrollo de esofagitis, esófago de Barrett y adenocarcinoma sobre esófago de Barrett (Vicari y cols. 1998; Queiroz y cols 2002); sin embargo, los últimos estudios no encuentran asociación entre el desarrollo de esofagitis y la presencia de infección por cepas CagA positivas, aunque sí confirma el efecto protector de estas cepas

sobre el desarrollo de esófago de Barrett (Kiltz y cols 2002). A pesar de ello, aunque parece existir una menor prevalencia de infección por *H. pylori* en los pacientes con esófago de Barrett, los estudios son contradictorios (Loffeld y cols. 1992; Bowrey y cols. 1998). Por otro lado, no parece que este microorganismo influya ni en la longitud ni en la aparición de complicaciones del esófago de Barrett.

El efecto patógeno que ejerce el *H. pylori* sobre el RGE es a través de la secreción gástrica. La infección por *H. pylori*, en función de la masa de células parietales y, por ende, la secreción ácida en el momento de la adquisición de la infección, puede producir una gastritis crónica de predominio antral o una pangastritis.

En el primero de los casos, la secreción ácida gástrica tiende a estar aumentada en respuesta a la hipergastrinemia, como respuesta a la disminución de la síntesis y la liberación de somatostatina por las células D antrales inducida por *H. pylori* (El-Omar y cols 1995). Por el contrario, en los pacientes con pangastritis, y por lo tanto con afectación importante del cuerpo gástrico, el desarrollo de gastritis atrófica se asocia a una disminución de la secreción ácida gástrica, que es proporcional al grado de atrofia (Koike y cols 2001a). Así que, los pacientes con ERGE y *H. Pylori* presentan, de forma característica, una gastritis crónica de predominio antral y por lo tanto la secreción gástrica es normal o está incrementada (Wu y cols 1999). La erradicación de la bacteria, en estos casos, se asociará a largo plazo a la normalización de la secreción ácida y, por tanto, a una posible mejoría de la ERGE. Por el contrario, la mejoría de la gastritis crónica atrófica tras la erradicación del patógeno podría incrementar la secreción gástrica ácida y empeorar la ERGE (Koike y cols 2001b). Figura 4.

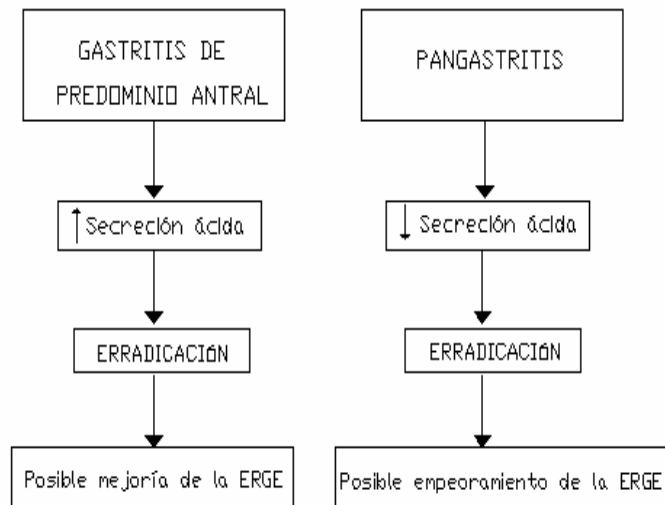


Figura4. Efecto teórico de la erradicación de *H. Pylori* sobre el reflujo gastroesofágico en función del patrón de distribución de la gastritis

## 1.2.- UNIÓN ESOFAGOGÁSTRICA

### 1.2.1.-ADENOCARCINOMA DE ESÓFAGO Y DE LA UNIÓN ESOFAGOGÁSTRICA

Entre 1926 y 1976, el adenocarcinoma de esófago (ACE) era, según las series quirúrgicas publicadas, un tumor poco frecuente que representaba solamente entre el 0,8-3,7 % de todas las neoplasias de esófago (Puestow y cols 1955; Turnbull y Goodner 1968; Webb y Busuttill 1978; Bosh y cols 1979). En los últimos 15 años según los datos de la mayoría de los Registros de Tumores de Estados Unidos y el Oeste de Europa, entre un 60% a un 80% de los tumores esofágicos diagnosticados son adenocarcinomas del tercio distal del esófago o de la unión esofagogastrica. (UEG) (Gelfand y cols 1992; Rice y cols 1998).

Heitmiller and Sharma (1996) analizaron los datos correspondientes a cuatro décadas (1959-1994) del "Johns Hopkins tumor registry", observando que a partir de 1978 se produce un claro aumento en la incidencia del ACE y en 1994, por primera vez desde 1958, el número de pacientes con adenocarcinoma de esófago supera al número de pacientes con carcinoma epidermoide.

Son muchos los estudios poblacionales realizados, tanto en Estados Unidos como en los países occidentales de Europa, que confirman el aumento de la incidencia del ACE y de de la unión esofagogástrica. Datos del SEER (surveillance epidemiology and end result) en Estados Unidos indican que la incidencia de ACE es dos veces superior a finales de la década de los ochenta que en los primeros años de los 70 (Yang y Davis 1988). Según esta base de datos, en hombres blancos la incidencia de ACE aumentó de 0,72 por 100.000 habitantes en 1974-1978 a 3,7 por 100.000 habitantes en 1994-1998, representando un incremento de más el 400% (Brown y Devesa 2002). En mujeres también se ha producido este aumento, aunque de manera más sostenida, del 0,11 por cada 100.000 habitantes en 1974-1978, a 0,47 por cada 100.000 habitantes en 1994-1998, representando un aumento del 300%. De hecho, la tasa de crecimiento de incidencia del ACE en los últimos 25 años es la mayor de todas las neoplasias en Estados Unidos.

Resultados similares se han publicado en Dinamarca, Suiza, Suecia y Reino Unido (Levi y LaVecchia 1991; Moller H 1992; Hansson y cols 1993; Powell y cols. 2002). Datos del Eurocim, confirman un incremento en la incidencia del ACE en ambos sexos, registrados en seis países europeos durante 1973-1995, correspondiendo a Escocia la tasa más elevada, más de 9 casos por cada 100.000 habitantes (Vizcaino y cols. 2002).

El adenocarcinoma de la unión esófagogástrica es más prevalente que el del tercio distal de esófago y, aunque ha aumentado su incidencia, la tasa de crecimiento ha sido menor. Datos del estudio realizado por Zheng y colaboradores (1993) en Connecticut sitúan la tasa de crecimiento del adenocarcinoma de la unión esofagogástrica en mujeres, del 0,1 por 100.000 en 1965-1969 a 0,6 por 100.000 habitantes en 1985-1989. En el Oeste de Midlands en Reino Unido, Powell y McConkey (1990) registraron un aumento de la tasa del adenocarcinoma de la unión esofagogástrica del 0,7 al 2,0 por cada 100.000 habitantes entre 1962 y 1981.

No cabe duda que se está produciendo un cambio en los patrones de comportamiento de las neoplasias esofagogástricas. Mientras disminuye la incidencia del adenocarcinoma gástrico distal y del epidermoide de esófago, aumenta la incidencia del adenocarcinoma del tercio distal esofágico y



paralelamente el de cardias. Sin embargo, hay que tener cierta cautela a la hora de analizar los datos sobre estos últimos, debido a que la similitud entre ambas entidades y la imposibilidad, muchas veces, para determinar en esta zona de transición el origen esofágico o gástrico de la neoplasia, hace que se tienda a clasificar como un solo grupo de tumor (Webb y Busuttil 1978).

Hay muy pocos datos publicados sobre los sistemas de clasificación de los tumores de la UEG. En un primer intento de clasificación, Misumi y colaboradores (1989) propusieron definir como adenocarcinoma de cardias a aquel tumor cuyo centro se localizaba, proximalmente, a 1 cm de la UEG y distalmente a 2 cm de la misma. Esta clasificación se basaba en los hallazgos histológicos obtenidos a raíz del examen de las piezas quirúrgicas de los tumores resecados en esta zona, que revelaban la presencia de glándulas cardiales en este área. El problema de esta definición surge al considerar la unión escamocolumnar (UEC) como la unión esofagogástrica, ya que la localización de la línea Z no es constante dentro del esófago, como en el caso del esófago de Barrett.

Recientemente, Siewert y Stein (1996) dividieron los tumores de la unión esofagogástrica en tres subtipos. En primer lugar, definió como tumores de la UEG aquellos cuyo centro se situaba entre los 5 cm distales a la unión esofagogástrica y los 5 cm proximales a la misma, y los clasificó en tres grupos. **Tipo I, adenocarcinoma del esófago distal**, si el centro de la masa tumoral se situaba 1 cm por encima de la UEG, el cual generalmente se originaba a partir de las áreas de metaplasia intestinal de esófago. **Tipo II, adenocarcinoma cardial**, originado a partir de mucosa cardial o de un segmento corto de metaplasia intestinal, y localizado 1cm por encima y 2 cm por debajo de la UEG. **Tipo III, adenocarcinoma subcardial**, si la masa tumoral se sitúa 2 cm por debajo de UEG Este último subtipo es considerado por la mayoría de los registros de tumores como un cáncer gástrico y no transicional. Figura. 5.

La limitación de esta clasificación, como en la de Misumi, es que se volvió a identificar la unión escamocolumnar con la UEG, de nuevo un punto de referencia no estático.

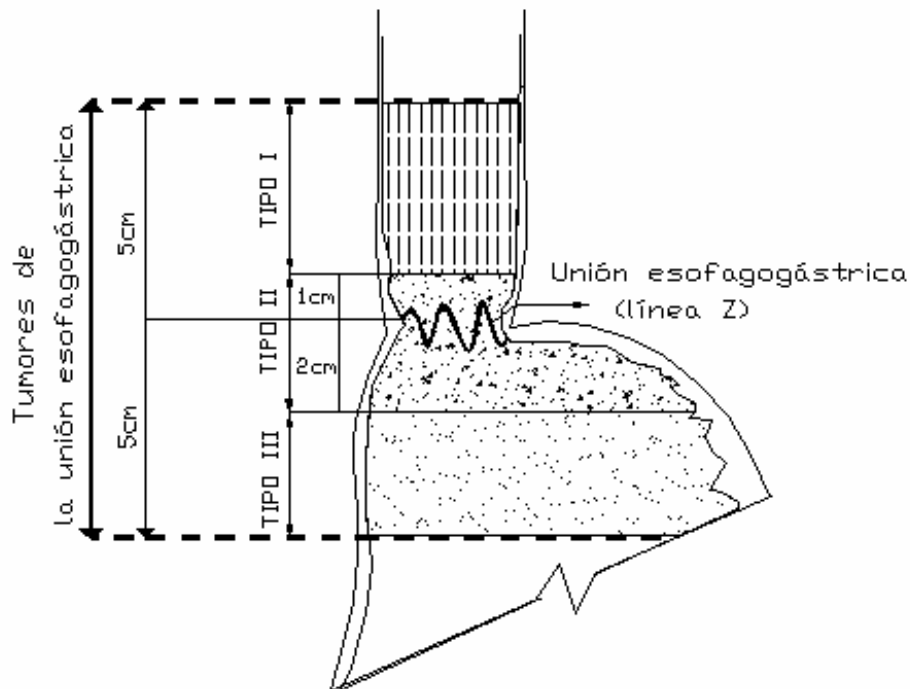


Fig.5 Clasificación de los tumores localizados en la unión esofagogástrica según Sierwert

Hasta los años 80, no se hicieron esfuerzos por separar el adenocarcinoma de cardias del resto de las localizaciones gástricas. El cáncer de cardias fue codificado separadamente del resto de los cánceres gástricos en la octava revisión de la **Internacional Classification of Diseases** (Clasificación Internacional de Enfermedades) como ICD-8. Estados Unidos codificó por separado el cáncer de cardias en 1973, Inglaterra en 1960, Suiza y Suecia 1970, pero la mayoría de los países lo introdujeron a mediados de los 70 (Francia y Escocia en 1975, Italia 1976 y Holanda en 1978), (Ekström y cols. 1999).

Hay estudios que han valorado estos sesgos de clasificación como posible causa del aumento de la incidencia del adenocarcinoma de esta zona anatómica. Se confirma un crecimiento real de la incidencia, pero probablemente en menor medida de lo publicado (Ekström y cols.1999; Pohl y Welch 2005).

### 1.2.2.- RECUERDO ANATÓMICO

El esófago es un tubo muscular hueco de 18 a 26 cm de largo con una capa interna de epitelio escamoso estratificado no queratinizado. Contiene en la submucosa glándulas que varían en número y en distribución a lo largo del esófago. Las glándulas están formadas por células cúbicas, organizadas en ácinos, con tortuosos conductos colectores que secretan lubricante, moco, bicarbonato y factor de crecimiento epidérmico, importantes para la defensa y reparación de las células epiteliales (DeNardi y Riddell 1992).

El estómago se divide en cuatro regiones, que pueden definirse de acuerdo con características anatómicas o histológicas. El *cardias* es el área pequeña y mal delimitada del estómago, justo adyacente a su unión con el esófago y ubicada un poco a la izquierda de la línea media. Corresponde a la porción más fija del estómago. Recibe este nombre por estar cerca del Kardias, que en griego significa corazón.

El *fundus* se proyecta hacia arriba, por encima del cardias y la unión esofagogástrica. Este área del estómago en forma de cúpula es su porción más superior y está en contacto con el hemidiafragma izquierdo.

El *corpo* es la porción más grande del estómago y se ubica justo por debajo y a continuación de *fundus*.

La *incisura angularis*, una indentación fija y aguda a dos tercios de la distancia sobre la curvatura menor, señala la porción más caudal de cuerpo gástrico.

El *antro gástrico* se extiende desde su borde indefinido en el cuerpo hasta la unión del píloro con el duodeno.

El *píloro* (canal pilórico) es una estructura tubular que une el duodeno con el estómago y contiene el músculo circular palpable, el esfínter pilórico.

La superficie mucosa gástrica está compuesta, sobre todo, por una sola capa de células epiteliales cilíndricas, de entre 20 y 40  $\mu\text{m}$  de altura. Estas células mucosas superficiales son similares en todo el estómago. La cubierta epitelial superficial está invaginada por surcos gástricos o criptas, que corresponden a la salida de las glándulas gástricas hacia la luz, con una relación de una cripta cada cuatro o cinco glándulas gástricas. Las glándulas gástricas de diferentes regiones

anatómicas del estómago están cubiertas por distintos tipos de células epiteliales especializadas, que permiten la diferenciación de estas regiones de acuerdo con el tipo de glándula gástrica. La primera región, **el cardias**, es una zona de transición pequeña (entre 1,5 y 3cm) desde el epitelio plano esofágico al epitelio cilíndrico gástrico. Las glándulas en esta zona poseen una configuración ramificada y tortuosa y están llenas de *células mucosas, endocrinas e indiferenciadas*. Se produce una transición gradual desde las glándulas del cardias hacia la segunda región, el segmento secretor el ácido del estómago, que abarca **el fundus y el cuerpo gástrico**, y contienen *glándulas oxínticas* (también llamadas parietales o fúndicas). Las glándulas oxínticas están compuestas por *células parietales, principales* (también denominadas pépticas), *endocrinas, mucosas del cuello e indiferenciadas*. La región final, que corresponde al **antro y al píloro**, contiene las *glándulas pilóricas*, compuestas por *células endocrinas, mucosas y células G productoras de gastrina*.

Las glándulas gástricas más abundantes y diferenciadas son las glándulas oxínticas, responsables de la secreción ácida, el factor intrínseco y la mayor parte de las encimas gástricas (Redel 2004).

### **1.2.3.- LOCALIZACIÓN DE LA UNIÓN ESOFAGOGÁSTRICA**

El mayor problema para identificar la unión esofagogástrica es la ausencia de puntos anatómicos de referencia universalmente aceptados y claramente definidos que delimiten el esófago del estómago.

La zona de transición dónde el epitelio plano estratificado del esófago pasa a epitelio cilíndrico gástrico se denomina unión mucosa escamocolumnar o "línea Z". Recibe este nombre por el aspecto irregular y serrado que adquiere al confluir la mucosa gris perla esofágica con la rosada del estómago (DeNardi y Riddell 1992).

La unión escamocolumnar no suele coincidir con la unión esofagogástrica, área anatómica donde el esófago acaba como unidad estructural y funcional y comienza el estómago.

La localización de la UEG ha sido objeto de debate. La mayor parte de los autores admiten que la UEG se ubica en el borde proximal de los pliegues

gástricos identificados mediante endoscopia. Situar exactamente este punto puede ser difícil ya que el esófago distal es una estructura dinámica, cuya morfología varía en función del grado de insuflación que soporta y que se modifica con los movimientos respiratorios y el peristaltismo. Así que, hay momentos en los que los pliegues gástricos prolapsan en el esófago (Marsman y cols 2005).

En individuos “normales”, la UEG endoscópica, coincide con la transición histológica o UEC. Sin embargo, en la mayor parte de la población adulta, particularmente en aquella con reflujo gastroesofágico, se produce un desplazamiento proximal de la línea Z situándose por encima de la UEG (Sharman y cols. 2000; Spechler 2004).

Hasta hace poco, se consideraba normal la presencia de un segmento de mucosa gástrica en los 2 cm últimos del esófago (comprendido entre la UEC y la UEG), al que se le atribuía la capacidad de tamponar el ácido gástrico. Las características histológicas de esta zona, presencia de glándulas mucosas y glándulas oxíntico-mucosas o mixtas, hizo que se identificara como el cardias, cuando en realidad, corresponde a un epitelio cilíndrico metaplásico anormal en el esófago distal (Hayward 1961).

Los tipos de epitelio localizados entre el esófago y el estómago proximal es limitado. Como ya se ha indicado, Paull y colaboradores (1976), los definieron por primera vez. En la actualidad, con alguna modificación, su clasificación, mostrada en la tabla 2, se mantiene vigente.

Nomenclatura actual	Nomenclatura de Paull	Descripción
Epitelio escamoso	Epitelio esofágico	Epitelio plano escamoso estratificado
Epitelio cardial	Epitelio transicional	Epitelio cilíndrico compuesto solamente por células mucosas
Epitelio oxíntico-cardial (mixto)	Epitelio fúndico	Epitelio cilíndrico con glándulas que contienen células mucosa y parietales
Intestinal(tipo gástrico)		Células goblet en mucosa gástrica oxíntica o pilórica
Metaplasia intestinal (tipo Barrett)	Epitelio especializado	Células goblet en mucosa cardial
Epitelio oxíntico		Epitelio cilíndrico con glándulas que contienen células principales y parietales u oxínticas

Tabla 2. Tipos de epitelios localizados entre el estómago proximal y el esófago

#### **1.2.4.- MUCOSA CARDIAL Y CARDITIS**

El término de “cardias” es especialmente confuso por que ,en anatomía, se utiliza tanto para nombrar a la porción más proximal del estómago, como para referirse al esfínter esofágico inferior. La “mucosa cardinal” es un concepto histológico que define a la mucosa de la unión esofagogástrica que contiene exclusivamente glándulas mucosas puras con capacidad de diferenciarse hacia células parietales o intestinales (goblet cells). Sin embargo, el origen de la misma, la extensión del área que recubre y su significado clínico está sujeto a controversias.

Algunos autores llaman “verdadero cardias gástrico” a la superficie mucosa, presente desde el nacimiento, localizada por debajo de UEG, (definida como el borde proximal de los pliegues gástricos) y compuesta exclusivamente por glándulas mucosas. Otros sugieren que la mucosa cardinal es consecuencia de un fenómeno metaplásico sobre el epitelio plano del esófago, secundario al reflujo gastroesfágico (Odze 2005).

Tipificar esta zona entraña gran dificultad. Existen varios métodos para ello: el estudio histológico realizado a partir de las biopsias obtenidas mediante endoscopia, el realizado en piezas quirúrgicas y de las autopsias. En el primer caso, no es fácil que voluntarios sanos acepten la realización de una endoscopia y la toma de biopsias, y en los otros la autólisis de las glándulas mucosas ocurre muy rápidamente. Estas limitaciones hacen que los estudios realizados sean muy heterogéneos y no comparables entre sí.

Kilgore y cols. (2000) evaluaron las características histológicas de la unión esofagogástrica en 30 autopsias consecutivas de niños menores de 18 años, con una media de edad de 6.3 años. En ninguno de ellos, había historia previa de cirugía gastroesofágica, infección por *Helicobacter pylori* ni tratamiento con fármacos antiseoretos. Demostró que las glándulas mucosas puras tapizaban, en todos los casos, una superficie de 1.8 mm de extensión media (1mm y 4mm) a nivel de la unión esofagogástrica (definida como el punto de reflexión del peritoneo y el borde proximal de los pliegues gástricos). Estos resultados apoyaban que el verdadero “cardias gástrico”, en la mayoría de las personas, era un segmento muy corto, tapizada por un epitelio cilíndrico con glándulas mucosas,

sin significado patológico y de origen congénito. Estudios similares fueron realizados por Derdoy y cols (2003) en 100 autopsias pediátricas, y por Glickman y cols. en 74 autopsias de niños (2002) pero con resultado distintos. Mientras Derdoy y cols (2003) comunicaron la presencia de glándulas mucosas puras en un área de 1mm de extensión en la unión esofogogástrica en el 100 % de los pacientes, Glickman y cols (2002) las encontraron en el 81% de los casos, y glándulas mixtas, oxínticas y mucosas, en el 19%. En ambos estudios no queda claro si el epitelio cardial se obtuvo del esófago distal, del estómago proximal o ambos.

Ormsby y Cols examinaron la unión esofagogástrica en 223 autopsias, identificando el epitelio cardial en el 99% de los casos. La extensión del epitelio cardial se correlacionaba con la edad del paciente. La extensión media de la mucosa cardial en pacientes < 18, 19-50, y >50 años fue de 1.7, 2.6 y 3.3 mm respectivamente. La correlación entre la extensión del epitelio cardial y la edad deja abierta la posibilidad del origen adquirido.

Los investigadores que defienden que el “cardias” es una forma adquirida de epitelio metaplásico, justifican su teoría dando respuesta a las siguientes preguntas:

**a).- ¿La mucosa cardial está siempre presente entre la unión escomocolumnar y la mucosa gástrica oxíntica? Está ausente en la mitad de la población**

Hay evidencias de que en gran parte de la población adulta, sin desplazamiento proximal de la línea Z, el epitelio estratificado que tapiza el esófago se continúa directamente con la mucosa oxíntica del fundus gástrico sin que exista mucosa cardial, y que por lo tanto, estos son los dos únicos epitelios que deberían ser aceptados como normales. Fig 6.

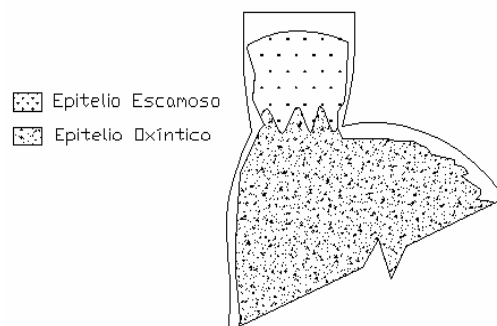


Figura 6. Tipos de epitelios considerados normales según Chandrasama



Chandrasoma, gran defensor de esta teoría, en el año 2000, examinó la circunferencia completa de la UEG en 90 autopsias de adultos. Encontró que la mucosa cardial estaba ausente en 63 de los 90 casos, y cuando se hallaba ocupaba un área de aproximadamente 0,5cm de longitud. Además, había una relación directa entre la presencia de mucosa cardial y su extensión con la edad del paciente (Chandrasoma y cols. 2000a).

Este mismo grupo presentó los datos de otro estudio, realizado a 959 pacientes que se sometieron a gastroscopia con diferentes indicaciones entre los años 1998 y 2000. Solamente se excluyeron aquellos con intervenciones quirúrgicas de la UEG y neoplasias. Concluyeron que en el 19,9% de los pacientes, el epitelio escamoso del esófago se continuaba con el oxíntico gástrico y en el 80,1% restante, existía una mucosa metaplásica entre ambos epitelios, de ésta el 45,4% era de tipo cardial (Chandrasoma y cols. 2003).

Marsman y colaboradores (2004) evaluaron las biopsias de 36 pacientes obtenidas de la UEG y comunicaron que la mucosa tipo cardial estaba ausente en el 38% de sus casos.

Chandrasoma (2005) concluye en su artículo "controversias sobre la mucosa cardial y esófago de Barrett" que tras realizar una revisión crítica de la literatura, la mucosa cardial, definida por la presencia de glándulas mucosas puras, está ausente en más del 50% de la población general, y, cuando está presente, es un pequeño segmento con una extensión entre 1-9 mm, que se relaciona con la edad y la presencia de reflujo gastroesofágico. Se pone en entredicho el origen congénito de una estructura que está ausente en la mitad de la población y que su prevalencia aumenta con la edad.

**b).- Cuando la mucosa cardial está presente en el área de la unión esofagogástrica ¿está asociada con estados fisiológicos o patológicos?**  
*Generalmente se asocia al reflujo gastroesofágico.*

En la literatura, hay evidencias de que la presencia de pequeños segmentos de mucosa cardial, está asociada con el de reflujo gastroesofágico asintomático.

Öberg y cols (1997), en un estudio endoscópico realizado en 334 pacientes consecutivos, encontraron un número mayor de pHmetrias de 24 horas patológicas y de anormalidades en el esfínter esofágico inferior en los pacientes (246) con mucosa cardial o mixta (oxíntica/cardial) en la unión esofagogástrica frente a los pacientes con epitelio fúndico (88).

Chandrasoma (2000b), en uno de sus trabajos, concluyó que los adultos en los que la mucosa cardial tapizaba un área mayor de 2 cm estaban expuestos a cantidades de ácido mayores que aquellos que tenían una extensión menor.

En niños, Glickman y cols (2002) comunicaron la correlación entre la presencia de mucosa cardial (extensión 1mm) y el reflujo gastroesofágico.

Estos datos indican que la mucosa cardial está asociada con el reflujo gastroesofágico y su extensión con la gravedad del mismo.

**c)- La mucosa cardial cuando está presente ¿es histológicamente normal ?**  
*Generalmente se acompaña de inflamación "carditis"*

Der y cols (2001) publicaron una serie de 141 pacientes consecutivos que presentaban mucosa cardial en las biopsias. Todas mostraban inflamación crónica y cambios reactivos, incluso cuando la mucosa oxíntica adyacente era absolutamente normal. En este mismo estudio se demostró que había una correlación entre la gravedad de la inflamación y las alteraciones en la pHmetría de 24 horas. Un mayor grado de inflamación era directamente proporcional a la intensidad de reflujo.

Este grupo de California del Sur mantienen que "histológicamente la mucosa cardial" no existe, ya que siempre se acompaña de inflamación y cambios reactivos. Concluyen que hablar de mucosa cardial es hablar de carditis.

*La carditis* consiste en la inflamación de la mucosa cardial. Se caracteriza por la presencia de un infiltrado eosinófilo o de células plasmáticas, y por la hiperplasia de las células mucosas de la región foveolar.

Csendes y cols (1998) estudiaron a 141 controles y a 359 pacientes con síntomas de RGE. En los controles, la carditis estaba presente en el 8% mientras que los pacientes con RGE tenían carditis en el 50%.

Öberg y cols (1997), en el trabajo que hemos nombrando en el apartado anterior, hallaron signos de carditis en 237 de los 246 pacientes con mucosa cardial.

Ambos estudios concluyen que la carditis sería un cambio metaplásico del epitelio escamoso original de la unión gastroesofágica como consecuencia del RGE.

En contra de los estudios anteriores, otros investigadores han encontrado asociación entre la infección por *Helicobacter pylori* y la carditis y no con el reflujo gastroesfágico.

Uno de los más importantes es de la *Cleveland Clinic* (Goldblum y cols 1998). Estudian a 58 pacientes con RGE y 27 controles. En todos los sujetos no existe mucosa columnar entre el borde proximal de los pliegues gástricos y la línea Z. Definen la carditis como la presencia de inflamación en biopsias obtenidas en un segmento de 5 mm bajo la línea Z. No encontraron diferencias significativas en cuanto a la presencia de carditis en ambos grupos (40% frente 41%). Sin embargo la infección por *H. pylori*, se halló en 22 de los 23 pacientes con carditis. Concluyen que la carditis está asociada con la infección por *H. pylori* y que es una manifestación de la gastritis atrófica generalizada que causa.

Este grupo no define el tipo de epitelio con inflamación; cardial, fúndico o mixto. Se sabe que la mucosa cardial ocupa una superficie muy corta, generalmente no más de 2 mm. Por lo tanto en el rango de los 5 mm estudiados por los autores, hay muchas posibilidades de que exista mucosa oxíntica y no cardial. La inflamación de este tipo de mucosa en el estómago proximal no es "carditis" sino "gastritis" y está relacionada con en *Helicobacter Pylori*.

Analizando la literatura, los estudios que utilizan el criterio histológico de carditis encuentran una fuerte asociación con el RGE, mientras aquellos que definen la carditis como la inflamación observada en biopsias obtenidas del cardias anatómico, frecuentemente encuentran relación con el *Helicobacter pylori* o con ambos, *Helicobacter pylori* y RGE (Chandrasoma 2005).

### **1.3.- METAPLASIA INTESTINAL**

La metaplasia intestinal (MI) se considera una lesión premaligna asociada al adenocarcinoma, tanto del esófago como del estómago distal. Mientras que en el primer caso es consecuencia del RGE en el segundo, lo es de la acción del *Helicobacter Pylori*.

El término de metaplasia intestinal de la unión se usa para describir una condición en la que el epitelio especializado intestinal se encuentra bajo la unión escamocolumnar, cuando esta coincide con el borde proximal de los pliegues gástricos. Si hay desplazamiento de la línea Z se hablaría de esófago de Barrett (ultracorto, corto o largo).

Spechler (1994) comunicó la existencia de MI en la unión esofagogástrica en el 18% de los pacientes remitidos a su Unidad de endoscopias. Desde entonces, numerosos grupos de trabajo han dirigido su atención sobre esta zona, publicando múltiples estudios que difieren ampliamente en sus resultados; tanto en cifras de prevalencia como en las teorías etiopatogénicas.

Aunque la definición de la unión esofagogástrica está en continuo debate, en lo que si existe unanimidad es en considerar a la MI en esta zona como una entidad anómala (Spechler 2004).

La dificultad para definir la UEG conlleva también la dificultad para determinar si estos focos de metaplasia intestinal se sitúan en esófago distal o estómago proximal (Sharman y cols 1998).

Debido a la gran confusión existente, desde 1996 se ha establecido una diferenciación entre la "metaplasia intestinal esofágica" y "la metaplasia intestinal gástrica", asumiendo para ambas entidades una etiología y un pronóstico diferente (Spechler y Goyal 1996).

Si la MI en el esófago tuviese el mismo riesgo de degeneración neoplásica que la MI gástrica, entonces distinguir si estos focos se originan sobre epitelio escamoso estratificado, representando un Barrett milimétrico (esófago de Barrett ultracorto) o se originan sobre mucosa gástrica, en el contexto de una pangastritis, no tendría impacto sobre el manejo del paciente y, por lo tanto, carecería de importancia clínica. Sin embargo, la evidencia asegura que el riesgo

de degeneración maligna de la MI en esófago es mayor que para la metaplasia gástrica.

Sharma y cols (2000) comunicaron el desarrollo de displasia (alteración precursora del adenocarcinoma) en 20 de los 177 (11,3%) pacientes con esófago de Barrett corto, y un solo caso en los 76 pacientes con metaplasia a nivel de la unión escamocolumnar.

Así, se considera la MI de origen gástrico como una entidad con menor potencial de malignización y causada por el *Helicobacter pylori*, mientras que la metaplasia esofágica o, esófago de Barrett ultracorto sería una lesión preneoplásica relacionada con el reflujo ácido patológico (Dias-Pereira y cols. 1998). Sin embargo, los datos actuales todavía no permiten extraer conclusiones definitivas respecto a la etiología de estas entidades, y también se cuestiona que tengan un comportamiento biológico tan diferente. En la tabla 3 se muestran las diferencias entre ambos tipos de metaplasia

	Metaplasia Intestinal	
	Esófago	Estómago distal
<b><i>Asociado a ERGE</i></b>	Sí	No
<b><i>Asociado a Hp</i></b>	No	Sí
<b><i>Tipo de metaplasia intestinal</i></b>	Tipo II y III	Tipo I
<b><i>Riesgo de degeneración neoplásica</i></b>	Alto	Bajo
<b><i>Posible epitelio precursor</i></b>	Carditis	Antral, oxíntico

Tabla 3.- Diferencias entre la metaplasia intestinal de esófago y estómago distal (cuerpo y antro)

### 1.3.1.- TIPOS HISTOLÓGICOS DE METAPLASIA INTESTINAL.

La metaplasia es el fenómeno por el que un epitelio maduro sometido a una noxa es sustituido por otro más resistente. Es un mecanismo de adaptación que a veces puede conllevar consecuencias indeseables.

La metaplasia intestinal se clasifica en completa o incompleta:

- **Completa o tipo I:** cuando el epitelio metaplásico es igual que la mucosa del intestino delgado. Está compuesto, principalmente, por células absortivas, no secretoras de moco y con un borde en cepillo bien definido que contiene distintos tipos de encimas como fosfatasa alcalina, aminopeptidasas y disacaridasas, en menor número, por células caliciformes con sialomucinas que se tiñen con azul-alcian y ,ocasionalmente , se encuentra alguna células de Paneth.
- **Incompleta:** carece o tiene un número escaso de células absortivas y está desprovista de células de Paneth. Contienen numerosas células goblet que secretan sialomucinas, sulfamucinas o ambas. Dentro de la incompleta se distingue el tipo II: si las células intermedias secretan mucina neutras o ácidas, y el tipo III: si secretan principalmente mucinas ácidas.

El tipo I es el que se encuentra generalmente en el estómago, tanto en patologías benignas como en el cáncer gástrico; la tipo III es la menos frecuente en el estómago pero la que más se relaciona con el cáncer gástrico.

La MI de esófago asociada al Barrett suele ser incompleta, tipo II o tipo III. (Spechler 1999).

### 1.3.2.- METAPLASIA INTESTINAL ESOFÁGICA

#### 1.3.2.1.- CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

El diagnóstico de metaplasia especializada tipo Barrett viene dado por la presencia de células caliciformes “goblet”. Estas células basófilas, presentes en la mucosa cardial, se caracterizan por grandes vacuolas que distienden los bordes laterales.

Estas células tienen que distinguirse de las “pseudogoblet cells”, también denominadas “columnar blues”o células transicionales. Son un tipo intermedio de células entre la gástrica que como tal, adquiere forma columnar al teñirse con hemotoxilina-eosina, y las células caliciformes o “goblet” que como ésta, son positivas al Azul-Alcian (Weinstein y Ippoliti 1996). En la tabla 4 se muestran las características de los distintos tipos celulares

<i>Tipo de célula</i>	Morfología con la tinción de H&E	Positividad a la tinción de azul alcian pH: 2,5
<i>C. Goblet o Calciforme</i>	ASPECTO DE GLOBO	POSITIVO
<i>C. Transicionales</i>	COLUMNAR	POSITIVO
<i>C. Gástricas</i>	COLUMNAR	NEGATIVO

Tabla 4.-Tipos de células en el epitelio columnar esofágico

### 1.3.2.2.- PROCESO DE INTESTINALIZACIÓN DE LA MUCOSA ESOFÁGICA

La carditis es el único tipo de las mucosas del esófago, tanto de las de origen metaplásico como de la poliestratificada, que puede progresar a metaplasia intestinal. La probabilidad de encontrar áreas de metaplasia intestinal está directamente relacionada con la extensión de la mucosa cardial inflamada (Chandrasoma 1997).

Los resultados de DeMeester y Ireland (1997) indican que la prevalencia de la metaplasia intestinal en la mucosa cardial aumenta, de un 12 % cuando la mucosa está limitada a la unión esofagogástrica, a un 50% si el segmento mide menos de 3 cm, y cerca del 100 % con 3 cm o más de mucosa cardial.

Spechler y cols. (1995) publicaron datos similares. En su estudio, el 36% de los pacientes con 1 o 2 cm de segmento de mucosa columnar esofágica presentaban metaplasia intestinal, y este porcentaje aumentaba al 93% de los pacientes cuando el segmento columnar era mayor de 3 cm.

La intestinalización de la mucosa cardial ocurre cuando las células mucosas de este epitelio se hipetrofian, presentan mucinas ácidas y lo más importante, adquieren forma de células globo (goblet cells). Este nuevo epitelio parece ser más resistente al ácido, por que no presentan inflamación o la presenta en un grado leve, mientras que la mucosa cardial que no se ha

intestinalizado, suele presentar siempre inflamación carditis, sin embargo, sí adquiere un alto potencial de degeneración neoplásica (Chandrasoma 1997).

Se desconoce cuales son los factores que inducen este proceso. Estudios recientes apuntan al efecto de una segunda noxa intraluminal, como el reflujo biliar (DeMeester y DeMeester 2000)

Tampoco queda claro si la metaplasia intestinal obedece a la expresión fenotípica de una mutación o a la inducción de genes del núcleo de las células cardiales.

Griffel y cols (1998) han demostrado que un anticuerpo murino, DAS-1, que reacciona positivamente con la mucosa cardial, se mantiene positivo una vez que se ha producido la intestinalización. Si esto es así, este hallazgo sugeriría que bioquímicamente la mucosa cardial e intestinal son similares, confirmándose que la mucosa cardial es la precursora del epitelio intestinal especializado o Barrett.

La hipótesis reciente de Fitzgerald y cols. (1996) es que la dinámica de la exposición al ácido puede afectar a la proliferación del epitelio columnar o su diferenciación.

Usando cultivos de células de Barrett humanas, demuestran que la exposición continua al ácido a un pH de 3,5 incrementa la expresión de vellosidades en la superficie de la célula y reduce la proliferación celular. Sin embargo, las vellosidades no se manifiestan cuando el medio de cultivo es más ácido (pH<2,5). El aumento más importante de proliferación celular ocurre cuando éstas son sometidas a pulsos cortos (una hora) de valores de pH de 3,5, seguidos de un pH neutro. Consecuentemente, las alteraciones en el pH endoluminal y los patrones de exposición al ácido pueden alterar los patrones de proliferación celular y pueden contribuir a la heterogenicidad molecular y estructural vista en el esófago de Barrett.

Si extrapolamos los datos de Fitzgerald, explicaría por qué los focos de metaplasia intestinal se sitúan en la porción más proximal del segmento de mucosa columnar, bajo la unión escamocolumnar. Es esta zona la que con más frecuencia se expone a valores de pH de 3.5, ya que aquí el reflujo gástrico es neutralizado, en parte, por el efecto de la saliva. Actuaría como un estímulo para la diferenciación celular y disminuiría la proliferación creando la oportunidad de desarrollar metaplasia intestinal (DeMeester y DeMeester 2000).



### **1.3.3.- METAPLASIA INTESTINAL GÁSTRICA**

Aunque la incidencia y la tasa de mortalidad del cáncer gástrico no localizado en el cardias ha disminuido en las últimas décadas, todavía permanece como la segunda causa de cáncer en todo el mundo.

La infección por *Helicobacter pylori* es la segunda infección más frecuente, estimándose que la padecen en torno a un 50% de la población mundial. La infección primaria suele pasar desapercibida, pero los estudios de seguimiento demuestran que en muy pocos casos la infección desaparece, y en la mayoría de los sujetos persiste durante toda la vida. La infección por *Helicobacter pylori*, casi siempre, induce un cierto grado de inflamación de la mucosa gástrica que puede llevar hacia la pérdida glandular, atrofia (Kuipers y cols 1995).

Estudios de seguimiento revelan que el 30% de los pacientes con gastritis crónica inducida por *Helicobacter pylori*, desarrollan atrofia en antro y/o cuerpo gástrico y, aproximadamente, el 1-2% de los pacientes infectados pueden desarrollar fenómenos atróficos en mucosa antral cada año.

Hay abundante evidencia morfológica y epidemiológica que explica la historia natural del proceso de gastritis crónica, la cual precede al tipo de cáncer gástrico intestinal bien diferenciado (Correa 1992). Estos cambios progresivos comprenden gastritis superficial, gastritis crónica atrófica (GCA), metaplasia intestinal (MI) y displasia en orden de gravedad. La infección por *H.pylori* juega un papel importante en estas lesiones secuenciales progresivas, en las cuales la atrofia constituye un cambio decisivo en la patogénesis carcinogénica (Correa y cols 1999).

La metaplasia intestinal gástrica (MIG) es una entidad poco conocida, aunque bastante frecuente, de tal forma que se estima que puede estar presente en el 25% de la población general en los países occidentales (Petersson y cols 2002; Fennerty 2003). En una serie realizada en Estado Unidos sobre hallazgos histopatológicos de estudios endoscópicos del tracto digestivo superior, realizados de forma rutinaria, se ha encontrado una prevalencia que ronda entorno al 13% para la raza blanca y al 50% para hispanos y negros (Fennerty y cols 1992).

La aparición de metaplasia intestinal ocurre, siempre, sobre una mucosa con gastritis crónica y atrofia glandular.

La tasa de progresión a malignidad de la MIG es muy inferior a la esofágica, aunque aún no ha sido estudiada con estudios prospectivos.

Estudios longitudinales de progresión del proceso precanceroso, han documentado la aparición de fenotipos colónicos en las etapas más avanzadas del proceso. La mejor evidencia del valor pronóstico de los fenotipos más avanzados de metaplasia intestinal han sido obtenidos usando histoquímica con mucinas. En un gran estudio efectuado en Eslovenia los sujetos fueron seguidos durante aproximadamente 10 años. El registro de cáncer basado en la población demostró que aquellos, cuya biopsia gástrica mostraba metaplasia intestinal de cualquiera de los tipos, tenían un riesgo 10 veces mayor de desarrollar carcinoma gástrico que aquellos sin metaplasia en la primera biopsia (Filipe y cols 1994). Cuando se aplicaron técnicas histoquímicas de mucina se encontró que los pacientes con el tipo III de metaplasia intestinal (sulfamucina +) al comienzo del estudio tenían un riesgo de desarrollar carcinoma 4 veces más que aquellos con el tipo I (sulfamucinas -)

#### **1.3.3.1.- HELICOBACTER PYLORI–METAPLASIA INTESTINAL GÁSTRICA CÁNCER GÁSTRICO**

La MIG se relaciona directamente con la infección activa por *H. pylori*, de tal forma que dicha infección supone el desencadenante para la secuencia de gastritis crónica superficial, gastritis crónica atrófica y posteriormente metaplasia intestinal gástrica (Fennerty y cols 1995; The Eurohepygas Study Grupo 2002; Kawaguchi y cols. 1996).

Ya en el clásico estudio de Uemura y cols. (2002), en la cual se encontraba una asociación clara entre la infección por *H.pylori* y el desarrollo de cáncer gástrico, se apuntaba la MIG como una condición con un riesgo relativo elevado para desarrollar cáncer gástrico.

La MIG es un factor de riesgo, *per se*, para cáncer gástrico (Fennerty y cols 1995), incluso demostrado por estudios experimentales (Mutoh y cols 2004), pero parece tener un potencial maligno muy bajo. La displasia sí que presenta un aumento de riesgo que se ha estimado en 100 veces mayor que para la población general, si bien parecen influir otros factores ambientales (Petersson y cols 2002).

Estas condiciones inducidas por *H.pylori* se asocian con un incremento del riesgo de desarrollo de cáncer gástrico; de hecho el *H.pylori* ha sido reconocido como un carcinógeno de clase I (Internacional Agency for Reserch on Cancer 1994). El riesgo de cáncer gástrico depende de muchos factores, entre los cuales se ha involucrado la distribución y gravedad de la gastritis. Los factores que influyen en la progresión hacia atrofia, MIG y displasia se desconocen, pero se piensa que pueden estar relacionados con factores ambientales o del huésped, así como la virulencia del *Helicobacter Pylori*.

Por lo tanto, cabe considerar que la MIG puede evolucionar a displasia, lesión preneoplásica que predispone a la aparición de adenocarcinoma gástrico.

#### **1.3.4.-METAPLASIA INTESTINAL EN LA UNIÓN ESOFAGOGÁSTRICA**

Durante los últimos años, han proliferado los estudios realizados con el objeto de detectar los focos de MI en la unión esofagogástrica en pacientes sin anomalías endoscópicas, tales como el esófago de Barret corto o ultracorto.

La prevalencia de la MI varía enormemente de unos estudios a otros. La prevalencia media es del 15,5%, pero con valores extremos que van desde el 6% al 37%, (Goldstein y Karim 1999; Goldblum y cols. 2002). En España, la Dra de Castro y cols (2002) obtuvieron una prevalencia del 46% en pacientes sometidos a gastroscopia por distintos motivos. Estos datos no son extrapolables a la población general, ya que el estudio se realiza sobre enfermos con indicación de gastroscopia.

Como se ha comentado anteriormente, en la actualidad hay dos corrientes de opinión que intentan explicar el origen histológico, la etiopatogenia y el comportamiento de esta entidad. Por un lado, los que defienden su relación con el *H. pylori* y otros con el reflujo ácido gástrico (Malferttheiner y Peitz 2005).

#### **1.3.4.1.- HELICOBACTER PYLORI, CARDITIS Y METAPLASIA INTESTINAL**

La prevalencia de MI en la unión esofagogástrica (UEG) asociada a la infección por *H. pylori* oscila, según los distintos estudios, entre un 5% y un 40%. (Goldstein y Karim 1999; Goldblum y cols. 2002).

Genta y cols (1994) en una cuidadosa investigación sobre el cardias, llamaron la atención a la comunidad científica sobre el hecho de que el *H. pylori* colonizaba esta zona anatómica en la mayoría de los enfermos en los que la infección se detectaba en el antro y en el cuerpo gástrico.

Estudios posteriores han confirmado este hecho y han considerado que la carditis sería consecuencia de la infección por *H. pylori*, cuya prolongación en el tiempo produciría la MI.

Hackelsbeger y cols. (1997) en 135 pacientes infectados por *H. Pylori*, hallaron la bacteria en el antro en el 100% de los casos, en el cuerpo en el 94,1% y en el cardias en el 91,1%. La actividad de gastritis fue similar en el antro y en el cardias y significativamente superior que en el cuerpo, y la densidad de la bacteria fue superior en el antro que en el cuerpo y en el cardias, sin diferencias significativas. En pacientes con esofagitis erosiva el hallazgo más importante fue un descenso significativo en la densidad de *H. pylori* en el cardias en comparación con el antro y el cuerpo, probablemente por la exposición al reflujo ácido. En este trabajo la prevalencia de metaplasia fue del 23,7% en antro, del 20,7% en el cardias, del 8,1% en el cuerpo y multifocal en el 12,6%.

Otro trabajo encontró que el grado de gravedad de la carditis aumentaba paralelamente con la edad y la prevalencia del *H. pylori* en la mucosa gástrica (antro y cardias) (Chen y cols 1998).

Hay que destacar que en los estudios anteriores no se define el tipo de epitelio inflamado, identifican la carditis con la presencia de inflamación en esta región gástrica.

Una vez desarrollada la MI, la bacteria no es capaz de colonizar este epitelio. Sin embargo, como la metaplasia suele ser un proceso focal, el *H. pylori* tiene la capacidad de sobrevivir en el epitelio gástrico adyacente.

En resumen, el *H. pylori* produce una inflamación crónica en la mucosa gástrica que puede extenderse desde la región prepilórica hasta el cardias con

distintos patrones. Alrededor del 20% de los sujetos infectados por *H pylori*, en occidente, desarrollan MI, siendo mucho más frecuente en antro que en cuerpo y con una prevalencia en cardias paralela a la prevalencia en antro (Hackelsberger y cols 1998).

#### **1.3.4.2.- REFLUJO GASTROESOFÁGICO, CARDITIS Y METAPLASIA INTESTINAL**

Öberg y cols, (1997) defienden la hipótesis de que la mucosa cardial, la carditis y la MI en pacientes sin alteraciones endoscópicas en el área cardial es consecuencia del RGE. Para demostrarlo realizan un estudio en 334 pacientes con indicación de gastroscopia y los clasifican en grupos dependiendo de la histología de la región cardial; epitelio cardial con sin inflamación, asociado o no a MI. Como ya hemos comentado anteriormente, este grupo de trabajo halló diferencias significativas en función de la gravedad progresivamente creciente de los parámetros de la pHmetría de 24 horas y manometritos que miden el RGE, entre la población que presenta epitelio tipo fúndico en la UEG, en comparación con los que tenían epitelio tipo cardial, siendo superior cuando había carditis y mayor aún en la metaplasia intestinal.

En relación con el *H. pylori*, estos autores encuentran una prevalencia significativamente mayor del microorganismo en la mucosa antral (21,8%) en pacientes con epitelio fúndico en comparación con los que tenían mucosa cardial, con carditis (10,9%) o sin ella (11,1%) y los que presentaban metaplasia intestinal (17,2%). En cuanto a la presencia de *H. pylori* en la unión esofagogástrica, este grupo refiere que era infrecuente encontrarlo en esta localización y, cuando se identificaba, también estaba presente en la mucosa antral. En cambio, si existía epitelio fúndico inflamado en el cardias (26%), se asociaba a infección por *H. pylori*, y también se detectaba gastritis en fundus y en antro, es decir, que el *H. pylori* no era responsable de la carditis ni de la MI, que nunca se halló en epitelio fúndico y cuya prevalencia fue del 11,7% en los 246 pacientes con epitelio tipo cardial. De acuerdo con estos resultados concluyen que la carditis y la MI serían cambios metaplásicos del epitelio escamoso original de la unión esofagogástrica como consecuencia del RGE, sin relación con la infección por *H pylori*.

Csendes y cols. (1998) llegaron a conclusiones similares al estudiar a 141 controles y a 359 pacientes con síntomas de RGE. En los controles, la carditis estaba presente en el 8% y la MI en el 2%, mientras que el 50% de los pacientes con ERGE tenían carditis. La MI estaba presente en el 12% de los enfermos con ERGE con o sin esofagitis, en el 35% de los que tenían un esófago de Barrett corto endoscópico y en el 65% con esófago de Barrett largo endoscópico. Por los resultados anteriores sostienen que la carditis es un marcador de la presencia del reflujo gastroesofágico crónico.

#### **1.3.4.3.-REFLUJO GASTROESOFAGICO Y/O *H. PYLORI* EN EL ORIGEN DE LA METAPLASIA INTESTINAL DE LA UEG**

En un reciente estudio de revisión Malfertheiner analiza, sin pretender ser un meta-análisis formal, los estudios disponibles en Medline en los que existen datos suficientes para establecer una relación entre la MI de la unión esofagogástrica y /o el reflujo ácido gástrico y *el H. Pylori*. Para ello, excluye aquellos pacientes con esófago de Barrett de manera que, en muchos casos, el número de enfermos de la muestra es menor que en el estudio original (Malfertheiner y Peitz 2005)

Encuentra que la mayor parte de los estudios que demuestran una asociación entre la MI de la unión esofagogástrica y el reflujo ácido, incluyen pacientes con segmentos de epitelio columnar menor de 2cm en el esófago distal, condición que en la actualidad se clasificaría como esófago de Barrett ultracorto más que como MI de la unión gastroesofágica (Spechler y cols. 1994; Johnston y cols. 1996; Nandurkan y cols 1997; Carton y cols 2000). Además estos estudios analizan las características de los pacientes, independientemente de la longitud del segmento de epitelio gástrico en esófago y de la morfología de la línea Z.

Por otro lado, los grupos que concluyen que la MI de la unión se relaciona con la presencia MI en el antro gástrico y con la infección por *H pylori*, generalmente han obtenido las biopsias de un área de aproximadamente 2cm por debajo de la de la unión esofagogástrica (borde proximal de los pliegues gástricos) y no especifican si el tipo de epitelio estudiado es oxíntico, cardial o mixto. Se sabe que la posibilidad de hallar epitelio oxíntico gástrico en este área

es muy alta, confundiendo el término de gastritis y carditis (Carton y cols. 2000; Marini y cols. 2001; Dincer y cols 2002).

Para evitar estos errores de mapeo, algunos autores han analizado solamente aquellas biopsias que contuvieran tanto epitelio escamoso como columnar, y que este fuera de tipo cardial (Dixon 1995; El-Zymaity y cols. 2000; Carton y cols 2000; Law y cols 2002). Los resultados de estos estudios apoyan la teoría de que la MI en la unión esofagogástrica endoscópicamente normal, se asocia con mayor potencia a la MI en antro y con la infección por *H pylori* que con el reflujo ácido.

#### **1.3.4.4.- LAS CITOQUERATINAS COMO MARCADORES DEL ORIGEN DE LA METAPLASIA INTESTINAL EN LA UEG**

Las citoqueratinas son proteínas estructurales que forman parte de los filamentos intermedios, elementos principales del citoesqueleto de las células humanas. Se han descrito 20 tipos diferentes de citoqueratinas en los epitelios humanos, cuya distribución y densidad dependen del tipo de diferenciación y localización de los epitelios. Aunque algunas de ellas tienen una distribución universal en el epitelio columnar, tales como la citoqueratina CK8 y CK19 (Moll y cols 1982; Moll 1994) otras, según las pruebas inmunohistoquímicas son muy específicas y con una distribución limitada, como ocurre con la CK7 y CK20 (Niekerk y cols 1991; Moll y cols 1992).

La CK 20 es un marcador de la diferenciación intestinal expresado en la superficie y en las criptas del epitelio normal del colon y del intestino delgado. En el estómago se limita al epitelio superficial de las foveolas, sin pillos gástrico ni glándulas gástricas (Moll y cols 1992).

La CK 7 es el marcador de la diferenciación ductal y no se expresa en el epitelio normal del tracto gastrointestinal y del esófago. Esta especificidad junto con la resistencia y estabilidad de estas dos CK, es el motivo por el que se utilizan para la identificación de tumores epiteliales de origen desconocido (Wang y cols 1995).

El grupo de trabajo de Ormsby (1990) identificó, mediante inmunohistoquímica, un patrón de CK7/20 en las biopsias procedentes de

### **1.3.2.3.- VELOCIDAD DE INTESTINALIZACIÓN.**

Los estudios de seguimiento, sobre todo en niños, evidencian que inicialmente se desarrolla en el esófago la mucosa cardial, y con el tiempo puede aparecer el epitelio intestinal especializado (Cooper y cols 1987; Hassall y Weinstein 1992).

Qualman y cols (1990) comunicaron, en una serie de 28 niños y 38 adultos con reflujo gastroesofágico que, en los pacientes adultos en comparación con los niños, la presencia de "goblet cells" era significativamente mayor. También describió el seguimiento realizado a un niño de 10 años con un segmento de mucosa columnar en esófago distal sin MI. Fue incluido en un programa de vigilancia con endoscopias y biopsias secuenciales, detectándose 5 años después, a la edad de 15 años, la presencia de células goblet.

Otra forma de obtener datos sobre este proceso son los estudios de seguimiento de pacientes sometidos a esofagectomía parcial, con posterior anastomosis esofagogástrica.

Hamilton y Yardley (1977) evidenciaron, en una serie de 17 pacientes con esofagectomía parcial, que el área por encima de la anastomosis, tapizada previamente por epitelio escamoso estratificado, había sido reemplazada por mucosa columnar tipo cardial, en 10 de los 17 pacientes, dos meses después de la intervención. En 2 ellos se encontraron focos de metaplasia intestinal sobre la mucosa cardial, a los 76 y 106 meses de la cirugía. Estos resultados sugerían que la mucosa tipo cardial era la precursora de la metaplasia intestinal y que el proceso de intestinalización ocurría secuencialmente en un periodo de al menos 5 años.

Contrasta el hecho de que, una vez producida la intestinalización, la velocidad de crecimiento es muy lenta. Esta afirmación se sustenta en los datos del estudio de Cameron y Lomboy (1992). Ambos analizaron el crecimiento de los segmentos de epitelio especializado intestinal con una longitud mayor de 3 cm en 21 pacientes, durante 7 años y 3 meses. No encontraron diferencias significativas en cuanto la longitud al principio y al final de estudio.



pacientes con esófago de Barrett largo, con una sensibilidad del 97% y una especificidad del 100% para esta entidad, sugiriendo que podría ser un método adicional para diferenciar el esófago de Barrett ultra corto de la gastritis crónica con MI localizada en la unión esofagogástrica endoscópicamente normal (Ormsby y cols. 1990; Ormsby y cols. 2000).

En el patrón de CK7/20 tipo Barrett, la CK7 tiene una distribución difusa en la superficie del epitelio y en las glándulas superficiales y profundas, con una intensidad de tinción de moderada a fuerte. La CK20 tiñe débilmente la superficie del epitelio y de las glándulas superficiales, pero está ausente en las glándulas profundas (Ormsby y cols. 1990).

Shearery y cols (2005) corroboran estos resultados, mientras que otros autores no son capaces de reproducir el trabajo de Ormsby (Glickman y cols. 2001; El-Zimaity y Graham 2001; Wallner y cols 2001)

Hay varias razones que pueden explicar la variabilidad de los resultados entre los diferentes grupos de investigación, tales como las distintas técnicas inmunoquímicas utilizadas, la interpretación subjetiva del patrón de Barrett por el patólogo y el tipo de muestra estudiada: biopsias o piezas de resección. Sin embargo la razón más importante, quizás, sea las diferentes áreas de la unión esofagogástrica de donde se toman las biopsias Ormsby (1990; 2000). y Glickman (2001) decidieron que las biopsias obtenidas 5 mm por debajo del borde proximal de los pliegues gástricos, en pacientes donde la unión escamocolumnar y esofagogástrica coincidían, representaban el cardias gástrico.

El-Zimaity y Gram (2001) obtenían las biopsias justo por debajo de la unión escamocolumnar, siendo más frecuente que la mucosa que tapiza este área correspondiera a epitelio esofágico metaplásico, mientras que en el caso anterior correspondiera a mucosa gástrica.

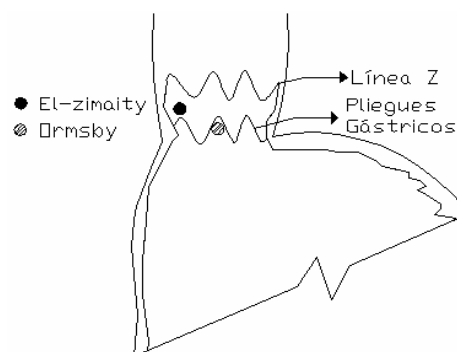


Figura 7. Biopsias tomadas por El-zimaity y Ormsby

El equipo de Couverlard (2001) evaluó prospectivamente en 254 pacientes que tenían la unión esofagogástrica endoscópicamente normal, las biopsias obtenidas con metaplasia intestinal, de esófago, de la unión escamocolumnar, de la región cardial, de antro y fundus, mediante técnicas de inmunohistoquímica. Compararon los datos demográficos, clínicos, endoscópicos e histológicos entre pacientes con patrón de citoqueratinas CK7/20 tipo Barrett y los que presentaban un patrón CK7/20 no Barrett.

En 60 pacientes se encontró MI en la unión esofagogástrica (24%). Los pacientes con patrón de citoqueratinas tipo Barrett, tenían una prevalencia mayor de síntomas de reflujo gastroesofágico y una prevalencia menor de infección por *H pylori* en la unión gastroesofágica, de gastritis en cuerpo, antro y cardias, así como de atrofia y metaplasia intestinal en cuerpo y antro, en comparación con los que no tenían el patrón CK7/20 tipo Barrett. Los autores concluyen que el patrón de CK7/20 en la mucosa de las biopsias obtenidas de la unión esofagogástrica con MI, permiten clasificar a los enfermos en dos grupos: aquellos con características clínicas e histológicas semejantes al esófago de Barrett y aquellos que con características semejantes a la gastritis por *H pylori*.

Sin embargo, estos resultados tienen que ser analizados con cautela antes de afirmar que el origen de la metaplasia intestinal en la unión gastroesofágica puede ser determinado por el patrón de citoqueratina CK7/20 por las siguientes razones (Odze 2002):

- Primera: Por que más del 30% de los pacientes con patrón CK7/20 tipo Barrett también tenían una infección por *H. pylori*.
- Segunda: Aunque los pacientes incluidos en el estudio tenían una apariencia endoscópica “normal” de la unión gastroesofágica, en muchos de ellos existía una distancia mayor de 1 cm entre el borde proximal de los pliegues gástricos y la unión escamocolumnar. Esta mucosa probablemente corresponda a epitelio metaplásico esofágico. Tampoco indican que pacientes con patrón de Barrett presentaban alteraciones de la línea Z.
- Tercera: El estudio no incluye pacientes control sin reflujo gastroesofágico o infección por *H. pylori*.

- Cuarta: en el 43% del total de los casos no se pudo realizar las tinciones con inmunohistoquímica por un tamaño de la muestra insuficiente. Aunque, las citoqueratinas pueden ayudar a un mejor entendimiento de la patogénesis y el origen de la MI en la unión esofagogástrica, no existen en la actualidad datos suficientes para aceptarlas como método diagnóstico.

#### **1.4.- UNA NUEVA PROPUESTA PARA IDENTIFICAR LA UEG**

La correcta definición de la unión entre el esófago y el estómago es crucial para clasificar las enfermedades de esta región. Hasta ahora, la patología localizada proximal al borde superior de los pliegues gástricos se clasificaba como esofágica y a la distal como gástrica.

Si es cierta la hipótesis de que el epitelio cardial y oxíntico-cardial son metaplásicos, los dos únicos epitelios normales en la unión esofagogástrica son el epitelio escamoso estratificado y el oxíntico, entonces la UEG vendría definida por un dato histológico: el borde proximal del epitelio oxíntico (Chandrasoma y cols 2006).

Una de las características histológicas que definen al esófago es la presencia de glándulas submucosas formadas por células cúbicas, organizadas en acinos con tortuosos conductos colectores.

Las glándulas submucosas se desarrollan en el esófago una vez que el epitelio fetal se ha diferenciado hacia epitelio escamocolumnar (Johns 1952). Esta relación es constante en todo el tracto gastrointestinal. Las glándulas mucosas se sitúan bajo el epitelio estratificado de la orofaringe, el esófago y el canal anal. Es tan específico de este tipo de epitelio, que Allison y Johnstone (1953) lo utilizaron como criterio para convencer a Barrett, de que su estómago tubular era realmente esófago. Nunca, a excepción del duodeno, se encuentran relacionadas con epitelios cilíndricos y por lo tanto, nunca se han observado en estómago.

Chandrosama y cols. (2000) en un estudio sobre piezas de autopsia observaron la presencia de glándulas submucosas bajo el epitelio escamoso estratificado, cardial y mixto, de todos los esófago de las piezas resecadas, pero nunca bajo el epitelio oxíntico.

Este mismo autor (Chandrasoma y cols 2006), en un intento por definir la verdadera unión esofagogástrica, ha realizado un estudio utilizando como criterio para definir el esófago la presencia de glándulas submucosas. Para ello, entre los años 1997 y 2000, seleccionó 10 piezas de esofagectomía en las que no existiera distorsión significativa a nivel de la unión esofagogástrica; que se identificara correctamente el límite proximal de los pliegues gástricos con el inicio de la porción sacular del esófago y el final del estómago y que hubiera mucosa oxíntica en los márgenes de resección. Realizó un mapeo histológico para determinar los tipos de epitelio y la distribución de las glándulas submucosas de la pieza. Encontró mucosa cardial u oxíntica-cardial en todos los pacientes entre la porción final del esófago distal y el epitelio oxíntico, ocupando un área del esófago sacular con una extensión que oscilaba entre 0,3 cm y 2,5 cm. Las glándulas submucosas estaban presentes a lo largo de todo el esófago tubular y en una porción variable del esófago sacular, coincidiendo con la zona tapizada por epitelio cardial o mixto pero nunca bajo el epitelio oxíntico.

Estos datos sugieren: que existe una zona variable que pertenece al esófago sacular y está por encima del borde proximal de los pliegues gástricos, que corresponde a esófago y no a estómago proximal, y que la unión esofagogástrica se define por el borde proximal de la mucosa oxíntica y siempre estará situada distalmente a las glándulas submucosas.

Concluyen que el esófago, el estómago y la unión esofagogástrica no pueden definirse correctamente por endoscopia, ya que la que consideran la verdadera unión esofagogástrica puede distar del borde proximal de los pliegues gástricos (definición endoscópica aceptada de UEG) entre 0-2 cm. Si se utiliza el criterio endoscópico se puede cometer un error de clasificación, considerando como estómago proximal lo en realidad sería esófago.

La definición histológica es la más exacta y fácilmente reproducible pero, al ser las glándulas submucosas tan profundas, no es un criterio válido para la práctica clínica diaria. El único método para localizar la UEG con endoscopia, sería con el estudio histológico de la zona mediante un sistema de mapeo diseñado para localizar el borde proximal de la mucosa gástrica oxíntica.

## **2. JUSTIFICACIÓN**

## **2.- JUSTIFICACIÓN**

Entre 1926 y 1976, el adenocarcinoma de esófago (ACE) era, según las series quirúrgicas publicadas, un tumor poco frecuente que representaba solamente entre el 0,8-3,7 % de todas la neoplasias de esófago (Puestow y cols. 1955; Turnbull y Goodner 1968; Webb y Busuttil 1978; Bosh y cols 1979). En los últimos 15 años, según los datos de la mayoría de los Registros de Tumores de Estados Unidos y el Oeste de Europa, entre un 60% a un 80% de los tumores esofágicos diagnosticados son adenocarcinomas del tercio distal del esófago o de la unión esofagogástrica (UEG) (Gelfand y cols 1992; Rice y cols 1998).

En la 23<sup>rd</sup> *Annual Meeting of the Internacional Association of Cancer Registries* el registro de cáncer de Granada publicó, en forma de abstra, los resultados de un estudio poblacional que tenía como objetivo analizar el comportamiento de la incidencia adenocarcinoma de estómago distal, cardias gástrico y tercio inferior esofágico durante el periodo comprendido entre 1986-1997 (Sánchez y cols. 2001). Obtuvieron la información del registro de cáncer de Granada, cuya actividad comenzó en 1985 y cubre una población aproximada de 800.000 habitantes.

Los resultados del estudio se presentan en la tabla.1 y, según éstos, concluyen que el cáncer de estómago distal decreció en Granada durante el periodo de estudio, mientras que se observaba una tendencia creciente en la incidencia del adenocarcinoma del esófago distal y del cardias gástrico.

Dada la relación entre el adenocarcinoma esofágico y la metaplasia intestinal, quisimos estudiar las características de los pacientes con esta última y los factores asociados a la misma.

	ICD-O-2	1986 – 89	1990 – 93	1994 - 97
<b>TUMOR GÁSTRICO</b>	C16,0			
<b>NÚMERO DE CASOS</b>		537	558	499
<b>ASR (W) POR 100.000</b>		11,5	11,3	8,9
<b>ADENOCARCINOMA DE ESÓFAGO DISTAL Y CARDIAS GÁSTRICO</b>	C15,2 C15,5 C16,0			
<b>NÚMERO DE CASOS</b>		56	71	75
<b>ASR (W) POR 100.000</b>		1,1	1,4	1,5
<b>RELACIÓN (ASR-W) TUMOR GÁSTRICO ADENOCARCINOMA DE ESÓFAGO DISTAL Y CARDIAS GÁSTRICO</b>		10,5	8,1	5,9

Tabla 1. Resultados de la incidencia del adenocarcinoma de estómago distal, tercio inferior esofágico y cardias, según los datos del registro de cáncer de Granada (2001)

## **3. OBJETIVOS**



### **3.- OBJETIVOS**

El presente proyecto de tesis tiene como objetivos generales los que se enumeran a continuación:

1- Estudiar la *prevalencia de la metaplasia intestinal (MI) en el área de la unión esofagogástrica* en una población con indicación de endoscopia digestiva alta.

2- Valorar las *característica de los pacientes que se relacionan con MI en el área de la unión esofagogástrica*:

- 2.1.- Edad y sexo
- 2.2.- Hábitos tóxicos
- 2.3.- Consumo de fármacos
- 2.4.- Morfología de línea Z

3- Estudiar la *asociación entre la MI en el área de la unión esofagogástrica y el Reflujo gastroesofágico*.

- 3.1.- Síntomas
- 3.2.- Esofagitis endoscópica e histológica
- 3.3.- Estudio funcional esofágico

4- Estudiar la *asociación entre la MI en el área de la unión esofagogástrica y la infección por Helicobacter pylori*.

- 4.1.- Localización topográfica del *Helicobacter pylori*
- 4.2.- Hallazgos endoscópicos
- 4.3.- Hallazgos histológicos: gastritis, atrofia y metaplasia intestinal

5- Diferenciar el *origen gástrico o esofágico de MI en el área de la unión esofagogástrica* mediante el estudio de citoqueratinas CK7/CK20.

## **4. PACIENTES Y MÉTODOS**

## **4.1.- TIPO DE ESTUDIO**

Para alcanzar los objetivos fijados se diseñó un estudio observacional de tipo transversal.

## **4.2.- ÁMBITO DEL ESTUDIO**

### **4.2.1.- ÁMBITO GEOGRÁFICO**

El estudio se ha realizado en el servicio de endoscopias del hospital Virgen de las Nieves. Es un hospital de tercer nivel que da cobertura al área Norte de la provincia de Granada y término de Alcalá la Real, con una población del 439.035 personas.

### **4.2.2.- ÁMBITO TEMPORAL**

El periodo del estudio comprendió desde el mes de Julio de 2002 a Marzo 2004

## **4.3.- POBLACIÓN DE ESTUDIO**

### **4.3.1.- POBLACIÓN DE REFERENCIA**

Consideramos como población de referencia de nuestro estudio a los pacientes con indicación de gastroscopia que residen el área de referencia del Hospital Virgen de las Nieves.

### **4.3.2.- POBLACIÓN DE MUESTREO**

Prospectivamente y mediante muestreo consecutivo se incluyeron a sujetos de ambos sexos, de edades comprendidas entre 18 y 80 años, procedentes del área Norte de Granada y de Alcalá la Real que fueron remitidos por su especialista de Digestivo para realizarse una endoscopia digestiva alta al

Servicio de Endoscopias del Hospital Virgen de las Nieves, entre Julio del 2002 y Marzo del 2004, y firmaron el consentimiento informado

Los criterios de exclusión fueron:

- Los trastornos de la coagulación
- Diagnóstico previo de esófago de Barrett
- Embarazo.
- Enfermedades graves como cardiopatía, insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria, cirrosis.
- Tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, corticoides, inhibidores de la bomba de protones y/o antibióticos en el último mes.
- Diagnóstico endoscópico de varices esofágicas, enfermedades graves como cáncer gástrico o esofágico, estenosis pilórica y esófago de Barrett largo.

#### **4.4.-FASES DEL ESTUDIO**

Desde Julio de 2002 hasta Marzo de 2004 realizamos un estudio observacional transversal en Servicio de Endoscopias del Hospital Virgen de las Nieves

De 152 pacientes que cumplían los criterios de inclusión, aceptaron y consintieron participar en el estudio 123, los 29 restantes se negaron a participar por temor a la toma de biopsias y a la mayor duración de la endoscopia digestiva alta (EDA).

De los 123, en 11 existía metaplasia intestinal en las biopsias obtenidas en el segmento comprendido entre la unión escamocolumnar (UEC) o línea Z y la unión esofagogástrica (UEG). A estos 11 pacientes se les realizó una manometría y pHmetría ambulatoria.

A los pacientes que cumplían los criterios de inclusión, antes de realizarse la EDA, un médico en formación los informaba de las características y objetivos

del estudio y les realizaba una historia clínica. Posteriormente, a los que aceptaron participar, tras firma el consentimiento (Anexo I) se les hacía la EDA (motivo por el que había sido remitidos a nuestra unidad) y se les tomaba biopsia siguiendo las directrices de Sydney (Dixon, Genta, Yardley; Correa, 1996).

Posteriormente se les pedía a los pacientes que esperaran unos 30 minutos en la sala de espera. Pasado este tiempo, si no había signos ni síntomas de complicación, dolor o sangrado, abandonaban el hospital.

Las biopsias, debidamente identificadas, eran enviadas al Servicio de Anatomía Patológica, para su procesamiento y estudio histológico.

Todos los pacientes fueron informados telefónicamente del resultado histológico. Aquellos con metaplasia intestinal en el segmento comprendido entre la UEC y la UEG eran citados para realización de manometría y pHmetría, el resto continuaban sus revisiones como tenían establecidas por su especialista.

Este estudio fue presentado al Comité ético del Hospital Virgen de las Nieves, que exigió para su aceptación un informe de la Sociedad Española de Patología Digestiva, en el que se demostrará que la toma de biopsia sobre tejido sano no conllevaba un riesgo inaceptable para el enfermo.

#### **4.4.1.- ESTUDIO CLÍNICO**

En la historia clínica se recogieron los siguientes datos (Anexo II)

- El motivo por el que se indicaba la endocopia
- Los datos de filiación
- Hábitos tóxicos
  - Consumo de alcohol: cuantificándose en gramos/ día.
  - Tabaquismo
- Tratamiento habitual y posología.
- Presencia y cuantificación de los síntomas digestivos y extra-digestivos relacionados con el RGE
- Presencia y características del dolor abdominal

#### 4.4.2.- ESTUDIO ENDOSCÓPICO

A los pacientes se les sedaba con midazolán a dosis de entre 3-5 mg, en función del peso, con el fin de mejorar la tolerancia a la prueba.

Para la realización de la EDA se utilizó un videoendoscopio de la marca Olympus, de un solo canal, modelo GIF Q-145, y siempre fueron practicadas por tres médicos adjuntos experimentados del Servicio de Digestivo.

Con el fin de disminuir la variabilidad interexplorador y conseguir una objetividad mayor, todas las exploraciones fueron grabadas en video sistema VHS, y reevaluadas por el endoscopista adjunto y un médico en formación.

Las mediciones de los distintos puntos anatómicos se realizaron al introducir el endoscopio, pues consideramos que si mediamos a la retirada del endoscopio y tras haber insuflado aire en el estómago, se podrían haber reducido pequeñas hernias de hiato y por lo tanto no serían diagnosticadas.

1) Se midió tomando como referencia los incisivos la distancia de éstos a :

- **Entrada a la Boca de Killian** o esfínter esofágico superior.  
**Línea Z o unión escamocolumnar:** definida como la zona de transición donde la mucosa rosada del esófago se continúa con la mucosa rojiza del estómago.
- **Unión esofagogástrica:** identificándose como el borde proximal de los pliegues gástricos.
- **Impronta diafragmática:** zona de compresión extrínseca que se modifica con los movimientos respiratorios.

2) Se analizó:

- **La morfología de la unión escamocolumnar (Anexo III)** (Wallner, Sylvan y Janunger 2002) clasificándose en:
  - a) **Grado 0:** Línea Z bien definida con forma de circunferencia lineal o ligeramente serrada, pero sin lengüetas ni islotes en la mucosa esofágica.

- b) Grado I: Línea Z irregular existiendo lengüetas menores de 5 mm o islotes en el epitelio columnar.
  - c) Grado II: Lengüetas entre 0.5-3 cm de longitud. Se requiere que la anchura de la base de la lengüeta sea menor que la longitud de la misma.
  - d) Grado III: Lengüetas de epitelio columnar con longitud mayor de 3 cm, o cuando existe un desplazamiento craneal de la línea Z mayor de 3 cm (Esófago de Barrett endoscópico).
- **La presencia de esofagitis endoscópica** según la clasificación de Savary-Miller (Savary y Miller 1978):
    - a) Grado I: erosiones lineales no confluentes
    - b) Grado II: erosiones confluentes
    - c) Grado III: erosiones circunferenciales.
    - d) Grado IV: estenosis y/o úlceras
  - **La presencia de hernia hiatal**: si la distancia entre la unión esofagogástrica y la impronta diafragmática era mayor de 2 cm.
  - Se consideró que existía **Barrett corto endoscópico** si la distancia entre la unión escamocolumnar y la unión esofagogástrica era mayor de 1 cm y menor de 3 cm.
  - Se consideró que existía **Barrett largo endoscópico** si la distancia entre la unión escamocolumnar y la unión esofagogástrica era mayor de 3 cm.
  - Otros **lesiones gastroduodenales**: úlceras, pólipos, lesiones agudas de la mucosa.

Para la recogida de los datos se utilizó la plantilla expuesta en el Anexo V

- 3) La toma de biopsias se realizó siguiendo las directrices de la actualización de la reunión de Sydney (Dixon, Genta, Yardley, Correa, 1996).

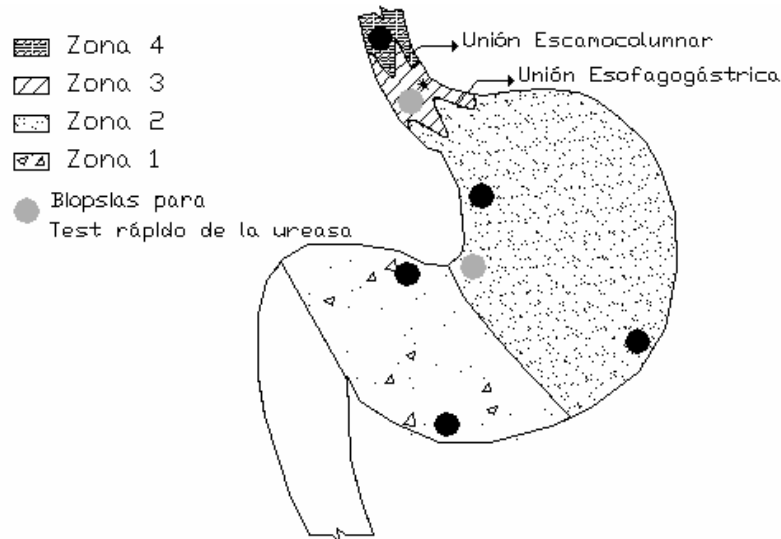
Para ello se utilizó pinzas fungibles, biopsy forceps, de 160 cm de longitud y 2.2 mm de diámetro de la marca *Boston Scientific*.

Se obtuvieron:

- 2 biopsias de antro, una en curvatura mayor y otra en la menor, a unos 2-3 cm del píloro (Zona 1)
- 2 biopsias de cuerpo una en curvatura mayor y otra en curvatura menor, a 4cm por encima de la incisura (Zona 2)
- 1 biopsia en la incisura
- 1 biopsia en la unión esofagogástrica
- En función de la longitud del segmento comprendido entre la UEG y la línea Z, se obtuvieron entre 4 ó 5 biopsias; si este segmento era menor o igual que 1cm se tomaron 4 biopsias: una en cada cuadrante; y si era mayor de 1cm se obtuvieron
- 5 biopsias: 2 justo distal a la línea Z, 2 justo por encima del borde proximal de los pliegues gástricos y 1 a mitad de distancia entre la línea Z y la UEG (Zona 3)
- 1 biopsia de esófago, 3cm por encima de la unión escamocolumnar (Zona 4)



En la figura 1 se muestra esquemáticamente las zonas de las que se obtuvieron las biopsias



\* Si la longitud es mayor de 1 cm se obtienen 5 biopsias  
 \* Si la longitud es menor de 1 cm se obtienen 4 biopsias

Figura 1. Localización de las distintas áreas gástricas donde se obtuvieron las biopsias

La biopsia procedente de la incisura y la obtenida de la porción proximal de los pliegues gástricos se utilizaron para investigar la presencia de *H. pylori* mediante la prueba rápida de ureasa para tejidos (Jatrox ®-H.p. Test.). Se consideró positivo el viraje de color en las primeras 24 horas.

Las muestras de esófago, antro y cuerpo se enviaban de forma individualizada, en tubos de biopsia de poliestireno de 5 ml y de fondo plano, con formol al 10%, al Servicio de Anatomía Patológica. Los tubos se identificaban con el nombre del enfermo y un código para reconocer la región de la que se obtuvieron. La distribución de las biopsias procedentes del segmento comprendido entre la UEG y la UEC dependía de la longitud del mismo; si la distancia era menor o igual que 1cm, las cuatro muestras eran enviadas en el mismo bote de biopsia y, si era mayor 1 cm, se distribuían en tres botes: uno para las dos biopsias obtenidas por debajo de la línea Z, otro para las dos biopsias

obtenidas justo por encima del borde proximal de los pliegues gástricos, y un tercero para la obtenida de la zona intermedia.

#### **4.4.3.- ESTUDIO HISTOLÓGICO**

##### **4.4.3.1.- TINCIONES**

Las muestras de tejido procedentes de la zona 1,2, 3 se tiñeron con las técnicas de:

- Hematoxilina-Eosina
- Azul Alcian a pH 2,5
- Giemsa
- PAS (Ácido Periódico de Schiff)

Para la evaluación de la biopsia obtenida de la zona 4 se tiñó, únicamente con Hematoxilina- Eosina.

Se definió:

- **Metaplasia intestinal** (Dixon y cols,1996): cuando existían células caliciformes "goblet", Azul alcian a pH 2.5 positiva.
- **Atrofia** (Dixon y cols,1996):  
Adelgazamiento de la mucosa y pérdida de las glándulas.  
Para definir la atrofia en antro, debe de haber menos de dos glándulas por sección.
- **Infiltrado inflamatorio** (Dixon y cols 1996):
  - a) presencia de polimorfonucleares,
  - b) presencia de más de 2 células plasmáticas.por campo,
  - c) más de 10 linfocitos por cada 100 células epiteliales.
- **Esofagitis Microscópica:** (Zentilin y cols 2005):
  - a) hiperplasia de las células basales,
  - b) elongación de las papilas
  - c) aumento de polimorfos nucleares, especialmente de los eosinófilos.

- **Epitelio tipo Fúndico:** (Dixon y cols 1996) definido por la existencia de:
  - a) foveolas que ocupan aproximadamente el 25% del grosor de la mucosa
  - b) glándulas parecidas a las del cuerpo gástrico estrechamente empaquetadas
  - c) células parietales y principales
  
- **Epitelio tipo Cardial** (Dixon y cols 1996) definido por la existencia de:
  - a) foveolas que ocupan la mitad del grosor de la mucosa
  - b) glándulas mucosas forman paquetes laxos o poco apretados y a veces forman quistes
  - c) ausencia de células parietales
  
- **Displasia** definido por la existencia de:
  - a) alteraciones de la arquitectura
  - b) atipia celular

Para la recogida de datos se utilizó la plantilla expuesta en el Anexo IV.

#### **4.4.3.2.- ESTUDIO INMUNOHISTOQUÍMICO**

El estudio de citoqueratinas CK7/20 se realizó en aquellas muestras procedentes de la zona 3, dónde las técnicas de tinción habían puesto de manifiesto la presencia de células calcificiformes.

Para el estudio de la citoqueratina CK7 se utilizaron los Monoclonal Mouse Anti-Human Cytokeratin 7, DakoCytomation ®, a una dilución 1:50. Para la citoqueratina CK 20 se utilizaron los Monoclonal Mouse Anti-Human Cytokeratin 20, DakoCytomation ®, a una dilución 1:25.

La finalidad del estudio inmunológico era poder definir la metaplasia intestinal tipo Barrett según el patrón de citoqueratinas.

Se definió el patrón de citoqueratinas tipo Barrett cuando la CK7 tenía una distribución difusa en la superficie del epitelio, en las glándulas superficiales y profundas, con una intensidad de tinción de moderada a fuerte y, la CK20 teñía débilmente la superficie del epitelio y de las glándulas superficiales pero estaba ausente en las glándulas profundas (Ormsby y cols 1990).

#### **4.4.4.- PHMETRÍA ESOFÁGICA**

A los pacientes con metaplasia intestinal en la unión esofagogástrica se les realizó una manometría y pHmetría esofágica, para ello se retiraron los IBP una semana antes de la prueba, y los calcioantagonistas y procinéticos 24 horas antes.

La manometría se realizó vía nasal, con una sonda de la marca Medtronic® de 3,5 mm de diámetro, de 4 canales separados entre si 5cm y perfundidos a una presión de 15 psi con bomba hidroneumocapilar (Synectics Medical, modelo PC 8 CH). Se registró las presiones del esfínter esofágico inferior y el comportamiento motor del cuerpo esofágico, empleando para su evaluación las escalas refrendadas por el Grupo Español de Motilidad Digestiva (1997).

Se efectuó el estudio de pH 24 horas con sonda de un canal de 1,8 mm de diámetro y electrodo de antimonio (Medtronic ® multi-use pH catheter) y un medidor Digitrapper MKIII Synectics Medical. Se definió reflujo ácido como una caída de pH por debajo de 4.0.

Al paciente se le entregaba una plantilla donde apuntaba: el horario de comidas, las horas en posición supina y el momento en el que presentaba los síntomas (Anexo VI)

Para la valoración de los resultados se utilizó el índice de DeMeester, tabla 1. Se consideró normal una puntuación < de 14.7 (Grupo Español de motilidad, 1997).

El Software utilizado para la realización de ambas pruebas fue el Polygram for Windows. Versión 2.03 (Synectics Medical, 1997. Medtronic ®).

<b>Número de Reflujos ácidos</b>	(refl/24horas)
<b>Número de reflujo ácidos Largos</b>	(refl/24horas)
<b>Reflujo Acido más Largo</b>	(min)
<b>Porcentaje.Tiempo total pH por debajo de 4.00</b>	(total%)
<b>Porcentaje. Tiempo pH por debajo de 4.00 en bipestación</b>	(Biped%)
<b>Tiempo pH por debajo de 4.00 en supino</b>	(Supino %)
<b>Puntuación Total Normales de DeMeester</b>	<14,72 (percentil 95)

*Tabla 1.- Puntuación DeMeester. Variables utilizadas*

## **4.5.- MÉTODO ESTADÍSTICO**

### **4.5.1.- MUESTRA**

A partir de la bibliografía publicada, tomando una prevalencia del 10% para la metaplasia intestinal con una confianza del 95% y un margen de error del 5%, se necesitaba un total de 115 pacientes. Previendo un 2% de pérdidas tendríamos un total de 118 pacientes.

La muestra no tiene por qué verse afectada por la edad, sexo, criterios clínicos o geográficos dentro de nuestra zona, ya que vienen sin ningún tipo de selección previa.

### **4.5.2.- VARIABLES**

#### **4.5.2.1.- VARIABLE DEPENDIENTE**

La presencia de metaplasia intestinal en el área de la unión esofagogástrica (células goblet en la zona comprendida entre la unión escamocolumnar y el borde proximal de los pliegues gástricos).

#### **4.5.2.2.- VARIABLES INDEPENDIENTES**

##### **4.5.2.2.1.- CLÍNICAS**

- A) Edad
- B) Sexo
- C) Indicación de EDA con las siguientes categorías:
  - Reflujo gastroesofágico
  - Sospecha de ulcus
  - Dispepsia
  - Otras
  
- D) Consumo de tabaco con las siguientes categorías:
  - No fumadores: consumo < 1 cigarro/mes
  - Exfumador: abandono del hábito tabáquico como mínimo desde el año previo
  - Fumador ≤ 1 paquete/día
  - Fumador > 1 paquete/día
  
- E) Consumo de Alcohol con las siguientes categorías:
  - No bebedor: nunca ha consumido alcohol o esporádicamente en pequeñas cantidades
  - Exbebedor: abandono del consumo de alcohol, como mínimo desde el año previo
  - Bebedor ≤ 60 gramos de etanol/día
  - Bebedor de > 60 gramos de etanol/día
  
- F) Medicación habitual, tratamiento que sigue el enfermo como mínimo durante un mes, con las siguientes categorías:
  - No toma
  - IBP
  - AINES
  - Antih2

- Procinéticos
  - Ansiolíticos
  - Otros
- G) Síntomas típicos de RGE (pirosis y regurgitaciones):
- No
  - Sí
- H) Episodios de pirosis con las siguientes categorías:
- Ninguno ó < 1episodio/mes
  - ≥ 1episodio/diario
  - ≥ 1episodio/semana
  - ≥ 1episodio/mes
- I) Episodios de regurgitaciones. Con las siguientes categorías:
- Ninguno ó < 1episodio/mes
  - ≥ 1episodio/diario
  - ≥ 1episodio/semana
  - ≥ 1episodio/mes
- J) Síntomas atípicos (crisis asfícticas nocturnas, disfonía, carraspeo, parestesias faríngeas):
- Presentes
  - Ausentes
- K) Otros síntomas(asma, tos, dispepsia, disfagia, dolor abdominal):
- Presentes
  - Ausentes

**4.5.2.2.2.- ENDOSCÓPICAS**

- A) Distancia desde los incisivos a la línea Z
- B) Longitud entre la unión esofagogástrica y la unión escamocolumnar con las siguientes categorías:
- Coincidentes
  - $\geq 1\text{cm}$
- C) Morfología de la línea Z (definida en página 55) con las siguientes categorías:
- Grado 0
  - Grado I
  - Grado II
  - Grado III
- D) Esofagitis, según la clasificación de Savary-Miller (definida en página 56), con las siguientes categorías:
- No
  - Grupo I: grado I de la clasificación de Savary
  - Grupo II: grado II y III de la clasificación de Savary
  - Grupo III: grado IV de la clasificación de Savary
- E) Hernia de Hiato por deslizamiento:
- No
  - Sí
- F) Test rápido de la ureasa para tejidos con las siguientes categorías:
- Negativo en incisura y en la UEG
  - En UEG positivo e incisura negativo
  - En UEG negativo e incisura positivo



- Los dos positivos
  
- G) Test rápido de la ureasa para tejidos en UEG:
  - Positivo
  - Negativo
  
- H) Test rápido de la ureasa para tejidos en incisura:
  - Positivo
  - Negativo
  
- I) Lesiones gastroduodenales con las siguientes categorías:
  - Inexistentes
  - Lesiones agudas
  - Ulcus duodenal
  - Ulcus gástrico
  - Otras

#### **4.5.2.2.3.- HISTOLÓGICAS**

- A) Infiltrado inflamatorio Antral:
  - No
  - Sí
  
- B) Infiltrado inflamatorio en Cuerpo:
  - No
  - Sí
  
- C) Infiltrado inflamatorio en Unión esofagogástrica:
  - No
  - Sí

- D) Atrofia de la mucosa antral:
- No
  - Sí
- E) Atrofia de la mucosa de cuerpo:
- No
  - Sí
- F) Displasia de la mucosa antral:
- No
  - Sí
- G) Displasia de la mucosa de cuerpo:
- No
  - Sí
- H) Displasia de la mucosa de la UEG:
- No
  - Sí
- I) Metaplasia intestinal en antro:
- No
  - Sí
- J) Metaplasia intestinal en cuerpo:
- No
  - Sí
- K) Tipos de epitelios en el área esofagogástrica.(Definidos en página 60):
- Tipo cardial
  - Tipo fúndico u oxíntico

L) Patrón de citoqueratinas tipo Barrett:

- No
- Sí

#### **4.5.2.2.4.- VARIABLES MANOMÉTRICAS**

A) Alteraciones de la motilidad:

- No
- Sí

B) Tono del EEI

C) Longitud del EEI

#### **4.5.2.2.5.- VARIABLES DE PHMETRÍA**

A) Índice DeMeester:

- Patológico
- Normal

#### **4.5.3.- ANÁLISIS DE LOS DATOS**

##### **4.5.3.1.- ESTUDIO DESCRIPTIVO**

Para todas las variables cualitativas se ha estudiado su distribución en la muestra (valor absoluto y proporción sobre el total).

Con respecto a las variables cuantitativas, se ha obtenido sus estadísticos de tendencia central (media) y dispersión (rango y desviación estándar).

#### **4.5.3.2.- ESTUDIO ANALÍTICO**

##### **4.5.3.2.1.- ANÁLISIS BIVARIANTE**

Para las variables independientes cualitativas, se ha comparado la metaplasia intestinal en la unión esofagogástrica entre las categorías de cada variable cualitativa mediante el test de la  $X^2$ , y riesgo relativo (RR) cuando las variables tenían 2 categorías.

Para variables independientes cuantitativas; se ha comparado la metaplasia intestinal en la unión esofagogástrica entre las categorías de cada variable cuantitativa mediante el test de la t de Student.

Para todas las comparaciones del análisis bivalente se ha tomado como límite para la significación estadística un valor de p igual o menor a 0,05

Se utilizó el paquete informático SPSS.versión.15 para el análisis estadístico.

##### **4.5.3.2.2.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE**

Se llevó a cabo un análisis de regresión logística multivariante, tomando como variable dependiente la presencia de metaplasia intestinal en la unión esofagogástrica y como variables independientes las que tuvieron un valor de p inferior a 0.20 en el análisis bivalente. El procedimiento de introducción de variables predictoras en el modelo fue hacia adelante con razón de verosimilitud, con criterio de entrada  $p < 0.05$  y criterio de salida  $p > 0.10$ .

Se incluyó además la variable tabaco que, aunque en el análisis bivalente su valor de p fue superior a 0.20, es de especial relevancia clínica en la predicción de MI.

#### **4.6.- DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

- 1) La variabilidad interexplorador que se intentó reducir grabando las exploraciones en vídeo y revisándolas posteriormente.
- 2) La falta de consenso entre endoscopistas para definir las estructuras de la zona estudiada, principalmente la unión gastroesofágica.

- 3) El dinamismo de este área que haya podido dar lugar a errores de medición y de localización de las biopsias.
- 4) EL alto porcentaje de pacientes que estaba en tratamiento con IBP y AINES en el momento de realización de la endoscopia. Lo que constituye motivo de exclusión.
- 5) La sedación del enfermo y la toma múltiple de biopsias determinaban un tiempo de exploración mayor por lo que, debido a la carga asistencial, se nos limitó el número de exploraciones diarias que se podían realizar para el estudio.
- 6) La falta de experiencia del anatomopatólogo en el estudio de citoqueratinas.

#### **4.7.- MÉTODO BIBLIOGRÁFICO**

- A) Para la revisión bibliográfica se utilizó la base de datos pudmed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/))
- B) Referencias bibliográficas según el estilo Harvard

## **1.- CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**TITULO DEL ESTUDIO :** Prevalencia de metaplasia intestinal en el esófago distal y la unión esófago-gástrica , su relación con H. Piloni y reflujo Gastroesofágico.

Como usted sabe ha venido para la realización de una endoscopia digestiva que su médico le ha pedido para diagnosticarle mejor su problema. Ya se le ha dado una hoja informativa donde usted expresa su consentimiento para la realización de dicha endoscopia.

ADEMÁS APROVECHANDO la realización de la endoscopia, si usted da su consentimiento, le tomaremos unas biopsias, que se utilizarán solo para este estudio, para ver si existen lesiones que al cabo de los años puedan favorecer la aparición de cáncer en el esófago-estómago. El objeto de nuestro estudio es ver la frecuencia de dichas lesiones y hacer un seguimiento.

Estas BIOPSIAS consiste en la toma de unas muestras superficiales, de la mucosa, de 1-2 mm, que no duelen y solo nos llevará unos 2-3 minutos más. Los riesgos son los mismos de los que se le ha informado en la hoja de consentimiento para la endoscopia.

Yo .....

- He leído la hoja de información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido suficiente información sobre el estudio
- He hablado con.....
- Los datos obtenidos son confidenciales aunque a usted en el caso de ser que positivos se le informara debidamente de ello.
- Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos .
- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Fecha y firma del participante

### 1.- DATOS CLÍNICOS

**NOMBRE:**

EDAD.....SEXO

{	HOMBRE	<input type="checkbox"/>
	MUJER	<input type="checkbox"/>

TFNO.....DIRECCION.....

.....Nº

Historia.....NºSS.....

Nºendoscopia.....

**INDICACIÓN de la ENDOSCOPIA:**

	<b>SI</b>	<b>NO</b>
Enfermedad por reflujo gastro- esofágico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sospecha de ulcus.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Estudio de dispepsia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Otras:

**ENFERMEDADES PREVIAS O ACTUALES**

**HÁBITOS TÓXICOS**

TABACO: .....paquetes/día.....años

EXFUMADOR desde.....años

ALCOHOL.....gramos/día.....años

EXBEBEDOR desde.....años

**MEDICACIÓN HABITUAL** ( Dosis y Duración)

**SINTOMAS Y FRECUENCIA:**

	no	episodios/día	episodios/semana	episodios/mes
PIROSIS				
REGURGITACIONES				
DISFAGIA				
DISPEPSIA				
ODINOFAGIA				
TOS				
ASMA				
CRISIS DE ASFIXIA NOCTURNA				
DISFONIA				
CARRASPEO				
PARESTESIA FARNIGEAS				

**DOLOR**

	Hipocondrio derecho	Hipocondrio Izquierdo	Epigastrio	Hemiabdomen inferior	Centro Abdominal
<b>LOCALIZACION</b>					



	Duración/episodio	nº de Episodios/día	Tiempo de evolución
FRECUENCIA			

	Cólico	Continuo	Punzante	Sordo
CARACTERÍSTICAS				

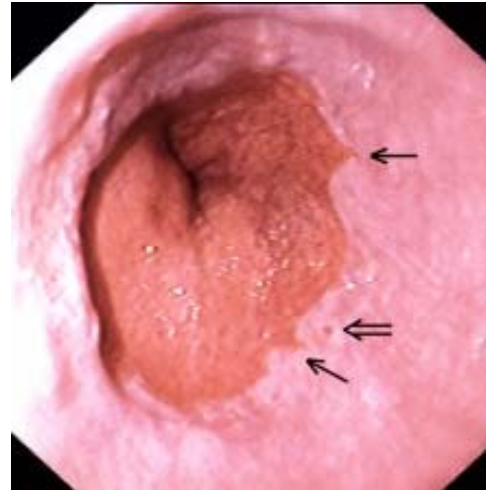
	Baja	Media	Alta
INTENSIDAD			

	Desencadentes	Atenuantes
FACTORES		

## MORFOLOGÍA DE LA UNIÓN ESCAMOCOLUMNAR



**GRADO 0**



**GRADO I**



**GRADO II**



**GRADO III**

Wallner B, Sylvan A, Janunger KG (2002). Endoscopic assessment of the “Z-line” (squamocolumnar junction) appearance: reproducibility of the ZAP classification among endoscopists. *Gastrointest Endosc*, 55(1):65-9.

## 1.- DATOS ENDOSCOPICOS

### 1.- DISTANCIAS MEDIDAS AL INTRODUCIR EN ENDOSCOPIO

I-EES	I- LINEA Z	I-U E-G	I-ID

**EES:** esfinter esofagico superior

**LINEA Z:** unión escamocolumnar

**U E-G :** unión esófago-gástrica

**I.D:** impronta diafragmática

### 2.-HERNIA HIATAL

SI  Tamaño:

NO

### 3.-LINEA Z

<b><u>Grado 0:</u></b> Línea Z bien definida, con forma de circunferencia lineal o ligeramente serrada, pero sin lengüetas ni islotes en la mucosa esofágica	
<b><u>Grado I:</u></b> Línea Z irregular existiendo lengüetas menores de 5 mm o islotes en el epitelio columnar.	
<b><u>Grado II:</u></b> Lengüetas entre 0.5-3 cm de longitud y con base más corta que la longitud	
<b><u>Grado III:</u></b> Lengüetas de epitelio columnar con longitud mayor de 3 cm, o cuando existe un desplazamiento craneal de la línea Z mayor de 3 cm	

**4.- ESOFAGITIS: GRADO y LONGITUD. ( Savaray- Miller)**

<b>Grado I: erosiones lineales no confluentes</b>	
<b>Grado II: erosiones confluentes</b>	
<b>Grado III: erosiones circunferenciales</b>	
<b>Grado IV: estenosis y/o úlceras</b>	

**5.- OTRAS LESIONES**

**DATOS HISTOLÓGICOS**

Nº :

HC:

	Antro		Cuerpo		Unión gastroesofágica				Esófago
	A 1	A 2	C 1	C 2	1	2	3	4	
<b>H. pylory</b> (0-1-2-3)									
<b>Neutrófilos</b> (0-1-2-3)									
Lámina propia									
Epitelio									
<b>C. mononucleares</b> (0-1-2-3)									
Linfocitos									
Monocitos									
C. plasmatica									
Eosinofilos									
<b>Atrofia</b> (0-1-2-3)									
<b>Disposición glandular</b>									
Laxa									
Apretada									
Tortuosa									
Ramificada									
<b>Metaplasia</b>									
Grado (0-1-2-3)									
Tipo (I-II-III)									
<b>Cel. Globet</b> O									
AB									
<b>Cel. Cilíndricas</b> O									
AB									
<b>No Absortivas</b> PAS									
MB									

	Antro		Cuerpo		Unión gastroesofágica				Esófago
	A1	A 2	C1	C 2	1	2	3	4	
<b>Cel. Absortivas</b>	O								
	AB								
	PAS								
	MB								
<b>Displasia</b>	(Tipo)								
	(Grado: lev – mod – grav)								
<b>Erosión</b>									
<b>Folículos linfoides</b>									
<b>Hiperplasia foveolar</b>									
<b>Hperplasia C. Enterocromafin</b>									
<b>Elongación papilar</b> (0-25-50-75-100%)									
<b>Basal/Mucosa</b> (0-25-50-75-100%)									
<b>Cel. Parietales</b>									
<b>Cel principales</b>									
<b>Fibrosis lámina propia</b>									
<b>CK7/CK20</b>									

## **pHmetría**

**Nombre :**

Vendrá al día siguiente a las ..... horas

**COMIDAS ( hora y min)**

**COMIENZO**

**FINAL**

1.-	.....	.....
2.-	.....	.....
3.-	.....	.....
4.-	.....	.....
5.-	.....	.....

**TUMBADO ( hora y min)**

**ACOSTARSE**

**LEVANTARSE**

1.-	.....	.....
2.-	.....	.....
3.-	.....	.....
4.-	.....	.....

**SINTOMAS (hora y min)**

ARDOR :

VÓMITOS :

REGURGITACIONES (bocanadas) :

DOLOR :

TOS :

ASFIXIA :

## **5. RESULTADOS**



## **5.1.- ESTUDIO DESCRIPTIVO**

### **5.1.1.- PREVALENCIA DE METAPLASIA INTESTINAL**

Se les ofreció participar en el estudio a 152 pacientes que cumplían los criterios de inclusión. Aceptaron 123 y los 29 restantes se negaron por miedo a la toma de biopsias y a la mayor duración de la gastroscopia. Tras la realización del estudio endoscópico e histológico, 3 enfermos fueron diagnosticados de esófago de Barrett largo y por lo tanto excluidos. De los 120 pacientes incluidos en el estudio 11 fueron diagnosticados de metaplasia intestinal (MI) en la unión esofagogástrica (UEG), siendo la prevalencia de 9,2%.

### **5.1.2.- VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS**

De los 120 sujetos incluidos en el estudio, 52 eran varones (43,3%) y 68 mujeres (56,7 %). La media de la edad fue de  $42\pm 12,57$  años, con 19 años el paciente más joven y 80 años el mayor.

### **5.1.3.- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

#### **5.1.3.1.- INDICACIÓN DE ENDOSCOPIA**

Los motivos más frecuentes, por los que a los enfermos se les indicaba la realización de la endoscopia digestiva alta, fueron la ERGE, 55,8% y la dispepsia, 21,7%. Entre las otras indicaciones se encontraban: la sospecha de úlcus (n=11) el sondaje biliar (n=6), estudio de anemia (n=2), enfermedad celíaca (n=1), vómitos matutinos (n=1); endoscopia previa a colecistectomía (n=1), dolor torácico atípico (n=1); disfagia (n=1); alergia a *anisaki* (n=1) y revisión de polipectomía gástrica (n=2) (tabla1).

INDICACIÓN DE ENDOSCOPIA		N	%
	Clinica de RGE	67	56,0
	Dispepsia	26	22,0
	Sospecha de ulcus	11	9,0
	Otros	16	13,0
	<b>Total</b>	<b>120</b>	<b>100,0</b>

Tabla 1 .Distribución de la muestra según la indicación de realización de gastroscopia

### 5.1.3.2.- SÍNTOMAS

Los síntomas referidos por la mayor parte de la muestra fueron los relacionados con la ERGE, aunque este no fuese el motivo por el que se indicó la endoscopia. La pirosis y /o las regurgitaciones, denominadas síntomas típicos de la ERGE, estaban presentes en el 85% de los paciente. La tos crónica, la disfonía, las parestesias faríngeas y el carraspeo, considerados síntomas atípicos de la ERGE, eran referidos por el 51,7% de los pacientes. Otros síntomas como el dolor y la distensión abdominal, o la disfagia, los padecían el 88,3% de la muestra. El las tablas 2, 3 y 4 se representa la distribución de la muestra según los síntomas referidos.

SINTOMAS TÍPICOS		N	%
	NO	18	15,0
	SI	102	85,0
	<b>Total</b>	<b>120</b>	<b>100,0</b>

Tabla 2. Distribución de la muestra según la presencia de síntomas típicos de ERGE (pirosis y/o regurgitaciones)

SINTOMAS ATÍPICOS		N	%
	NO	58	48,3
	SI	62	51,7
	<b>Total</b>	<b>120</b>	<b>100,0</b>

Tabla 3. Distribución de la muestra según la presencia de síntomas atípicos

OTROS SÍNTOMAS		N	%
	NO	14	11,7
	SI	106	88,3
	Total	120	100,0

Tabla 4. Distribución de la muestra según la presencia otros síntomas

### 5.1.3.2.1.- SÍNTOMAS TÍPICOS DE ERGE

#### a) Pirosis

La pirosis fue el síntoma más frecuentemente referido por los pacientes, así el 82,5% de la muestra había tenido al menos un episodio al mes. En cuanto a la frecuencia de presentación de los episodios, era diaria en 49 de los pacientes, semanal en 29 y tenían algún episodio mensual aislado 21 (tabla 5).

Atendiendo a criterios estadísticos, bajo número de sujetos en varias de las casillas, las categorías de esta variable se recodificaron en dos grupos: pacientes que no presentaban síntomas o < de 1 episodio de pirosis al mes (n=21) y pacientes con  $\geq 1$  episodio al mes (n=99) (tabla 6)

EPISODIOS DE PIROSIS		N	%
	Ninguno ó <1/ mes	21	17,5
	$\geq 1$ diario	49	40,8
	$\geq 1$ semanal	29	24,2
	$\geq 1$ mensual	21	17,5
	Total	120	100,0

Tabla 5. Distribución de la muestra según la frecuencia de presentación de los episodios de pirosis.

EPISODIOS DE PIROSIS		N	%
	Ninguno ó <1/ mes	21	17,5
	$\geq 1$ mes	99	82,5
	Total	120	100,0

Tabla 6. Distribución de la muestra según la frecuencia de presentación de los episodios de pirosis recodificada

### b) Regurgitaciones

El 64,2 % de los pacientes presentaban al menos un episodio mensual de regurgitaciones. En cuanto a la frecuencia de presentación de los episodios, era diaria en 14 de los pacientes, semanal en 23 y 40 tenían algún episodio aislado al mes (tabla 7). Atendiendo a criterios estadísticos, bajo número de sujetos en varias de las casillas, las categorías de esta variable se recodificaron en dos grupos: pacientes que no presentaban síntomas o < de 1 episodio de pirosis al mes (n=43) y pacientes con  $\geq 1$  episodio al mes (n=77) (tabla 8)

EPISODIOS DE REGURGITACIONES		N	%
	Ninguno ó <1/ mes	43	35,8
	$\geq 1$ diario	14	11,7
	$\geq 1$ semanal	23	19,2
	$\geq 1$ mensual	40	33,3
	<b>Total</b>	<b>120</b>	<b>100,0</b>

Tabla 7. Distribución de la muestra según la frecuencia de presentación de los episodios de regurgitaciones

EPISODIOS DE REGURGITACIONES		N	%
	Ninguno ó <1/ mes	43	35,8
	$\geq 1$ mensual	77	64,2
	<b>Total</b>	<b>120</b>	<b>100,0</b>

Tabla 8. Distribución de la muestra según la frecuencia de presentación de los episodios de regurgitaciones recodificadas

### 5.1.3.3.- HÁBITOS TÓXICOS

#### a) Alcohol

El consumo de alcohol entre los sujetos de la muestra era bajo. El 60,8% no consumía bebidas alcohólicas y el 32,5 % lo hacían en cantidades inferiores a 60 gr/día (tabla 9).

CONSUMO DE ALCOHOL		N	%
	No	73	60,8
	Exalcohólico	7	5,9
	<60gr/día	39	32,5
	>60gr/día	1	0,8
	<b>Total</b>	<b>120</b>	<b>100,0</b>

Tabla.9 Distribución de la muestra según el consumo de alcohol

Debido al bajo número de sujetos en varias de las casillas, atendiendo a que los efectos del alcohol se minimizan tras 6 meses de abstinencia y que ningún paciente de la muestra era cirrótico (criterio de exclusión), las categorías de esta variable se recodificaron en dos grupos: no consumidores (exalcohólicos y los no bebedores n=80) y consumidores (n=40) (tabla 10).

CONSUMO DE ALCOHOL		N	%
	Consumidores	80	66,7
	No consumidores	40	33,3
	<b>Total</b>	<b>120</b>	<b>100,0</b>

Tabla 10. Distribución de la muestra según la variable consumo de alcohol recodificada

#### b) Tabaco

Respecto al consumo de tabaco, el 50,8% de la muestra nunca había fumado y los que lo hacían fumaban menos un paquete al día, 25,8% de la muestra (tabla 11).

CONSUMO DE TABACO		N	%
	No	61	50,8
	Exfumador	20	16,7
	≤1 paquete/día	31	25,8
	>1 paquete/día	8	6,7
	<b>Total</b>	<b>120</b>	<b>100,0</b>

Tabla 11. Distribución de la muestra según el consumo de tabaco

Esta variable se recodificó en dos grupos: pacientes no fumadores que incluía el 50,8% de los pacientes y pacientes fumadores o exfumadores que incluía al 49,2% de la muestra. Esta última asociación se realizó atendiendo al hecho de que los efectos nocivos del tabaco se consideran que pueden mantenerse durante los cinco años posteriores al abandono del tabaquismo. (tabla 12)...

CONSUMO DE TABACO		N	%
	Nunca	61	50,8
	Fumador ó Exfumador	59	49,2
	<b>Total</b>	<b>120</b>	<b>100,0</b>

Tabla 12. Distribución de la muestra según el consumo de tabaco recodificado

#### 5.1.3.4.- CONSUMO HABITUAL DE FÁRMACOS

La mayor dificultad que encontramos a la hora de seleccionar la muestra fue que un porcentaje muy elevado de los enfermos, derivados al Servicio de endoscopias, estaban en tratamiento con IBP y/o AINES (criterio de exclusión).

De los pacientes incluidos en el estudio tomaba medicación de forma habitual el 72,5% mientras que el resto, el 27,5% no tomaban fármacos o lo hacían esporádicamente durante menos de un mes. Los fármacos más frecuentes consumidos de forma habitual fueron: anti-H<sub>2</sub> en el 23,3% e IBP en el 18,3% (consumo de IBP al menos un mes antes de la endoscopia, pues el consumo en el último mes era criterio de exclusión) (tabla 13).

CONSUMO HABITUAL DE FARMACOS		N	%
	NO	33	27,5
	AINES	12	10,1
	IBP	22	18,3
	Anti-H2	28	23,3
	Procinéticos	3	2,5

CONSUMO HABITUAL DE FARMACOS		N	%
	Ansiolítico	7	5,8
	Otros	15	12,5
	Total	120	100,0

Tabla 13. Distribución de la muestra según el consumo habitual de fármacos

Atendiendo a criterios estadísticos, bajo número de individuos en las casillas, y médicos, fármacos que tienen o no un efecto directo sobre la secreción ácida, se reagruparon las categorías de esta variable en: no consumo; consumo de AINES; de antisecretores (Anti-H2 e IBP) y otros (ansiolíticos, procinéticos y otros) (tabla 14).

CONSUMO DE FARMACOS		N	%
	No	33	27,5
	AINES	12	10,0
	Antisecretores	50	41,7
	Otros	25	20,8
	Total	120	100,0

Tabla 14. Distribución de la muestra según la variable recodificada consumo habitual de fármacos

#### 5.1.4.- CARACTERÍSTICAS ENDOSCÓPICAS

##### 5.1.4.1.- ESOFAGITIS

El 33,3% de los pacientes presentó esofagitis endoscópica la cual se clasificó en tres grupos; Grupo I (erosiones longitudinales no confluentes) que incluía a los sujetos con esofagitis grado I según la clasificación de Savary; Grupo II (erosiones longitudinales confluentes) que incluía a los grados II y III de Savary; y Grupo III (complicaciones) que incluía al grado IV de Savary (tabla 15).

CLASIFICACIÓN DE LA ESOFAGITIS ENDOSCÓPICA		N	%
	No	80	66,7
	Grupo I	33	27,5
	Grupo II	6	5,0
	Grupo III	1	0,8
	<b>Total</b>	<b>120</b>	<b>100,0</b>

Tabla 15. Distribución de la muestra según la presencia y grado de esofagitis endoscópica

#### 5.1.4.2.- MORFOLOGÍA DE LA LÍNEA Z

La distancia media de los incisivos a la línea Z fue de 37,62 cm  $\pm$  2,73 cm, con valores extremos de 32 y 46 cm. El tipo de línea Z más frecuente fue el denominado grado I (definido en página 55 y 56), presente en el 58,3% de los sujetos (tabla 16).

Por criterios estadísticos, dispersión de los datos y atendiendo a la similitud entre los distintos tipos de línea Z, las categorías se recodificaron en dos: **Grado 0-I** (n=104); **Grado II-III** (n=16). De esta manera la mayor proporción de la muestra, el 86,7 %, presentaba una línea Z regular o con lengüetas ascendentes menores de 5 mm (Grado 0-I) (tabla 17).

MORFOLOGÍA DE LA LINEA Z		N	%
	Grado 0	34	28,3
	Grado I	70	58,4
	Grado II	13	10,8
	Grado III	3	2,5
	<b>Total</b>	<b>120</b>	<b>100,0</b>

Tabla 16. Distribución de la muestra según los tipos de línea Z

MORFOLOGÍA DE LA LINEA Z		N	%
	Grado 0-I	104	86,7
	Grado II-III	16	13,3
	<b>Total</b>	<b>120</b>	<b>100,0</b>

Tabla 17. Distribución de la muestra según la variable recodificada tipos de línea Z



#### 5.1.4.3.- LONGITUD ENTRE LA UNIÓN ESOFAGOGÁSTRICA Y ESCAMOCOLUMNAR

En la mayoría de los sujetos de la muestra, en el 87,5%, la unión escamocolumnar (línea Z) coincidía con la unión esofagogástrica (borde proximal de pliegues gástricos). Solamente en el 12,5% la distancia entre estos dos referentes anatómicos era mayor de 1 cm (tabla 18).

DISTANCIA ENTRE LA UNIÓN ESCAMOCOLUMNAR Y LA UNIÓN ESOFAGOGÁSTRICA		N	%
	Coincidentes	105	87,5
	≥1 cm	15	12,5
	Total	120	100

Tabla 18. Distribución de la muestra según la distancia entre la línea Z y la unión esofagogástrica

15 pacientes presentaban una distancia mayor de 1 cm entre la unión escamocolumnar y la unión esofagogástrica. En 7 de ellos, el manguito ascendente de mucosa gástrica o mucosa columnar tenía una longitud de 1 cm. en 5 entre 1 y 2 cm y en 3 pacientes entre 2 y 2,5 cm.

#### 5.1.4.4.- HERNIA HIATAL

El 58,5 % del total de la muestra fue diagnosticado de hernia hiatal, al ser la distancia entre la unión esofagogástrica (considerada como el borde proximal de los pliegues gástricos) y la impronta diafragmática mayor de 2 cm (tabla 19).

HERNIA HIATAL		N	%
	No	50	41,7
	Si	70	58,3
	TOTAL	120	100,0

Tabla 19. Distribución de la muestra según la presencia de hernia hiatal por deslizamiento

#### 5.1.4.5 LESIONES GASTRODUODENALES

En la mayoría de las endoscopias realizadas, 50,4%, no se encontraron lesiones gastroduodenales y cuando existían, las lesiones agudas de la mucosa gástrica fueron el hallazgo más frecuente (18,7%), (tabla 20). Atendiendo a criterios estadísticos, bajo número de paciente en algunas de las categorías, y a criterios médicos, lesiones relacionadas con la infección por *H. Pylori* se recodificó esta variable en las siguiente categorías: no lesiones ulceroerosivas (no lesiones y otros), (n=67) y lesiones ulceroerosivas (úlceras duodenales, úlceras gástricas, lesiones agudas de la mucosa gástrica) (n=53), (tabla 21).

LESIONES GASTRO- DUODENALES		N	%
	No	59	49,1
	Lesiones agudas	30	25
	Úlcera duodenal	21	17,5
	Úlcera gástrica	2	1,7
	Otros (pólipos gástricos atrofia mucosa, lesiones vasculares)	8	6,7
	<b>Total</b>	<b>120</b>	<b>100,0</b>

Tabla 20. Distribución de la muestra según la presencia de lesiones gastroduodenales ulceroerosivas

LESIONES GASTRO- DUODENALES ULCEROEROSIVAS		N	%
	No	67	55,8
	Si	53	44,2
<b>Total</b>	<b>120</b>	<b>100,0</b>	

Tabla 21. Distribución de la muestra según la variable lesiones gastroduodenales ulceroerosivas recodificada

#### 5.1.4.6.- TEST DE LA UREASA RÁPIDA PARA TEJIDOS

Se consideró que existía infección por *Helicobacter pylori* cuando el test de la ureasa para tejidos era positivo en la mucosa de al UEG y/o en mucosa de incisura, así 89 pacientes de los 120 fueron *Helicobacter pylori* positivos. La correlación entre ambas localizaciones fue buena ya que, en 83 pacientes de los 89, el *H. pylori* fue positivo en ambas localizaciones (tabla 22).

TEST DE LA UREASA		N	%
	(-)UEG/(-) incisura	31	25,8
	(+)UEG/(-) incisura	2	1,7
	(-)UEG/(+)incisura	4	3,3
	(+)UEG/(+)incisura	83	69,2
	<b>Total</b>	<b>120</b>	<b>100,0</b>

Tabla 22. Distribución de la muestra según el resultado del test de la ureasa

Por localizaciones, el test de la ureasa en la UEG fue positivo en 86 pacientes (71,7%) (tabla 23), y en incisura fue positivo 87 pacientes (72,5%) (tabla 14).

TEST DE LA UREASA EN UEG		N	%
	<b>Negativo</b>	34	28,3
	<b>Positivo</b>	86	71,7
	<b>Total</b>	<b>120</b>	<b>100,0</b>

Tabla 23. Distribución de la muestra según el resultado del test de la ureasa en cardias

TEST DE LA UREASA EN INCISURA		N	%
	<b>Negativo</b>	33	27,5
	<b>Positivo</b>	87	72,5
	<b>Total</b>	<b>120</b>	<b>100,0</b>

Tabla 24. Distribución de la muestra según el resultado del test de la ureasa en incisura

### 5.1.5.- CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

#### 5.1.5.1.- ESOFAGITIS

El estudio histológico del epitelio esofágico confirmó la presencia de esofagitis en todos los casos donde había lesión endoscópica, y rebeló cambios histológicos compatibles con esofagitis microscópica en 4 pacientes sin lesión endoscópica. No se hizo estudio con microscopio electrónico para observar la distancia intercelular. Atendiendo a criterios estadísticos, bajo número de sujetos en algunas de las casillas de la variable esofagitis endoscópica, y la buena correlación diagnóstica con la esofagitis histológica, se reagruparon estas dos variables en otra nueva: presencia de esofagitis endoscópica y/o histológica, con dos categorías: No (n=76); Sí (n=44) (tabla 25)

PRESENCIA DE ESOFAGITIS ENDOSCÓPICA Y/O HISTOLÓGICA		N	%
	No	76	63,3
	Sí	44	36,7
	<b>Total</b>	<b>120</b>	<b>100,0</b>

Tabla 25. Distribución de la muestra según la presencia de esofagitis endoscópica y/o histológica

#### 5.1.5.2.- HISTOLOGIA DEL ANTRO GÁSTRICO

Los datos histológicos que se estudiaron fueron: la infiltración de la mucosa por células inflamatorias, polimorfonucleares y mononucleares, la presencia de atrofia en la mucosa gástrica, de metaplasia intestinal y de displasia.

En la mucosa antral existía infiltración por células inflamatorias en el 62,5 % de los sujetos, atrofia mucosa en el 3,3 %, metaplasia intestinal en el 4,2% y en el 1,7 % displasia leve (tabla 26, 27, 28, 29)

INFILTRADO INFLAMATORIO ANTRAL		N	%
	No	45	37,5
	Si	75	62,5
	Total	120	100,0

Tabla 26. Distribución de la muestra según la presencia de infiltrado inflamatorio en la mucosa antral

ATROFIA MUCOSA ANTRAL		N	%
	No	116	96,7
	Si	4	3,3
	Total	120	100,0

Tabla 27. Distribución de la muestra según la presencia de atrofia en la mucosa antral

METAPLASIA INTESTINAL ANTRAL		N	%
	No	115	95,8
	Si	5	4,2
	TOTAL	120	100,0

Tabla 28. Distribución de la muestra según la presencia metaplasia intestinal en la mucosa antral

DISPLASIA EN ANTRO		N	%
	NO	118	98,3
	SI	2	1,7
	TOTAL	120	100,0

Tabla 29. Distribución de la muestra según la presencia de displasia en la mucosa antral

### 5.1.5.3.- HISTOLOGÍA DEL CUERPO GÁSTRICO

Los datos histológicos que se estudiaron fueron: la infiltración de la mucosa por células inflamatorias, polimorfonucleares y mononucleares, la presencia de atrofia en la mucosa gástrica, de metaplasia intestinal y de displasia. En la mucosa del cuerpo gástrico existía infiltración por células inflamatorias en el 54,2% de los sujetos, atrofia mucosa en el 3,3%, y metaplasia intestinal en el

2,5% La displasia no estaba presente en ninguno de los casos (tabla 30, 31, 32, 33)

INFILTRADO INFLAMATORIO CUERPO		N	%
	NO	55	45,8
	SI	65	54,2
	<b>TOTAL</b>	<b>120</b>	<b>100,0</b>

Tabla 30. Distribución de la muestra según la presencia de infiltrado inflamatorio en la mucosa del cuerpo gástrico

ATROFIA MUCOSA CUERPO		N	%
	NO	116	96,7
	SI	4	3,3
	<b>TOTAL</b>	<b>120</b>	<b>100,0</b>

Tabla 31. Distribución de la muestra según la presencia de atrofia en la mucosa del cuerpo gástrico

METAPLASIA INTESTINAL CUERPO		N	%
	NO	117	97,5
	SI	3	2,5
	<b>TOTAL</b>	<b>120</b>	<b>100,0</b>

Tabla 32. Distribución de la muestra según la presencia de metaplasia intestinal en la mucosa del cuerpo gástrico

DISPLASIA CUERPO		N	%
	NO	120	100
	SI	0	0
	<b>TOTAL</b>	<b>120</b>	<b>100,0</b>

Tabla 33. Distribución de la muestra según la presencia de displasia en la mucosa del cuerpo gástrico

#### 5.1.5.4.- HISTOLOGÍA DEL ÁREA ESOFAGOGÁSTRICA

Los datos histológicos que se estudiaron fueron: la infiltración de la mucosa por células inflamatorias, polimorfonucleares y mononucleares, la presencia de metaplasia intestinal y de displasia. En la mucosa del área esofagogástrica existía infiltración por células inflamatorias en el 52,5% de los sujetos. En las biopsias de 2 pacientes, se encontraron alteraciones de la arquitectura celular diagnosticándose de displasia de bajo grado. En uno de los casos se había desarrollado sobre un foco de metaplasia intestinal, mientras que en el otro se diagnosticó en el contexto de una esofagitis (tabla 34, 35).

INFILTRADO INFLAMATORIO AREA ESOFAGOGÁSTRICA		N	%
	NO	57	47,5
	SI	63	52,5
	TOTAL	120	100,0

Tabla 34. Distribución de la muestra según la presencia de infiltrado inflamatorio en la zona de la unión esofagogástrica

DISPLASIA AREA ESOFAGOGASTRICA		N	%
	NO	118	98,3
	SI	2	1,7
	TOTAL	120	100,0

Tabla 35. Distribución de la muestra según la presencia de displasia en la zona de la unión esofagogástrica

La prevalencia de metaplasia intestinal, definida como presencia de células goblet en el área esofagogástrica fue del 9,2% (tabla 36). En los 11 pacientes diagnosticados, la longitud del segmento comprendido entre la unión esofagogástrica y escamocolumnar fue, siempre, menor de 3 cm, ya que en caso contrario se definirían como esófago de Barrett Largo, excluyéndose del estudio.

METAPLASIA INTESTINAL EN EL AREA ESFAGOGASTRICA		N	%
	NO	109	90,8
	SI	11	9,2
	TOTAL	120	100,0

Tabla 36. Distribución de la muestra según la presencia de metaplasia intestinal en la zona de la unión esofagogástrica

### 5.1.6.- CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON MI

#### 5.1.6.1.- ALTERACIONES RELACIONADAS CON LA INFECCIÓN POR EL *H. PYLORI*

Nueve de los once pacientes con MI en la zona de la unión esofagogástrica presentaban otras alteraciones gástricas y duodenal asociadas con el *H. pylori*, como presentamos en la tabla 37. Sin embargo no encontramos focos de MI en otras áreas gástricas.

EDAD	SEXO	TEST DE UREASA EN INCISURA/CARDIAS	LESIONES RELACIONADAS CON EL <i>H.</i> <i>PYLORI</i>	METAPLASIA INTESTINAL EN OTRAS LOCALIZACIONES
34	VARON	+/+	Ulcus bulbar	No
73	MUJER	+/+	Ulcus en incisura	No
67	MUJER	-/-	No	No
38	VARON	-/+	Ulcus duodenal	No
41	MUJER	+/+	Bulboduodenitis	No
48	MUJER	+/+	LAMG*	No
55	MUJER	+/+	No	No
51	VARON	+/+	LAMG	No
44	MUJER	+/+	No	No



EDAD	SEXO	TEST DE UREASA EN INCISURA/CARDIAS	LESIONES RELACIONADAS CON EL H. PYLORI	METAPLASIA INTESTINAL EN OTRAS LOCALIZACIONES
80	MUJER	+/+	LAMG	No
36	VARON	+/+	Ulcus duodenal	No

Tabla 37. Características demográficas y alteraciones gastroduodenales relacionadas con el H. Pylori en los pacientes con MI en la zona de la unión esofagogástrica. \* LAMG: lesiones agudas de la mucosa gástrica

#### 5.1.6.2.- ALTERACIONES RELACIONADAS CON EL REFLUJO GASTROESOFÁGICO

Dos de los once pacientes con MI se negaron a realizarse la pHmetría y la manometría. Los resultados de los otros 9 enfermos se muestran la tabla 38

	pHMETRIA		MANOMETRIA		
	Indice de DeMeester	Patrón de presentación del RGE	Alteraciones de la motilidad	Tono del EEI	Longitud del EEI
1	Normal		No	21 mmHg	4cm
2	Patológico	Mixto	Ondas de gran amplitud en 1/3 inferior	22 mmHg	4,5cm
3	Patológico	Mixto	Ondas de baja amplitud en 1/3 superior	11 mmHg	3cm
4	Normal		No	13,5 mmHg	4,5 cm
5	Patológico	Supino	Ondas de gran amplitud en 1/3 superior	18 mmHg	4cm

	pHMETRIA		MANOMETRIA		
	<i>Indice de DeMeester</i>	<i>Patrón de presentación del RGE</i>	<i>Alteraciones de la motilidad</i>	<i>Tono del EEI</i>	<i>Longitud del EEI</i>
<b>6</b>	Normal		No	30 mmHg	5.5 cm
<b>7</b>	Normal		No	22 mmHg	4,5 cm
<b>8</b>	Patológico	Mixto		13 mmHg	5cm
<b>9</b>	Patológico	Supino	Ondas de baja amplitud en 1/3 medio e inferior	11 mmHg	4cm

Tabla 38. Resultado de las de la phmetría y manometría de los pacientes con MI en la zona de la unión esofagogástrica

### 5.1.6.3 CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS EN LA UNIÓN ESOFAGOGÁSTRICA

#### 5.1.6.3.1.- TIPO DE MUCOSA

En seis de los once pacientes con MI en la zona de la UEG, las células goblet se encontraron sobre mucosa cardial; en 3 pacientes sobre mucosa fúndica y en 2 sobre mucosa mixta (fúndica-cardial).

#### 5.1.6.3.2.- PATRÓN DE CITOQUERATINAS

En el estudio inmunohistológico de los 11 casos de MI, la distribución de las citoqueratinas CK7/CK20 no cumplían los criterios diagnósticos del patrón definido como Barrett.

## 5.2.- ANÁLISIS BIVARIANTE

En nuestra muestra la prevalencia de la metaplasia intestinal en la zona de la unión esofagogástrica fue del 9,2%.

Analizamos mediante un estudio bivalente, la asociación de las diferentes características de los sujetos con la presencia de MI en esta localización.

### 5.2.1.- VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

La **media de edad** de los pacientes con MI fue de  $51,36 \pm 15,6$  años, con un valor mínimo de 34 años y un máximo de 80 años, mientras que la **media de la edad** en pacientes sin MI fue de  $42,06 \pm 11,980$ , con un valor mínimo de 19 años y un máximo de 69 años. Se encontró asociación estadísticamente significativa entre la edad y la presencia de MI en la zona de la unión de esofagogástrica, de manera que la prevalencia de ésta aumentaba con al edad ( $p < 0,05$ ) (tabla 39).

	MI	N	Media	Desviación Típica	Mínimo	Máximo	p
EDAD	No	109	42,06	11,980	19	69	p=0,019
	Sí	11	51,36	15,609	34	80	

Tabla 39. Características de la edad en paciente con MI y sin MI en el área esofagogástrica

En cuanto al **sexo**, no se encontró diferencias significativas en la prevalencia de MI entre hombres y mujeres. ( $p=0,75$ ) (tabla 40).

SEXO		Metaplasia Intestinal		Total	p
		No	Sí		
	Mujer	61 (89,7%) <b>(56%)</b>	7 (10,3%) <b>(63,6%)</b>	68 (100%)	p=0,75
	Hombre	48 (92,3%) <b>(44%)</b>	4 (7,7%) <b>(36,4%)</b>	52 (100%)	
	Total	109 <b>(100%)</b>	11 <b>(100%)</b>	120	

Tabla 40. Sexo y la relación con MI en el área esofagogástrica

## 5.2.2.- VARIABLES CLÍNICAS

### 5.2.2.1.- SÍNTOMAS

Estudiamos la relación entre los síntomas, tanto típicos como atípicos, producidos por el reflujo gastroesofágico patológico y la MI en el área esofagogástrica.

La presencia de **síntomas típicos**, pirosis y regurgitaciones, estaban cerca de la significación estadística (p=0,06), tendiendo a ser menos frecuente la presencia de síntomas en los pacientes con MI. (87,2% vs 63,7%) (tabla 41).

Analizándolos de forma individualizada, se obtuvo asociación estadísticamente significativa entre las **regurgitaciones** y la MI, (p<0,05); OR= 0,177. IC 95% (0,44; 0,71) (tabla 42), observándose que era más frecuente que los pacientes sin MI refirieran tener más de un episodio al mes de regurgitaciones, frente a los pacientes con MI donde la frecuencia de este síntoma era menor (67,9% vs 27,3%).

Al comparar los **episodios de pirosis** con la presencia de MI no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (p=0,1) (tabla 43).

Respecto a la presencia de **síntomas atípicos** no se encontró asociación significativa con la MI (p=0,45) (tabla 44)

		Metaplasia Intestinal		Total	p
		No	Sí		
SINTOMAS TÍPICOS	No	14 (77,8%) <b>(12,8%)</b>	4 (22,2%) <b>(36,3%)</b>	18 (100%)	p=0,06
	Sí	95 (93,1%) <b>(87,2%)</b>	7 (6,9%) <b>(63,7%)</b>	102 (100%)	
	Total	109 <b>(100%)</b>	11 <b>(100%)</b>	120	

Tabla 41. Síntomas típicos (pirosis/regurgitaciones) de ERGE y la relación con la MI en el área esofagogástrica

		Metaplasia Intestinal		Total	p
		No	Sí		
EPISODIOS DE REGURGITACIONES	No ó <1/ mes	35 (81,4%) <b>(32,1%)</b>	8 (18,6%) <b>(72,7%)</b>	43 (100%)	p=0.016
	≥ 1 /mes	74 (96,1%) <b>(67,9%)</b>	3 (3,9%) <b>(27,3%)</b>	77 (100%)	
	Total	109 <b>(100%)</b>	11 <b>(100%)</b>	120	

Tabla 42. Regurgitaciones y la relación con la MI en el área esofagogástrica

		Metaplasia Intestinal		Total	p
		No	Sí		
EPIODIOS DE PIROSIS	No ó <1/ mes	17 (81%) <b>(15,6%)</b>	4 (19%) <b>(36,4%)</b>	21 (100%)	p=0,10
	≥ 1 /mes	92 (92,9%) <b>(84,4%)</b>	7 (7,1%) <b>(63,6%)</b>	99 (100%)	
	Total	109 <b>(100%)</b>	11 <b>(100%)</b>	120	

Tabla 43. Pirois y la relación con la MI en el área esofagogástrica

		Metaplasia Intestinal		Total	p
		No	Sí		
SINTOMAS ATIPIICOS	No	51 (87,9%) <b>(46,8%)</b>	7 (12,1%) <b>(63,6%)</b>	58 (100%)	p=0,45
	Sí	58 (93,5%) <b>(53,2%)</b>	4 (6,5%) <b>(36,4%)</b>	62 (100%)	
	Total	109 <b>(100%)</b>	11 <b>(100%)</b>	120	

Tabla 44. Síntomas atípicos y la relación con la MI en el área esofagogástrica

#### 5.2.2.2.- HÁBITOS TÓXICOS Y CONSUMO HABITUAL DE FÁRMACOS

No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en el **consumo de alcohol** y la presencia de MI (p=0,33) (tabla 45)

		Metaplasia Intestinal		Total	p
		No	Sí		
ALCOHOL	No Bebedor	71 (88,7%) <b>(65,1%)</b>	9 (11,3%) <b>(81,8%)</b>	80 (100%)	p=0,33
	Bebedor	38 (95%) <b>(34,9%)</b>	2 (5%) <b>(18,2%)</b>	40 (100%)	
	Total	109 <b>(100%)</b>	11 <b>(100%)</b>	120	

Tabla 45. Consumo de alcohol y la relación con la MI en el área esofagogástrica

Respecto **consumo de tabaco**, tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas (p=0,49) (tabla 46)

		Metaplasia Intestinal		Total	p
		No	Sí		
TABACO	No Fumador	57 (93,4%) <b>(52,3%)</b>	4 (6,6%) <b>(36,4%)</b>	61 (100%)	p=0,49
	Fumador o Exfumador	52 (88,1%) <b>(47,7%)</b>	7 (11,9%) <b>(63,6%)</b>	59 (100%)	
	Total	109 <b>(100%)</b>	11 <b>(100%)</b>	120	

Tabla 46. Consumo de tabaco y la relación con la MI en el área esofagogástrica

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre **el consumo, el tipo de fármaco consumido** y la presencia de MI (p=0,56) (tabla 47)

		Metaplasia Intestinal		Total	P
		No	Sí		
TRATAMIENTO	No	30 (90,9%) <b>(27,5%)</b>	3 (9,1%) <b>(27,3%)</b>	33 (100%)	p=0,56
	AINES	11 (91,7%) <b>(10,1%)</b>	1 (8,3%) <b>(9,0%)</b>	12 (100%)	
	Antisecretores	47 (94%) <b>(43,1%)</b>	3 (6%) <b>(27,3%)</b>	50 (100%)	
	Otros	21 (84%) <b>(19,3%)</b>	4 (16%) <b>(36,4%)</b>	25 (100%)	
	Total	109 (100%)	11 (100%)	120	

Tabla 47. Consumo de fármacos y la relación con MI en el área esofagogástrica

### 5.2.3.- VARIABLES ENDOSCÓPICAS

#### 5.2.3.1.- ESOFAGITIS

No hubo asociación entre la presencia de **esofagitis**, definida con criterios endoscópicos y/o histológicos, y la MI ( $p=1$ ) (tabla 48).



		Metaplasia Intestinal		Total	p
		No	Sí		
<b>ESOFAGITIS ENDOSCÓPICA Y/O HISTOLÓGICA</b>	<b>No</b>	69 (90,8%) <b>(63,4%)</b>	7 (9,2%) <b>(63,6%)</b>	76 (100%)	p=1
	<b>Sí</b>	40 (90,9%) <b>(36,6%)</b>	4 (9,1%) <b>(36,4%)</b>	44 (100%)	
	<b>Total</b>	109 <b>(100%)</b>	11 <b>(100%)</b>	120	

Tabla 48. Esofagitis y la relación con MI en el área esofagogástrica

### 5.2.3.2.- MORFOLOGÍA DE LA LÍNEA Z

**La morfología de la línea Z** no presentaba asociación significativa con la MI ( $p > 0,05$ ) (tabla 49)

		Metaplasia Intestinal		Total	p
		No	Sí		
<b>MORFOLOGIA DE LA LINEA Z</b>	<b>Grado 0-I</b>	95 (91,3%) <b>(87,2%)</b>	9 (8,7%) <b>(81,8%)</b>	104 (100%)	p=0,62
	<b>Grado II-III</b>	14 (87,5%) <b>(12,8%)</b>	2 (12,5%) <b>(18,2%)</b>	16 (100%)	
	<b>Total</b>	109 <b>(100%)</b>	11 <b>(100%)</b>	120	

Tabla 49 Morfología de la línea Z y la relación con la MI en el área esofagogástrica

**5.2.3.3.- DISTANCIA ENTRE LA UNIÓN ESCAMOCOLUMNAR Y LA UNIÓN ESOFAGOGÁSTRICA.**

La **longitud del segmento de la mucosa columnar** comprendido entre la línea Z y la UEG no se asoció con la presencia MI en esta zona ( $p=0,14$ ), aunque había tendencia en los pacientes con MI a que el segmento comprendido entre la línea Z y la unión esofagogástrica fuera  $\geq 1\text{cm}$  (27,3% vs 11%) comparado con los pacientes sin MI, en los que era más frecuentes segmentos con longitud  $< 1\text{ cm}$  (89% vs 72,7%) (tabla 50).

En los 11 pacientes con MI, la distancia entre la UEG y la UEC fue menor de 2cm.

DISTANCIA ENTRE LA UNIÓN ESOFAGOGÁSTRICA Y ESCAMOCOLUMNAR	Metaplasia Intestinal		Total	p
	No	Sí		
<1 cm	97 (92,4%) (89%)	8 (7,6%) (72,7%)	105 (100%)	p=0,14
$\geq 1\text{cm}$	12 (80%) (11%)	3 (20%) (27,3%)	15 (100%)	
<b>Total</b>	109 (100%)	11 (100%)	120	

Tabla 50. Distancia entre la UEG y la UEC y la relación con la MI en el área esofagogástrica

**5.2.3.4.- HERNIA HIATAL**

Al comparar la presencia de **hernia de hiato** por deslizamiento, distancia entre la UEG y la impronta diafragmática mayor de 2 cm, con la MI no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,35$ ) (tabla 51).

		Metaplasia Intestinal		Total	p
		No	Sí		
HERNIA DE HIATO	No	47 (94%) <b>(43,1%)</b>	3 (6%) <b>(27,3%)</b>	50 (100%)	p=0,35
	Sí	62 (88,6%) <b>(56,9%)</b>	8 (11,4%) <b>(72,7%)</b>	70 (100%)	
	Total	109 <b>(100%)</b>	11 <b>(100%)</b>	120	

Tabla 51. Comparación entre la presencia de hernia hiatal y la MI en el área esofagagástrica

#### 5.2.3.5.-LESIONES GASTRODUODENALES ULCEROEROSIVAS

La asociación de la MI y la presencia de **lesiones ulceroerosivas gastroduodenales** estuvo muy cerca de la significación estadística ( $p=0,06$ ). y aunque no encontramos significación, destacaba el aumento de las lesiones en los pacientes con MI. (tabla 52)

		Metaplasia Intestinal		Total	p
		No	Sí		
LESIONES GASTRODUODENALES ULCEROEROSIVAS	No	64 (95,5%) <b>(58,7%)</b>	3 (4,5%) <b>(27,3%)</b>	67 (100%)	p=0,06
	Sí	45 (84,9%) <b>(41,3%)</b>	8 (15,1%) <b>(72,7%)</b>	53 (100%)	
	Total	109 <b>(100%)</b>	11 <b>(100%)</b>	120	

Tabla 52. Comparación entre la presencia de lesiones ulceroerosivas gastroduodenales y la MI en el área esofagagástrica

## 5.2.3.6.- TEST DE LA UREASA PARA TEJIDOS

Se analizó la asociación de la MI con el *H. Pylori* según se localizara en incisura o UEG. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre la MI y el resultado del test de la ureasa en incisura ( $p=0,72$ ) (tabla 53) y en a UEG ( $p=0,17$ ) (tabla 54).

		Metaplasia Intestinal		Total	p
		No	Sí		
TEST DE LA UREASA EN INCISURA	(-)	31 (93,9%) <b>(28,4%)</b>	2 (6,1%) <b>(18,2%)</b>	33 (100%)	p=0,72
	(+)	78 (89,7%) <b>(71,6%)</b>	9 (10,3%) <b>(81,8%)</b>	87 (100%)	
	<b>Total</b>	109 <b>(100%)</b>	11 <b>(100%)</b>	120	

Tabla 53. Comparación entre la presencia de *H pylori* en incisura y la MI en el área esofagogástrica

		Metaplasia Intestinal		Total	p
		No	Sí		
TEST DE LA UREASA EN LA UEG	(-)	34 (97.1%) <b>(31,2%)</b>	1 (2.9%) <b>(9,1%)</b>	35 (100%)	p=0,17
	(+)	75 (88,2%) <b>(68,8%)</b>	10 (11,8%) <b>(90,9%)</b>	85 (100%)	
	<b>Total</b>	109 <b>(100%)</b>	11 <b>(100%)</b>	120	

Tabla 54. Comparación entre la presencia de *H. pylori* en cardias y la MI en el área esofagogástrica

#### 5.2.4.- VARIABLES HISTOLÓGICAS

La presencia de **infiltrado inflamatorio** en las tres regiones gástricas:

UEG (tabla 55) cuerpo (tabla 56) y antro (tabla 57), no se asoció significativamente con la MI en el área esofagogástrica; ( $p=0,15$ ); ( $p=1$ ); ( $p=1$ ) respectivamente. No obstante, la asociación entre la inflamación en la UEG y la MI estaba cerca de la significación estadística ( $p=0,15$ ), siendo más frecuente la ausencia de células inflamatoria cuando existía MI (tabla 55).

		Metaplasia Intestinal		Total	p
		No	Sí		
<b>INFILTRADO INFLAMATORIO EN EL AREA ESOFAGOGASTRICA</b>	<b>No</b>	49 (86%) <b>(44,9%)</b>	8 (14%) <b>(72,7%)</b>	57 (100%)	p=0,15
	<b>Sí</b>	60 (95,2%) <b>(55,1%)</b>	3 (4,8%) <b>(27,3%)</b>	63 (100%)	
	<b>Total</b>	109 <b>(100%)</b>	11 <b>(100%)</b>	120	

Tabla 55. Comparación entre la presencia de infiltrado inflamatorio en UEG y la MI en el área de la UEG

		Metaplasia Intestinal		Total	p
		No	Sí		
<b>INFILTRADO INFLAMATORIO EN CUERPO</b>	<b>No</b>	50 (90,9%) <b>(45,9%)</b>	5 (9,1%) <b>(45,5%)</b>	55 (100%)	p=1
	<b>Sí</b>	59 (90,8%) <b>(54,1 %)</b>	6 (9,2%) <b>(54,5%)</b>	65 (100%)	
	<b>Total</b>	109 <b>(100%)</b>	11 <b>(100%)</b>	120	

Tabla 56. Comparación entre la presencia de infiltrado inflamatorio en cuerpo y la MI en el área de la UEG

		Metaplasia Intestinal		Total	p
		No	Sí		
INFLAMATORIO EN ANTRO	No	41 (91,1%) <b>(37,6%)</b>	4 (8,9%) <b>(36,4%)</b>	45 (100%)	p=1
	Sí	68 (90,7%) <b>(62,4%)</b>	7 (9,3%) <b>(63,6%)</b>	75 (100%)	
	Total	109 <b>(100%)</b>	11 <b>(100%)</b>	120	

Tabla 57. Comparación entre la presencia de infiltrado inflamatorio en cuerpo y la MI en el área esofagogástrica

No se pudo incluir en el estudio bivalente el resto de las variables histológicas, displasia, atrofia y metaplasia intestinal en las distintas localizaciones gástricas, ya que el bajo número de sujetos con MI no permitió obtener resultados fiables.

### 5.3.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE

En el análisis de regresión logística multivariante, las variables seleccionadas en el último paso del modelo se muestran en la tabla 58.

Se encontró asociación estadísticamente significativa entre la presencia de un episodio o más al mes de regurgitaciones ( $p < 0,05$ ), el consumo de tabaco ( $p < 0,05$ ) y la edad ( $p < 0,05$ ) con la MI en la UEG.

La presencia de **regurgitaciones** se comportaba como un factor protector, OR=0,125; IC95% (0,25; 0,618), de manera que cuando se tenía más de un episodio al mes de regurgitaciones, el riesgo de MI en la unión esofagogástrica es 8 veces menor que cuando este síntoma no estaba presente.

El **tabaco** con una OR=9,9, IC 95%(1,3; 74,8), se comportaba como un factor de riesgo, ya que en los pacientes fumadores y exfumadores el riesgo de encontrar MI en la unión esofagogástrica era 9 veces mayor que en los pacientes no fumadores.

La **edad** se comportaba como un factor de riesgo de manera que por cada año de edad el riesgo de encontrar MI en el área esofagogástrica era de 1,126. OR=1,126, I.C.95% (1,08;1,22).

Todas las OR se calcularon en el modelo multivariante controlándose por las restantes variables del modelo.

	Sig.	Exp ( B)	I.C. 95% para EXP(B)	
			Inferior	Superior
<b>REGURGITACIONES RECODIFICADAS</b>	0,011	0,125	0,025	0,618
<b>TABACO RECODIFICADO</b>	0,025	9,935	1,331	74,180
<b>EDAD</b>	0,004	1,126	1,038	1,222

Tabla 58. Último paso del análisis de regresión logística multivariante de las variables independientes que obtuvieron un valor de  $p < 0,20$  en el análisis bivariante

## **6. DISCUSIÓN**



## 6.1.- METODOLOGÍA

### 6.1.1.- TIPO DE ESTUDIO

Se diseñó un estudio transversal en el que todas las variables se midieron en cada paciente de forma simultánea. Ello no permite establecer la existencia de una secuencia cronológica entre las variables de efecto y sus posibles predictores. En este sentido lo que permite el estudio es, tal y como se afirma en sus objetivos, hallar una asociación entre las variables sin poder determinar si esta asociación es o no causal. Indudablemente, esta disquisición no es aplicable a aquellas variables independientes que son sin más marcadores de riesgo como el sexo o la edad.

### 6.1.2.- SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Los pacientes que constituyeron nuestra muestra de estudio fueron aquellos que acudieron a la Unidad de endoscopias con indicación de realizarse una gastroscopia durante el periodo de estudio y que cumplían los criterios de inclusión. Existieron pacientes que aún cumpliendo los requisitos anteriores se negaron a participar en el estudio.

Para disminuir el número de falsos negativos en el diagnóstico *del H. Pylori* y evitar la confusión que podría producir las lesiones inducidas por los AINES en la mucosa gástrica, se incluyó como criterio de exclusión el consumo de IBP, antibióticos y AINES, en el mes previo a la prueba. Éste fue el mayor obstáculo que nos encontramos a la hora de recoger la muestra, ya que un porcentaje muy elevado de pacientes estaba en tratamiento con estos fármacos en el periodo de tiempo mencionado. Este criterio de exclusión se ha incluido en muy pocos estudios. Sin embargo, en aquellos en los que no se ha excluido a los pacientes en tratamiento con IBP, han encontrado una asociación significativa entre la presencia de MI en la UEG y el consumo de IBP (De Castro y cols 2001). Creemos que este criterio ha podido modificar los resultados de nuestro estudio, ya que probablemente estemos cometiendo un sesgo de selección, excluyendo aquellos pacientes con una mayor sintomatología péptica y/o de RGE. Por lo tanto, nuestros resultados no son extrapolables a una población con indicación de

endoscopia digestiva alta y mucho menos a la población de referencia. Quizá, sabiendo que el consumo de antibióticos e IBP disminuye la densidad de *H. Pylori* en mucosa antral y que se produce una migración de éste hacia regiones gástricas más proximales, quizá hubiéramos podido ser menos estrictos en este criterio y modificar la localización de la toma de biopsia.

Sin embargo con nuestro diseño obtenemos mayor fiabilidad en el diagnóstico de infección por *H. Pylori* frente a los que no excluyeron a los pacientes que tomaban IBP, dato que consideramos fundamental para estudiar la relación con la MI en la UEG.

### **6.1.3- DATOS CLÍNICOS**

Otros autores han clasificado los síntomas de RGE en leve, moderado y grave (De Castro y cols. 2001), categorías que deben ser perfectamente definidas de forma cuantificable, ya que puede prestarse a confusión, mientras que otros han definido la ERGE como, la presencia síntomas típicos al menos dos veces en semana (Ferrando y cols. 2000; Goldblum y cols 2002). Nosotros decidimos cuantificar el número de episodios de reflujo por intervalos y luego recodificarlos.

### **6.1.4.- ESTUDIO ENDOSCÓPICO**

Aunque el estudio endoscópico se realizó por tres facultativos experimentados de la Unidad de Endoscopias y fue grabado en video, la movilidad de la zona, la dificultad de identificación en algunos pacientes de las referencias anatómicas descritas y los cambios que se producen con la insuflación en la unión esofagogástrica, como el aplanamiento de los pliegues dificultando su localización, pudieron haber modificado en algunos milímetros el área donde se tomaron la biopsias.

Por otro lado, se utilizó para medir la distancia de los incisivos a las distintas estructuras la caña del endoscopio, que tiene marcas cada 5 cm, por lo que cuando la distancia no coincidía exactamente con una de las marcas, se hacía una medida aproximada. Todo ello ha podido condicionar algún error en la medida de las variables: a) morfología de la línea Z, b) distancia entre la unión esofagogástrica y la unión escamocolumnar, y c) distancia entre la impronta diafragmática y la unión esofagogástrica (hernia hiatal).

### **6.1.5.- ESTUDIO HISTOLÓGICO**

El estudio de citoqueratinas en el esófago de Barrett no se realiza de forma rutinaria en nuestro centro. La única referencia que teníamos sobre el patrón de CK 7/20 era la de la literatura (Ormsby y cols. 1990; Shearery y cols 2005) de manera que cuando no se observaba el patrón exacto de Barrett, el decidir si se clasificaba como metaplasia intestinal tipo Barrett o no, dependió de la subjetividad del patólogo, aunque el estudio fue siempre realizado por el mismo patólogo, el cual tiene muchos años de experiencia.

El estudio histológico del tipo de mucosa que tapizaba la UEG solamente se realizó en los pacientes diagnosticados de MI, por lo que no hemos podido estudiar si existe asociación entre los distintos tipos de mucosa (cardial o fúndica) y la presencia MI.

### **6.1.6.- ESTUDIO FUNCIONAL**

Lo mismo ha ocurrido con el estudio de pHmetría y manometría. Al realizarlo solamente en los pacientes con MI carecemos de grupo control y por lo tanto no se pueden obtener conclusiones. No se realizó este estudio en el resto de los pacientes por no considerarlo éticamente correcto, pues aunque estos estudios son inocuos si son molestos y no estaban indicados.

### **6.1.7.- ESTUDIO ESTADÍSTICO**

En el estudio estadístico, la dispersión de los datos en las distintas categorías de las variables, condicionó que la gran mayoría de ellas tuvieran que ser recodificadas en nuevas categorías. Así mismo, la baja prevalencia de MI en nuestro estudio, 11 pacientes con MI frente a 109 sin ella, ha disminuido la potencia del estudio bivalente y multivalente, lo que nos obliga a que en el estudio multivalente solo podamos introducir como máximo 2 variables. Ésto se hubiera resuelto con un aumento de la muestra.

Aunque en el estudio bivalente el valor de la p de la variable tabaco fue mayor de 0,20, la importancia clínica de este hábito tóxico y su reconocida influencia sobre la RGE hizo que se incluyera en el estudio multivalente, en el que se asoció de forma significativa a la MI.

## 6.2.- PREVALENCIA DE LA MI EN LA UNIÓN ESOFAGOGÁSTRICA

En las últimas décadas, en Occidente se está asistiendo a un cambio en los patrones de presentación de los tumores gastrointestinales. Así, mientras que disminuye la incidencia del adenocarcinoma distal de estómago, aumenta el número de adenocarcinomas del tercio inferior del esófago y del estómago proximal o cardial. El primer caso, puede ser consecuencia del descenso que la prevalencia del *H. Pylori* ha sufrido en los países desarrollados, gracias a la mejora de las medidas higiénico-sanitarias.

Los factores que están determinando el aumento del adenocarcinoma de esófago y/o cardial no se conocen, y son objeto de múltiples estudios. Hasta hace unas dos décadas, la única lesión preneoplásica reconocida precursora del adenocarcinoma de esófago era la presencia de mucosa columnar tapizando, al menos, tres centímetros del esófago distal y que histológicamente correspondiera a MI, es decir el denominado esófago de Barrett clásico.

La prevalencia de esta entidad, en la población con indicación de endoscopia, se sitúa entorno al 1% (Specheler y cols 1994; Cameron y cols 1995). En nuestra muestra, 3 pacientes de los 123 participantes fueron diagnosticados de esófago de Barrett largo (>3 cm), representado una prevalencia del 2,4%, valores que son más cercanos a los publicados en pacientes con clínica de RGE, donde la prevalencia es del 3% aproximadamente (Cameron y cols 1995).

La existencia de pequeños segmentos de MI en la unión esofagogástrica se conoce desde hace más de 15 años.

La publicación de estudios en los que se encontró que, entre un 38% y 42% de los adenocarcinomas de esófago distal y de la unión esofagogástrica, se originaban sobre focos de MI existentes en segmentos de mucosa columnar menores de 3 cm (Clark y cols 1993; Cameron y cols 1995), despertó un gran interés por su posible carácter preneoplásico.

En 1994, Spechler, mediante un estudio prospectivo, comunicó la existencia de MI en la unión esofagogástrica, en el 18% de los pacientes remitidos para realizarse una gastroscopia. Desde entonces se han publicado múltiples estudios que, sin embargo, difieren ampliamente tanto en las cifras de prevalencia como en los factores causales, debido a que usan una metodología no comparable, tanto para la toma de biopsias como para los métodos histológicos empleados para su detección. (Weston y cols.1996; Johnston y cols 1997; Nandukar y cols 1997; Morales y cols 1997; Trudgill y cols 1997),

Obtener el valor de prevalencia de MI en la unión esofagogástrica en la población general no es posible, ya que no es ético someter a sujetos sanos a una gastroscopia para este fin. De manera que los estudio realizados han sido sobre poblaciones con indicación de endoscopia, sobre piezas quirúrgicas y autopsias. Las prevalencias publicadas por los grupos Occidentales oscilan entre el 6% y el 37%. (Specheler y cols 1994; Johnston y cols 1996; Nandurskar y cols 1997; Trudgill y cols 1997; Oberg y cols 1997; Morales y cols 1997; Hackelsbeger y cols 1998; Goldstein y Karim 1999; Hirota y cols 1999; Carton y cols 2000; El Zimaity y cols 2000; Wolf y cols 2001; Dincer y cols 2002; Goldblum y cols 2002; Oksanen y cols 2003)

En nuestra población de estudio, que estaba constituida por pacientes entre 18 y 80 años con indicación de endoscopia digestiva alta, encontramos una prevalencia de MI en la zona de unión esofagogástrica del 9,2 % (tabla 36), valores inferiores a los hallados en otros centros españoles, pero dentro del rango obtenido por los diversos estudios antes indicados.

Quizás nuestra prevalencia hubiera sido distinta si no hubieramos utilizado el consumo de IBP como criterio de exclusión, criterio menos utilizado en la literatura, ya que podemos estar cometiendo un sesgo de selección excluyendo a sujetos con síntomas más graves. De hecho el grupo de la Dra de Castro (2002) encontró que el consumo de IBP era mayor en aquellos pacientes con MI ( $p=0,004$ ), sin embargo, al no diferenciar entre el consumo continuado de larga duración y el reciente comienzo a la realización de la gastroscopia, se produjo una gran confusión en el análisis de los datos que invalidaba la relación encontrada.

También estos fármacos han sido relacionados con transformaciones celulares en caso de consumo continuado de los mismos y coexistencia de

infección por *H. Pylori* (Kuipers y cols. 1996) aunque este hecho no es universalmente aceptado (Sachs 1997) .

Entre los estudios españoles están: el de La Dra de Castro (2002) que obtiene una prevalencia de MI en la unión esofagogástrica del 46%, el del Dr Ferrando y cols. (2000) que obtiene valores del 13,5%, y el realizado en el Hospital "Xeral-Calde" de Lugo por el Dr González-Conde y cols. (2000) de que obtienen una prevalencia del 26,7%. Los criterios de selección difieren con respecto al nuestro, en que no excluyen la toma de IBP en el último mes. Las características epidemiológicas de sus poblaciones, tanto en la distribución por sexos como en la indicación de endoscopia, no difieren en exceso con la nuestra. Sin embargo, la edad media de sus poblaciones es más elevada que la de nuestra serie: 50,2 ± 15,5 años (Dra de Castro), 48 años (Dr Ferrando) y 53,7 años (Dr González Conde) frente a 42 ± 12,57 años obtenidos por nosotros.

En Oriente, un estudio realizado en China sobre 145 pacientes con indicación de gastroscopia, se comunicó una prevalencia de MI en la unión esofagogástrica del 23,4% (Law y cols. 2002). En un estudio coreano, el 57.1% de 28 pacientes sin alteraciones en el área esofagogástrica, presentaban MI. (Bak y cols 1998). Un estudio Japonés realizado en 103 piezas quirúrgicas procedentes de esofagectomías llevadas a cabo en pacientes con cáncer epidermoide de esófago, identificó, en el 45% de las piezas, focos de metaplasia intestinal en un área de 0.5 cm por debajo de la unión escamocolumar y, justo por debajo de la unión escamocolumnar, en el 28% (Nakamura y cols 1999). Sin embargo, en Oriente a pesar de estas altas prevalencias no se ha producido un aumento en la incidencia de adenocarcinoma de estómago proximal y esófago distal.

La explicación que la mayoría de los autores aceptan como causa de la variabilidad de los resultados y que impide la comparación entre los estudios, es la ausencia de referencias anatómicas exactas que definan la unión esofagogástrica, lo que determina que las zonas biopsiadas no se delimiten correctamente. Recientemente, Chandrosama y cols. (2000) han propuesto que la unión esofagogástrica viene determinada por la glándula submucosa esofágica más distal, ya que la relación de estas glándulas y el epitelio escamoso es constante en el tubo digestivo. Pero esta definición es histológica, no identificable con la endoscopia, no siendo práctica en la clínica diaria, por lo que la mayoría de

los grupos localizan la unión esofagástrica en el borde proximal de los pliegues gástricos, sobre todo en presencia de hernia hiatal (Johnston y cols 1996; Öberg y cols 1997; De Castro y cols 2002) o en la porción distal, donde el esófago pasa de ser tubular a adquirir un aspecto sacular (El-Serag y cols 1996; Goldblum y cols 2002; Oksanen y cols 2003)

Desde 1998, se ha establecido una diferenciación entre la metaplasia intestinal cardial o gástrica y la esofágica, asumiendo para ambas entidades una patogenia y pronóstico diferentes (Spechler y Goyal 1996; Sharma y cols. 1998).

Por lo expuesto anteriormente, la definición de la región cardial es muy imprecisa, de manera que autores que encuentran MI 2 cm por debajo del borde proximal de los pliegues gástricos la denominan metaplasia Intestinal en cardias (El-Serag y cols. 1999; Wolf y cols 2001), igual que los autores que obtienen MI en biopsias obtenidas justo por debajo de la línea Z o unión escamocolumnar (Johnston y cols 1996; Öberg y cols 2000), cuando probablemente sean entidades diferentes.

Por último, algunos grupos de trabajo diferencian a la hora de presentar la prevalencia de MI en esta zona, entre aquellos pacientes con segmentos de mucosa columnar en esófago  $\geq 1$ cm y los que la unión escamocolumnar y la esofagogástrica coinciden. Spechler y cols (1994) distinguen dos patrones entre los pacientes sin esófago de Barrett endoscópico pero con MI: a) aquel en el que la unión escamocolumnar y esofagogástrica coinciden y b) cuando el epitelio columnar asciende en forma de lengüetas en el esófago distal. Este segundo grupo podría considerándose como esófago de Barrett corto. En el trabajo de la Dra Castro (2002) de los pacientes con MI (el 46% de la muestra), 41 (25,4%) presentaban un pequeño segmento de epitelio columnar en esófago distal y fueron considerados como metaplasia esofágica, mientras que en 33 casos (20,5%) había coincidencia entre la línea Z y la UEG y se consideraron como metaplasia cardial.

En nuestro estudio no hemos establecido esta diferenciación, 3 pacientes, de los 11 con MI, tenían un segmento de epitelio columnar en esófago distal con una longitud entre 1-2 cm, que en otros trabajos podrían haber sido definidos como esófago de Barrett corto, sin embargo nosotros los hemos considerado como metaplasia de la unión (tabla 50).

Por último, la distribución parcheada y focal de la MI puede producir errores de muestreo, de manera que cuanto mayor sea el número de biopsias obtenidas mayor es la posibilidad de diagnóstico (Öberg y cols 2001).

## **6.3.- FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS**

### **6.3.1.- EDAD**

La metaplasia es un proceso adaptativo por el que un tipo de células maduro es sustituido por otro. La presencia de tejido intestinal en el esófago es un hecho anormal del que aún se desconoce la causa.

Se ha sugerido que el desarrollo de MI aumenta con la edad. Así lo apoyan los resultados de la mayor parte de los autores, aunque otros no han logrado demostrar esta asociación (Spechler y cols. 1994; Johnston y cols. 1996).

Gulizia y cols. (1999) obtienen que la media de edad en pacientes con MI en la UEG es de 62 años frente a los 51 de los pacientes sin ella ( $p=0,02$ ). En el estudio de Hirota y cols (1999) la media de edad de sujetos con MI en al UEG, fue de 62 años frente a los 53 del grupo control ( $p<0,05$ ). En un estudio realizado en pacientes chinos (Law y cols 2002), la media de edad de los pacientes con MI fue 62.5 años frente a 55.7 años de los pacientes sin ella ( $p<0,05$ ).

Oksanen y cols (2003) llevan a cabo un estudio en sujetos menores de 45 años y la prevalencia de MI que encuentran es del 6.5%. Uno de los valores menores publicados en la literatura, también menor que el de nuestra serie.

Nuestros resultados están en concordancia con los datos anteriores. La media de edad de nuestra población muestral con MI fue de  $51,36 \pm 15,6$  años frente a los  $42,06 \pm 11,9$  años de la población sin MI ( $p=0,019$ ), con una OR =1,126, de manera que por cada año de edad el riesgo de encontrar MI era de 1,126. (tabla 39 y 58) Esta asociación también ha sido publicada por los distintos grupos españoles. (Ferrando y cols 2000, De Castro y cols 2002, González-Conde y cols. 2000). Pensamos que dicha asociación podría obedecer a dos hechos: a) ser consecuencia de la extensión a las regiones proximales de los cambios gástricos relacionados con el proceso de envejecimiento o b) la respuesta al daño producido por una noxa durante más tiempo.



La Dra Castro y cols. (2002) descartan el primer supuesto al no encontrar asociación entre la MI en la UEG y la atrofia gástrica, proceso relacionado con el envejecimiento, y sugieren que la MI se produce como respuesta a un fenómeno local. En nuestra muestra, no pudimos determinar si estas dos variables estaban relacionadas, dado el bajo número de sujetos con MI.

### **6.3.2.- SEXO**

Mientras que el esófago de Barrett largo y corto es más prevalente en hombres, en el caso de MI en la UEG no se ha encontrado diferentes prevalencias respecto al sexo. (Hirota y cols 1999; Pera M. 2003). Este comportamiento también ha sido observado en nuestra población de estudio, no existiendo diferencias significativas en la distribución de la MI de la UEG respecto al sexo ( $p=0,75$ ) (tabla 40).

### **6.3.3.- HÁBITOS TÓXICOS**

Algunos estudios de casos-controles, en pacientes con adenocarcinoma de esófago y estómago proximal, sugieren que el tabaco y el alcohol se comportan como factores de riesgo, pero esta relación no es tan aceptada como en el caso del carcinoma epidermoide de esófago.

Dos estudios poblacionales americanos encuentran que el riesgo de desarrollar un adenocarcinoma esofágico es de 1,5-2,8 veces mayor en los fumadores que en los no fumadores, y postulan que este riesgo no disminuye tras dejar de fumar como si ocurre en el caso del carcinoma epidermoide, por lo que el tabaco tendría un efecto temprano sobre el adenocarcinoma y otro tardío sobre el carcinoma epidermoide (Li y cols 1989; Wu-Williams y cols 1990; Kabat y cols 1993; Brown y cols 1994; Gonzalez y cols 1994; Gammon y cols 1997; Devesa S Y cols.1998; WU y cols. 2001). Sin embargo, esta asociación no ha sido identificada en otros estudios poblacionales (Levi y cols 1990; Gao y cols. 1994; Lagergren y cols. 2000).

El consumo excesivo de tabaco y alcohol se consideran factores de riesgo para el desarrollo del esófago de Barrett's (Hirota y cols 1999; Hashem B. y cols. 1999). En cuanto al alcohol, la interpretación de los distintos estudios se ve

dificultada por: a) la variabilidad en el concepto de consumo moderado o excesivo del mismo, b) por la limitada fiabilidad de la información aportada por el paciente a este respecto y, c) por el efecto diferente que pueden ejercer los distintos tipos de bebidas alcohólicas (Wong A y Fitzgerald RC 2005).

En cuanto a la relación con la MI en la unión esofagogástrica, la mayoría de los estudios no encuentran asociación con el consumo de alcohol o de tabaco (Hirota y cols 1999; Hashem B. y cols.1999; Voutilinen M y cols 1999; Byrne y cols 1999), así mismo en el estudio de Hirota (1999) el porcentaje de sujetos que nunca había consumido alcohol era mayor en el grupo control que el grupo con MI en la UEG (55% vs 34%), ( $p < 0.0169$ ).

Nosotros no encontramos asociación, en el estudio bivalente, entre el consumo de alcohol ( $p=0,33$ ) (tabla 45) y tabaco ( $p=0,49$ ) (tabla 46), con la presencia de MI en la zona de la UEG. Dada la importancia que tienen estos dos hábitos en la sociedad y debido al gran número de patologías con las que están relacionadas, las incluimos en el estudio de regresión logística encontrando que el tabaco, con una OR=9,9 IC 95% (1,3; 74,8) (tabla 58) se comporta como un factor de riesgo. Así que en los pacientes fumadores y exfumadores, el riesgo de encontrar MI en la zona de la UEG, era 9 veces mayor que en los pacientes no fumadores. Estos resultados discrepan con la mayoría de los estudios a los que hemos hecho referencia anteriormente en cuanto a la relación del tabaco con la MI, pero si estarían teóricamente de acuerdo con el posible efecto temprano del tabaco sobre la mucosa, que hemos comentado, favoreciendo el adenocarcinoma,

#### **6.4.- REFLUJO GASTROESOFÁGICO**

La ERGE se define, por primera vez de forma rigurosa, en el Consenso de Genval (Dent y cols 1999) y se modifica tras la reunión de expertos de Montreal (Vakil y cols 2006). Tras ésta la ERGE se definió como la “afección que se desarrolla cuando el reflujo del contenido gástrico causa síntomas molestos y/o complicaciones” y añadieron que “constituye un problema cuando afectan negativamente al bienestar del paciente”. Se divide en dos grupos sindrómicos

diferentes: síndromes esofágicos y síndromes extraesofágicos. Los síndromes esofágicos comprenden: a) síndromes sintomáticos (síndrome típico de reflujo, síndrome de dolor torácico por reflujo), b) síndromes con lesión esofágica (esofagitis por reflujo, estenosis por reflujo) y c) los síndromes extraesofágicos que incluyen la tos, la laringitis, el asma y las erosiones dentales, todas ellas producidas por el reflujo.

La pirosis y las regurgitaciones ácidas, síntomas típicos de la ERGE, son muy frecuentes en los países occidentales, con una prevalencia que oscila entre el 26-60% (Ruth y cols 1991; Drossman y cols 1993; Isolauri y Laippala 1995; Locke y cols 1997; Kennedy y Jones 2000; Haque y cols 2000; Louis y cols 2002).

Un estudio poblacional realizado en Estados Unidos mostró que algo más de la mitad de la población general adulta experimenta síntomas de RGE, y que una quinta parte de estos mismos señalan que los síntomas se producen, al menos, semanalmente (Locke y cols 1997).

En una revisión sistemática reciente, se constata que un 25% de la población adulta refiere síntomas de RGE mensuales, un 12% semanales y un 5% a diario (Moayyedi y Talley 2006). Por otra parte, una revisión de estudios epidemiológicos, establece que existen diferencias geográficas y étnicas en la prevalencia de los síntomas de reflujo gastroesofágico. Así, en estudios realizados en Estados Unidos refieren síntomas (pirosis y/o regurgitaciones) una vez a la semana o más el 19,8%-20% de los individuos adultos, en Europa este porcentaje es del 9,8-18%, mientras que en Asia únicamente lo refieren el 2,5-4,8% (Dent y cols. 2005).

En España, se han llevado a cabo dos importantes estudios poblacionales con el objetivo de estudiar la prevalencia de los síntomas del RGE, la intensidad de los mismos, y los factores asociados; el realizado por el Dr. Díaz-Rubio (2004) y el del Dr. Ponce (2006).

En el primero, se obtuvieron los datos a través de entrevistas telefónicas, con una tasa de respuesta del 71,2%. Encontraron una prevalencia anual de síntomas típicos de RGE del 31,6% (IC95%: 29,8-33,4) y semanal del en el 9,8%. La calidad de vida no se veía alterada en la mayor parte de los sujetos y solamente un 11,3 % definía sus síntomas como graves (Díaz-Rubio y cols. 2004).

En el segundo, se obtuvieron los datos a través de encuestas que se enviaban por correo. Este estudio determinó que, en el mes previo, el 32% de la muestra refería haber tenido algún episodio de pirosis y el 22% de regurgitaciones. De ellos, el 37% decía sufrir pirosis y el 48% regurgitaciones, menos de una vez por semana. La mayoría (78%-80%) consideraban leves sus síntomas y muy pocos (2-3%) los consideraban graves. De los individuos con síntomas, el 42% sólo refería pirosis y el 58% asociaba pirosis y regurgitaciones. Pocas veces (5,3%) la regurgitación era el único síntoma. Por lo tanto, el síntoma principal era la pirosis asociada o no a regurgitaciones. (Ponce y cols. 2006)

En el 56% de los casos de nuestra muestra, la ERGE fue la indicación para la realización de gastroscopia (tabla 1). El 85% de los pacientes referían síntomas típicos de reflujo (tabla 2) y una 51,7 % síntomas atípicos (tabla 3). De los 99 (82,5%) sujetos que decían sufrir pirosis, 49 presentaban más de un episodio al día (tabla 5). Las regurgitaciones fueron menos frecuentes, 64,2%. De los 77 pacientes que las sufrían, 14 referían más de un episodio al día (tabla 7).

Al igual que en la población adulta española (Ponce y cols. 2006) la pirosis ha sido el síntoma más frecuente de la ERGE; pero nosotros no hemos analizado la prevalencia de ambas variables de forma individualizada, de manera no podemos determinar el porcentaje de episodios de pirosis o regurgitaciones solas o asociadas entre sí.

Es lógico que nuestros valores de prevalencia y frecuencia de síntomas sean mayores que los de la población general, ya que solamente aquellos casos más graves de RGE son derivados al especialista, tratándose los casos menos graves en Atención Primaria. De hecho, en los dos estudios poblacionales, el consumo de antiácidos era mayor que el de IBP y anti-H2, al contrario que en nuestra muestra, donde los anti-H2 y los IBP eran el tratamiento más frecuente.

Uno de los objetivos de este trabajo fue el estudiar la relación entre la ERGE y la MI. Esta asociación plantea aún numerosos interrogantes, debido a la dificultad para establecer el diagnóstico de ERGE y al empleo de distintas metodologías, que hace que los estudios no sean comparables. La mayoría de los estudios que muestran asociación entre la MI y las manifestaciones de la ERGE, incluyen casos con segmentos de mucosa columnar de hasta 2 cm, lo que se consideraría como esófago de Barrett corto más que metaplasia de la unión

(Spechler y cols 1994; Johnston y cols 1996; Nandurkar y cols 1997; Carton y cols. 2000).

El primer trabajo en el que se publica la asociación entre la MI y los síntomas por RGE fue el realizado por Johnston y cols. (1996) en una población de 170 pacientes con indicación de endoscopia. Aunque incluyeron casos de esófago de Barrett corto, los autores aclaran, en el apartado de resultados, que la asociación entre la MI y los síntomas por RGE también se estudiaron en el grupo de sujetos en los que la unión escamocolumnar y la unión esofagogástrica coincidían. Igualmente encontraron que la pirosis, las regurgitaciones y la tos eran más frecuente en los pacientes con MI ( $p=0,015$ ), pero no hubo diferencias en cuanto a la presencia de esofagitis endoscópica en ambos grupos. Estos resultados hay que interpretarlos con cierta reserva ya que no se realizó pHmetría para demostrar la presencia de reflujo.

Los datos de nuestro estudio no apoyan la relación entre la MI y los síntomas típicos o atípicos del RGE. El único síntoma que se relacionó con la MI fue el de los episodios de regurgitaciones ( $p=0,016$ ) (tabla 42). Esta asociación fue negativa, ya que era más frecuente que los pacientes sin MI sufrieran regurgitaciones. Aunque no es un estudio de seguimiento y no se puede establecer una relación causal, parece lógico descartar que las regurgitaciones participen en el desarrollo de la MI, al ser menos frecuentes en este grupo.

Tampoco hemos encontrado asociación entre la MI y la presencia de esofagitis endoscópica y/o microscópica ( $p=1$ ) (tabla 48), de hernia hiatal ( $p=0,35$ ) (tabla 51), ni con la morfología de la línea Z ( $p=0,62$ ) (tabla 49).

Como nosotros, otros grupos de trabajo españoles tampoco han obtenido una relación positiva entre la MI y el RGE (De Castro y cols. 2002)

La pHmetría esofágica es la técnica más sensible para el estudio del RGE. Se basa en la detección del paso del contenido ácido del estómago hacia el esófago mediante la monitorización ambulatoria continua de pH en el esófago distal. Aunque monitorizar el pH esofágico ha sido y sigue siendo el mejor método diagnóstico del RGE, no es una técnica lo suficientemente sensible como para ser considerada el patrón de referencia (Dent y cols. 1999), ya que existen diferentes estudios que presentan resultados controvertidos acerca de su reproductibilidad.

En nuestro estudio, de los 11 pacientes con MI en UEG, 9 aceptaron realizarse la manometría y la pHmetría ambulatoria; 5 de ellos presentaron un índice de DeMeester patológico ( $>14$ , 7), 3 con un patrón de presentación mixto, en supino y bipedestación, y 2 con patrón de presentación en supino (tabla 38).

Se registraron alteraciones de la motilidad en la manometría esofágica, en 4 de los 5 pacientes con REG. El tono del EEI fue normal en todos los casos, mientras que la longitud del mismo en 4 pacientes fue mayor de 4 cm (tabla 38).

Al carecer de grupo control no podemos obtener conclusiones de estos resultados.

Varios grupos de trabajo han relacionado la presencia de MI con alteraciones en la manometría y en los registros de la pH-metría. Así, Öberg y cols. (1997) encontraron que, en los pacientes con MI sobre mucosa cardial el tono del EEI estaba disminuido, y presentaban valores de exposición al ácido mayores que los pacientes con mucosa cardial y/o fúndica sin MI en la UEG.

Este estudio no es comparable con el nuestro, debido a que el criterio de clasificación de los grupos fue distinto, y a que en nuestra muestra solamente realizamos la manometría y pHmetría a los sujetos con MI, careciendo de grupo control.

En un intento por conocer más sobre la MI, el grupo de Csendes (2002) llevó a cabo un estudio comparativo entre 408 pacientes con esófago de Barrett (255 casos de Barrett corto y 153 casos de Barrett largo) y 174 pacientes con MI en cardias. Evaluaron datos clínicos, endoscópicos y funcionales en los tres grupos, obteniendo que en los sujetos con esófago de Barrett, los síntomas de RGE, la presencia de esofagitis erosiva y la hernia hiatal, son más prevalentes que en los pacientes con MI en la región cardial. También se registró, en la manometría y pHmetría realizada a los pacientes con esófago de Barrett, una disminución del tono del EEI y un mayor tiempo de exposición tanto al ácido como al contenido biliar. Los autores concluyen que el esófago de Barrett largo y corto están claramente relacionado con el reflujo duodenogastroesofágico, pero que no se puede concluir lo mismo del la MI en cardias.

## 6.5.- HISTOLOGÍA DEL TERCIO INFERIOR DEL ESÓFAGO

La presencia de células intestinales en la unión esofagogástrica, es una condición anómala, resultado de la acción de la inflamación crónica que, tanto el reflujo gastroesofágico como el *H. Pylori* pueden producir en esta área.

Se desconoce con exactitud la secuencia histológica, así como el origen de las células pluripotenciales con capacidad de diferenciación. Se ha especulado que estas últimas pueden localizarse en la línea basal de del epitelio esofágico, en las glándulas submucosas o en el epitelio gástrico, o ser restos de epitelio gástrico o intestinal, de origen congénito, localizados en esófago (Odze 2005).

Basándose en la teoría de Gillen y colaboradores (1988) y de Li y su grupo (1994), la creencia actual es que, el epitelio metaplásico en esófago se deriva de las células esofágicas más que de las células gástricas. El epitelio escamoso sometido a la acción patológica del ácido se ulcera, se transforma en epitelio columnar tipo cardial y posteriormente aparecen las células caliciformes (Odze 2005). Otra teoría es, que cuando el *H. Pylori* coloniza la mucosa de la región cardial se produce una reacción inflamatoria que tiene como resultado la intestinalización del epitelio gástrico (Odze 2005).

Por otro lado, existe la controversia sobre el origen metaplásico o congénito de la mucosa cardial. De manera que no hay consenso en los cambios histológicos que se producen desde el epitelio original hasta la MI, pudiendo ser: a) mucosa fúndica => metaplasia cardial => metaplasia intestinal; o b) mucosa cardial => metaplasia intestinal.

En nuestro estudio, los focos de metaplasia intestinal se encontraron: en 3 casos junto a mucosa fúndica, en 6 sobre mucosa cardial y en los 2 restantes sobre una mucosa mixta (oxíntico-cardia).

Desde el trabajo de Ormsby y colaboradores en 1999, en el que publicaron el patrón de citoqueratinas 7 y 20 tipo Barrett con una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de esófago de Barrett, frente la metaplasia intestinal gástrica, el estudio de las CK con técnicas de inmunohistoquímica se ha empleado como herramienta para intentar definir y distinguir el origen de MI en la UEG. Igualmente, definieron el patrón de CK7/20 tipo Barrett como, aquel en el que la CK7 tenía una tinción de moderada a fuerte con una distribución difusa en

la superficie del epitelio y en las glándulas superficiales y profundas; y la CK20 se teñía débilmente en la superficie del epitelio y las glándulas superficiales, estando ausente en las profundas. Desgraciadamente, estos resultados no han sido validados por otros grupos de trabajo quedando limitada su utilización (Glickman y cols 2001; El-Zimaity y Graham 2001; Wallner y cols 2001).

En nuestro estudio a las biopsias obtenidas de la unión esofagogástrica con MI, les realizamos el estudio inmunohistoquímico con las citoqueratinas CK7/CK20; en ningún caso la distribución de éstas cumplía criterios para clasificarlo como patrón de Barrett. De todos modos, la falta de experiencia en esta técnica por parte del patólogo hace que los resultados los valoremos con cautela, ya que la interpretación del patrón de CK fue en ocasiones difícil.

La metaplasia intestinal, tanto a nivel gástrico como esofágico es, per se, un factor de riesgo para el desarrollo de adenocarcinoma. Mientras que la MI de origen gástrico parece tener un potencial de malignidad muy bajo, no ocurre lo mismo con la MI esofágica. Las etapas secuenciales desde la MI hasta el adenocarcinoma están bien establecidas. El primer cambio histológico de la cadena es la aparición de la displasia. La detección de cualquier grado de displasia implica un incremento en el riesgo de desarrollar un adenocarcinoma; dicho riesgo es mayor si la displasia es de alto grado. Si ésta aparece sobre la MI de origen gástrico, se estima que el riesgo de desarrollar un adenocarcinoma es 100 veces mayor que en la población general (Petersson y cols 2002). En el caso del esófago de Barrett, según algunas series, hasta en el 33% de los pacientes existe, en el momento del diagnóstico, displasia de alto grado o un adenocarcinoma (Zaninotto y cols 2000). El desarrollo de displasia o adenocarcinoma esofágico se ha relacionado con diversos factores, entre ellos el más importante es la longitud del esófago afectado por la MI. Se estima que el riesgo de desarrollar un adenocarcinoma es 10 veces mayor en sujetos con el esófago de Barrett largo que corto (Spechler y cols 1983).

Son varios los grupos de trabajo que han querido estudiar el potencial de malignidad de los focos de MI a nivel de la unión esofagogástrica. Entre ellos Sharman y colaboradores (1999) evalúan, en un estudio prospectivo, el riesgo de desarrollar displasia en pacientes con esófago de Barrett corto o con MI en al UEG. Se identificaron 177 casos de EBC y 76 casos de MI de la UEG. Se



encontró en 20 de los 177 EBC displasia; 17 de bajo grado y 3 de alto grado, frente a un solo caso de displasia de bajo grado en los 76 con MI en la EUG. Durante un periodo de seguimiento de 3 años, el 31% de los pacientes con EBC desarrollaron displasia, frente al 4,2% de los casos de MI en la UEG. Con estos resultados se concluye que el riesgo de displasia es mayor en el caso del EBC que en el caso de MI en la UEG, apoyando la teoría de que pueden corresponder a dos entidades clínicas diferentes

En nuestro estudio se registraron 2 casos de displasia de bajo grado en la UEG; uno sobre un foco de mucosa metaplásica intestinal y el otro en el contexto de una esofagitis, por lo que probablemente correspondieran a cambios inflamatorios (tabla 35).

## 6.6- HELICOBACTER PYLORI Y METAPLASIA INTESTINAL

En 1994, por primera vez, Genta y colaboradores estudian el grado de inflamación a nivel de cardias y la posible relación con el *H. pylori*. Plantean la hipótesis de que si la mucosa cardial y la antral son estructuralmente muy parecidas entonces la colonización del *Helicobacter pylori* y los fenómenos inflamatorios e histológicos desencadenados por éste, deberían asemejarse mucho. Detectan que 40 de los 42 sujetos *H. pylori* (+) en mucosa gástrica antral, también son positivos en la región cardial. En ambas localizaciones el grado de infiltrado inflamatorio era igual y a su vez mayor, que en cuerpo. Solamente existió diferencia en la densidad de los agregados linfoides, que fue mayor en la región antral que en cardias. Estudios posteriores han confirmado este hecho, y han considerado que la carditis sería consecuencia de la infección por *H. Pylori*, cuya prolongación en el tiempo produciría la metaplasia intestinal.

Goldblum y colaboradores (2002) en una muestra de 238 pacientes comparan tres variables (prevalencia de *H. Pylori*, inflamación y MI) a nivel del cardias, en pacientes con ERGE, en pacientes con esófago de Barrett y en un grupo control. Encuentran que la prevalencia de *H.Pylori* no difiere en los tres grupos, pero que el infiltrado inflamatorio en la mucosa cardial es mayor en el grupo control que en los otros dos, y que en el 82% de los casos estaba presente el *H. Pylori*. El porcentaje de pacientes con MI en cardias también fue mayor en el

grupo control. De los 13 paciente con MI, en 10 había evidencias de infección por *H. pylori* y 7 tenían MI en otras regiones gástricas, por lo que estos resultados sugirieren que el *H. pylori* juega un papel etiológico importante en el desarrollo de la MI en cardias.

En nuestro estudio no hemos encontrado asociación entre la MI en la unión esofagogástrica y la infección por *H. pylori* en esta región ( $p=0,17$ ) (tabla 54), ni en incisura ( $p=0,72$ ) (tabla 53).

El test de ureasa para tejidos a nivel de la unión gastroesofágica fue positivo en 10 pacientes con MI en esta región, en 9 de ellos también fue positivo a nivel de incisura. El 54% (6/11) de los sujetos con MI en la zona de la UEG tenían una gastritis antral, el 18 % (2/11) úlceras duodenales y solamente en 2 casos no se encontró alteraciones relacionadas con *H. Pylori* en estómago o duodeno. No hubo evidencia de MI en otras localizaciones gástricas en los 11 pacientes.

Hirota y colaboradores (1999) observan, en el estudio realizado en 889 pacientes con indicación de endoscopia, que la presencia de *H. pylori* en la unión esofagogástrica es significativamente mayor en los pacientes con MI en dicha unión que en el grupo control (sujetos sin MI) y el grupo con esófago de Barrett. Este dato, entre otros, apoya su hipótesis de trabajo en la cual la MI en la unión esofagogástrica, y el esófago de Barrett, son entidades diferentes pero, como indica en la discusión, sería presuntuoso e imprudente señalar a la presencia del *H. pylori* como uno de los posibles factores que expliquen el aumento de carcinoma esofágico de tercio distal.

El grupo de la Dra Wolf (2001) clasifica a los 658 sujetos de su muestra según la longitud del segmento delimitado por la unión esofagogástrica y la escamo-columnar en: grupo I si medía entre 0-1 cm, y grupo II: si la distancia era de 1 cm a 3 cm. Cuando en el primer grupo existía MI, se definía como MI de la unión, y en el segundo como esófago de Barrett corto. Encontraron una mayor prevalencia de infección por *H. pylori* en el grupo I que en el II, y mayor densidad del microorganismo en la unión esofagogástrica. No obstante, estos resultados solamente se observaron en el estudio bivariante y no se confirmaron el estudio multivariante de regresión logística.

Son otros muchos los autores que no han encontrado esta asociación, entre ellos el grupo de la Dra Castro (2002). Este no halló relación entre la presencia de MI en cardias y la infección por *Helicobacter pylori*. En este estudio el diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori* fue establecido ante la positividad de al menos una de las determinaciones realizadas, a nivel de incisura o cardias, y no se analizaron de forma individualizada como en nuestro estudio, además no excluyeron a los pacientes que estaban tomando IBP, por lo que la ausencia de *Helicobacter Pylori* puede ser un falso negativo.

## **7. CONCLUSIONES**

## 7.1.- CONCLUSIONES

- 1) La **prevalencia** de *Metaplasia intestinal en el área de la unión esofagogástrica* en nuestro estudio es de las menores comunicadas, siendo menor que la de otros grupos españoles, aunque está dentro del rango publicado en la literatura. Las diferencias metodológicas hacen que los estudios no sean comparables.
- 2) La *Metaplasia intestinal en el área de la unión esofagogástrica* es una entidad de mayor **prevalencia** que el esófago de Barrett en los sujetos con indicación de endoscopia.
- 3) La *Metaplasia intestinal en el área de la unión esofagogástrica* se relaciona con la **edad**, comportándose ésta como un factor de riesgo. En nuestra población de estudio por cada año de edad el riesgo de encontrar MI fue de 1,126.
- 4) El consumo de **tabaco** se ha asociado con la presencia de *Metaplasia intestinal en el área de la unión esofagogástrica*, comportándose como un factor de riesgo. Siendo 9 veces mayor el riesgo de encontrar MI en los pacientes fumadores y exfumadores que en los pacientes no fumadores.
- 5) El **reflujo gastroesofágico** no está relacionado con la presencia de *Metaplasia intestinal en el área de la unión esofagogástrica*, lo que va a favor de que sea una entidad diferente a la del esófago de Barrett.
- 6) El *H. Pylori* no está relacionado con la presencia de *Metaplasia intestinal en el área de la unión esofagogástrica*.
- 7) El estudio inmunohistoquímico con **citoqueratinas** no diferenció bien la metaplasia intestinal tipo Barrett y la metaplasia intestinal de origen gástrico, existiendo bastantes casos con difícil clasificación dentro de un grupo u otro.

## **8. BIBLIOGRAFÍA**

- Allison PR, Johnstone AS, (1953) The oesophagus lined with gastric mucus membrane." *Thorax* ;8: 87-101.
- Allison PR,. (1946); Peptic ulcer of the esophagus *J Thoracic Surg* 15: 308-17.
- Altschuler SM, Boyle T, Nixon TE, Pack AL, Cohen S, (1985) Simultaneous reflex inhibitions of lower esophageal sphincter and crural diaphragm in cats. *Am J Physiol*, 249: G 586.-591
- Barrett N R, (1950) Chonic peptic ulcer of the oesophagus and oesophagitis *Br J Surg*; 38: 175-182
- Barrett NR,. (1957) The lower oesophagus lined by columnar epithelium. *Surgery*; 41: 881-894.
- Bak YT, Jung GM, Yeon JE, .Kim JS, Byun KS, Kim JH et al, (1998). Validity of the specialized columnar epithelium as a diagnostic criterion of the short segment Barrett's esophagus. *Korean J Intern Med*; 13:99-103.
- Berenson MM, RiddellRH Skinner DB, Freston JW,(1978) Malignant transformation of esophageal columnar epithelium *Cancer*; 41:554-561
- Borrie J, Goldwater L, (1976) Columnar cell-lined esophagus: assessment of etiology and treatment. A 22 years experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 71: 825-834.
- Bosh A, Frias Z, Caldwell WL, (1979) Adenocarcinoma of the esophagus. *Cancer*; 43:1557-1561.
- Bosher LH, Taylor FH, (1951) Heterotopic gastric mucosa in the esopahagus with ulceration and stricture formation. *J Thorac Surg*; 21:306-312.
- Bowrey DJ. Williams GT, Clark GWB. (1998) Interactions between *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus* ;11:203-209.
- Bremner CG, Lynch VP, Ellis HF, (1970) Barrett's esophagus: congenital or acquired? An experimental study of esophageal mucosal regeneration in the dog. *Surgery*; 68:209-216.
- Brown LM, Devesa SS, (2002) Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. *Surg Oncol Clin N Am* ; 11:235-256.
- Brown L.M, Silverman DT; Pottern LM,RS, Schoenberg JB Greenberg RS, Swanson GM. et al,(1994) Adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction in white men in the United States: alcohol, tobacco, and socioeconomic factors. *Cancer Cause Control*; 5: 333-40.
- Byrne J, Bhatnagar S, Hamid B, Arsmstrong G, Attwood S, (1999). Comparative study of intestinal Metaplasia and Mucin staining at the cardia and esophagogastric junction in 225 symptomatic patients presenting for diagnostic open-access gastroscopy. *Am J Gastroenterol*; 94:98-103.
- Cameron AJ, Kamath PS, Carpenter HA, (1995); Barrett's esophagus: the prevalence of short and long segments in reflux patients: *Gastroenterology*; 108: A65.
- Cameron AJ, Lomboy CT, Pera M, Carpente HA, (1995) Adenocarcinoma of the esophagogastric junction and Barrett's esophagus. *Gastroenterology*; 109: 1541-1546.
- Cameron AJ, Lomboy CT. (1992) Barrett's esophagus: age, prevalence, and extent of columnar epithelium. *Gastroenterology*; 103:1241-1245.
- Carton E, Caldwell MT, McDonald G, Rama D, Tanner WA, Reynolds J.V, (2000) Specialized intestinal metaplasia in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *BR J Surg*; 87:116-121.

- Carton E, Mulligan ED, Keeling PW, Tanner WA, McDonald G, Reynolds J.V, (2000) Specialized intestinal metaplasia: analysis of prevalence, risk factors and association with gastro-oesophageal reflux disease. *Br J Surg*; 87:362-73
- Chandrasoma P, Makarewicz K, Wickramasinghe K, Ma Y, Demeester T. A, (2006) Proposal for a new validated histological definition of the gastroesophageal junction. *Human Pathology*; 37:40-47.
- Chandrasoma P. (2005) Controversies of the cardiac mucosa and Barrett's oesophagus. *Histopathology*; 46: 361-373.
- Chandrasoma P. (1997) Pathophysiology of Barrett's esophagus. *Semin Thorac Cardiovas Surg*;9:270-278.
- Chandrasoma PT, Der R, Ma Y, et al., (2003) Histologic classification of patients based on mapping biopsias of the gastroesophageal junction. *Am J Surg Pathol*; 27 (7):929-936.
- Chandrasoma PT, Der R, Ma Y, Dalton P, Taira M. (2000) Histology of the gastroesophageal junction. An autopsy study. *Am J Surg Pathol.*;24(3):402-409.
- Chandrasoma, (2000) PT. RE: Kilgore et al. The gastric cardia: fact or fiction? (letter) *Am J Gastroenterol.*; 95: 2384-2385.
- Chen YY, Antonioli DA, Spechler SJ, Zeroogian JM, Goyal RK, Wang HH, (1998). Gastroesophageal reflux disease versus *Helicobacter pylori* infection as the cause of gastric carditis. *Mod Pathol*; 11 (10):950-956
- Chow W.H, Blaser M.J, Blot W.J, Gammon MD, Vaughan TL, Rish H.A, (1998). An inverse relation between cagA+ strains of *Helicobacter pylori* infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Cancer Res*; 58: 588-590.
- Clark GW, Ireland AP, Peters JH, Chandrosoma P, DeMeester TR, Bremner CG. (1997) Short-segment Barrett's esophagus: a prevalent complication of gastroesophageal reflux disease with malignant potential. *J Gastrointest Surg*; 1:113-122.
- Clark GWB, Smyrk TC, Hoefft SF, Burdiles P, Dreuw B, Crookes PF et al, (1993) Is the length of Barrett's mucosa related to the prevalence of complications and adenocarcinoma in Barrett's esophagus.? *Gastroenterology*; 104 (4), part 2 A393 (abstract).
- Cohen BR, Wolf BS, Som M, Janowitz HDV, (1963). Correlation of manometric, oesophagosopic and radiological findings in the columnar-lined gullet ( Barrett's syndrome). *Gut*; 4: 406-412.
- Cooper JE, Spitz L, Wilkins BM, (1987) Barrett's esophagus in children: a histologic and histochemical study of 11 cases. *J Pediatr Surg*; 22:191-196.
- Correa P, Chen VW, (1994) Gastric cancer *Cancer Surv*; 19-20: 55-76.
- Correa P, Filipe Mi. Torrado J, (1999) Gastritis and gastric neoplasia. En: Gastritis. Gram DY, Genta RM. Dixon MF. Philadelphia: lippincott Williams & Wilkins: 205-216.
- Correa P, (1992). Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process.- First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and prevention. *Cancer Res* ;52: 6735-6740.
- Csendes A, Smok G, Burdiles P, Sagastume H, Rojas ,Puentes G et al., (1998). "Carditis": an objective histological marker for pathologic gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus*; 11:101-105.
- Csendes A, Smok G, Quiroz J, Burdiles P, Rojas J, Castro C et al., (2002) Clinical, Endoscopic, and Functional



- Studies in 408 patients with Barrett's esophagus, compared to 174 cases of intestinal metaplasia of the cardia. *Am J Gastroenterol*; 97,(3): 554-560.
- De Castro M.L, Fachal C, Pineda JR, Domínguez F, Prada JJ, Hermoso, et al., (2002). Metaplasia intestinal en la unión esofagogástrica. Prevalencia y asociaciones en una población sometida a endoscopia *Gastroenterol Hepatol*; 25:487-492.
- De Troyer AJR.,(1982) Reflex inhibition of the diaphragm by esophageal afferents. *Neurosci Lett*, 30: 43.
- Dees J, Van Blankenstein M, Frendel M., (1978). Adenocarcinoma in Barrett's esophagus; a report of 13 cases. *Gastroenterology*;70:1-5
- DeMeester ST, DeMeester TR., (2000) Columnar mucosa and intestinal Metaplasia of the esophagus. Fifty years of Controversy. *Ann Surg*; 231: 303-321.
- DeMeester TR, Ireland AP.,(1997) Gastric pathology as an initiator and potentiator of gastroesophageal reflux disease [review]. *Dis Esoph*;10:1-8.
- DeNardi FG, Riddell RH., (1992) Esophagus. En: Stenberg S. (eds). *Histology for pathologist*. New York: Raven Press: 515-32.
- Isolauri J, Laippala P (1995). Prevalence of symptoms suggestive of gastro-oesophageal reflux disease in an adult population. *Ann Med*; 27:67-70.
- Dent J, Brun J, Fendricks A.M, B Fennertyd, J Janssense, P J Kahrilasf. et al., (1999) A evidence-based appraisal of reflux disease management. The Genvol workshop report. *Gut*, 44 ( Suppl.): S1-S16.
- Dent J, EL-Serag HB, Wallander MA, Johansson S.(2005) Epidemiology of Gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*; 54:710-717
- Der T, Tsao-Wei DD, DeMeester TR, Peters J, Groshen S, Lord RV et al.,(2001) Carditis: a manifestation of gastroesophageal reflux disease. *Am J Surg Pathol*; 25: 245-52.
- Derdoy JJ, Bergwerk A, Cohn H, Kline M, Monforte HL, Tomas DW., (2003) The gastric cardia. To be or not to be? *Am J Surg Pathol*; 27 (4):499-504.
- Devesa S, Blot W, Framenir J., (1998). Changing Patterns in the incidence of Esophageal and Gastric Carcinoma in the United States. *Cancer*; 83,10:2049-2053.
- Dias-Pereira A, Suspiro A, Chaves P, Saraiva Glória L, de Almeida JC, et al., (1998) Short segments of Barrett's epithelium and intestinal metaplasia in normal appearing oesophagogastric junctions: the same or two different entities. *Gut*; 42(5):659-62.
- Díaz- Rubio M, Moreno-Elola-Olaso, Rey E, Locke G.(2004) Symptoms of gastro-oesophageal reflux: prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19:95-105.
- Didio, L.J.A, Anderson MC., (1968).The "sphincters" of the digestive system. *Anatomical, functional and surgical considerations*. The Williams & Wilkins Company, Baltimore
- Dincer D, Besisik F, Sahin E, Demir K, Tuncer I, Cevikbas U, et al., (2002). Intestinal metaplasia of the gastric cardia: a study from Turkey. *Hepatogastroenterology*;49: 1153-1156.
- Dixon F, Genta Robert, Yardley, Correa P, and the participants in the international Workshop on the Histopathology of Gastritis Houston 1994., (1996). Classification and Grading of Gastritis. The updated Sydney System. *Am J Surg Pathol*; 20(10):1161-1181

- Dixon MF., (1995). Histological responses to *Helicobacter pylori* infection: gastritis, atrophy and preneoplasia. *Baillieres Clin Gastroenterol*;9:467-487.
- Drossman D.A, Li Z, Andruzzi E, Temble RD, Talley NJ, Thompson WG et al.(1993) Householder survey of funcional gastrointestinal disorders. Prevalence,sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci*;38: 1569-1580
- Ekström A.M, Signorello L.B, Hansson LE, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O., (1999). Evaluating Gastric Cancer Misclassification: a potential explanation for the Rise in Cardia Cancer Incidence should be interpreted cautiously. *J Natl. Cancer Inst*, 91(9): 786-790
- El Zimaity HM; Verghese VJ; Ramchatesingh J, Graham D.Y.,(2000). The gastric cardia in gastro-oesophagea disease. *J Clin Pathol*; 53:619-625.
- El-Omar EM, Penman I.D, Ardill J.E, Chittajallu R.S, Howie C, McColl KE., (1995) *Helicobacter pylori* infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterology*; 109: 681-691.
- El-Serag H.B, Sonnenberg A., (1998). Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease. *Gut*; 43: 327-333.
- El-Serag H.B, Sonnenberg A, Jamal M, Kunkel D, Feddersen R., (1999). Characteristics of Intestinal Metaplasia in the Gastric Cardia. *Am J Gastroenterol*; 94,3: 622-627
- El-Zimaity HMT, Graham DY., (2001) Cytokeratin subsets for distinguishing Barrett's esophagus from intestinal metaplasia in the cardia using endoscopic biopsy specimens. *Am J Gastroenterol*; 96: 1378-1382
- Fennerty MB, Emerson JC, Garewal HS, Sampliner RE,(1995). Association between infection with *Helicobacter pylori* and the presence of a gastric cancer precursor lesion, intestinal metaplasia. *Cancer*; 1:39-43.
- Fennerty MB, Emerson JC, Sampliner RE, McGhee DL, Hixson L.J, Garewal HS,(1992) Gastric intestinal metaplasia in ethnic groups in the Southwestern United States. *Cancer Epid. Biomarkers Prev*;1: 293-296.
- Fennerty MB,(2003) Gastric intestinal metaplasia on routine endoscopic biopsy. *Gastroenterology*;125: 586-590.
- Ferrando I, Peña A, Ferrando J, Llobart A, Pacual I, Llunch P, Benages A. (2000) Inflamación y metaplasia intestinal en el cardias gástrico: papel del reflujo gastroesofágico y de la infección por *Helicobacter pylori* en: XXVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Patología Digestiva. *Rev Esp Enferm Dig*; 92 (supl I) pp: 23
- Filipe MI, Muñoz N, Matko, Kato I, Pompe-Kirn, Jutersek A, (1994) Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. *Int J Cancer*; 57(3): 324-29
- Fitzgerald RC, Omary M.B, Triadafilopoulos G, (1996) Dynamic effects of acid on Barrett's esophagus. An ex vivo proliferation and differentiation model. *J Clin. Invest*; 98:2120-2128.
- Gammon MD; Schoenberg JB, Ahsan H, Risch H.A, Vaughan TL, (1997) Tobacco, alcohol, and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J Natl Cancer Inst*; 89(17):1277-84.
- Gao YT; Mclaughlin JK, Blot WJ, Ji BT, Benichou J, Dai Q, et al.,(1994) Risk factors for esophageal cancer in Shanghai, China. Role of cigarette smoking and alcohol drinking. *Int J Cancer*; 58:192-6
- Geldfand GA, Finley RJ, Nelems B, Incule TR, Evans KG, Fradet G, (1992). Transhiatal esophagectomy for carcinoma of the esophagus and cardias

- .Experience with 160 cases *Arch Surg*; 127(10):1164-1167.
- Genta RM, Huberman RM, Gram. DY, (1994) The gastric cardia in *Helicobacter pylori* infection. *Hum Pathol*;25:915-919.
- Gillen P, Keeling P, Byrne PJ, Wet AB, Hennessy TP (1988) Experimental columnar metaplasia in the canine oesophagus. *Br J Surg* 75: 113-115.
- Glickman JN, Fox V, Antonioli DA, Wang HH, Odze RD, (2002) Morphology of the cardia and significance of carditis in pediatric patients. *Am J Surg Pathol*; 26 (8): 1032-1939.
- Glickman JN, Wang H, Das KM, Goyal RK, Spechler SJ, Antonioli D.et al. (2001) Phenotype of Barrett's esophagus and intestinal metaplasia of the distal esophagus and gastroesophageal junction: an immunohistochemical study of cytokeratins 7 and 20, Das-1 an 45 MI *Am J Surg Pathol*; 25:87-94.
- Goldblum JR, Richter JE, Vaezi, Falk GW, Rice TW, Peek RM, (2002) *Helicobacter pylori* infection, not gastroesophageal reflux, is the major cause of inflammation and intestinal metaplasia of gastric cardiac mucosa. *Am J Gastroenterol*; 97:302-311.
- Goldblum JR, Vicari JJ, Falk GW, Rice TW, Peek RM, Easley K, et al, (1998) Inflammation and intestinal metaplasia of the gastric cardia: the role of gastroesophageal reflux and *H. Pylori* infection. *Gastroenterology*;114(4):633-639.
- Goldman MC, Berkman RC. Barrett, (1960) Syndrome: case report with discussion about concepts of pathogenesis. *Gastroenterology*; 39: 104-110.
- Goldstein NS, Karim R. (1999) Gastric cardia inflammation and intestinal metaplasia: associations with reflux esophagitis and *Helicobacter pylori*. *Mod Pathol*; 12:1017-1024.
- González-Conde B, Vázquez-Iglesias J.L, López-Rosés L, Arnal F, Durana J, Prada C, et al. (2000) Metaplasia Intestinal en Cardias: ¿Entidad aislada del cardias o expresión de alteración gástrica difusa? en: XXVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Patología Digestiva. *Rev Esp Enferm Dig*; 92 (supl I):26
- Gonzalez CA, Agudo A, Montes J, (1994) Tabacco and alcohol intake in relation to adenocarcinoma of the gastric cardia in Spain. *Cancer Causes Contro* ; 5:88-9
- Griffel L, Weston A, Karalnik N, Amenta P, Das K (1998) Early diagnosis of short-segment Barrett's esophagus (SSBE) using an immunohistochemical marker: an inter-institutional blinded study. *Gastroenterology*; 114:A140.
- Grupo Español para el Estudio de Motilidad Digestiva. (1997). Manometría esofágica ambulatoria. en: Benages A (comp). Técnicas para el estudio de la actividad motora Digestiva. Ed: MRA, SL:19-25
- Gulizia J, Wang H, Donald A, Spechler S, Zeroogian J, Goyal R, et al. (1999) Proliferative Characteristics of intestinalized mucosa in the distal esophagus and gastroesophageal junction (short-segment Barrett's Esophagus): a Case Control Study. *Human Pathology*; 30 (4):412-418.
- Hackelsberger A, Gunther T, Schultze, Labenz J, Roessner A, Malfertheiner P, (1997); Prevalence and pattern of *Helicobacter pylori* gastritis in the gastric cardia. *Am J Gastroenterol*; 92:2220-2224.
- Hackelsberger A, Gunther T, Schultze V, Manes G, Dominguez- Muñoz JR, Rossner A et al. (1998) Intestinal metaplasia at the gastro-oesophageal junction: *Helicobacter pylori* gastritis or gastro-oesophageal reflux disease? *Gut*; 43(1):17-21

- Haggitt RC, Dean PJ, (1985). Adenocarcinoma in Barrett's epithelium. In: Spechler SJ, Goyal RK. Eds. *Barrett's esophagus: pathophysiology, diagnosis, and management*. New York, Elsevier,: 153-166.
- Haggitt RC, Tryzelaar J, Ellis FG, Colcher H, (1978) Adenocarcinoma complicating columnar epithelium-lined, Barrett's esophagus. *Am J Clin Pathol*; 70:1-5.
- Hamilton SR, Yardley JH, (1977) Regenerative of cardiac-type mucosa and acquisition of Barrett mucosa after esophagogastrotomy. *Gastroenterology*; 72:669-675.
- Haque M, Wyeth J.W, Stace NH, Talley NJ, Green R,(2000) prevalence, severity and associated features of gastro-oesophageal reflux and dyspepsia: a popular-base study. *N Z Med J*;113:178-181
- Hansson LE, Sparen P, Nyren O,(1993) Increasing incidence of both major histological types of esophageal carcinomas among men in Sweden. *Int J Cancer*; 54:402-407.
- Hassall E, Weinstein WM, (1992) Partial regression of childhood Barrett's esophagus after fundoplication. *Am J Gastroenterol*; 87: 1506-1512.
- Hayward J,(1961) The lower end of the oesophagus. *Thorax* 16:36-41
- Heitmann P, Strauszer T, Sapunar J, Larrain A, (1967) Lower oesophagus lined with columnar epithelium: morphological and physiological correlation. *Gastroenterology*, 53: 611-624.
- Heitmiller RF, Sharma RR, (1996) Comparasion of prevalence and resection rates in patients with esophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 112:130-136.
- Hirschowitz BI, (1999) Pepsin and the esphagus. *Yale J Biol Med* ; 72(2-3):133-143
- Hirota WK, Loughney TM, Lazas DJ, Maydonovitch CL, Rholl V, Wong RK (1999) Specialized intestinal metaplasia, displasia, and cancer of the esophagus and esophagogastric junction: prevalence and clinical data. *Gastroenterology*; 116 (2):227-85.
- Infection with helicobacter Pylori (1992): En: *IAR monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans*. Vol.61. Schistosomes, liver flukes and helicobacter pylori. Lyon, France: International Agency for Research On Cancer: 1777-80
- Johansson KE, Tibbling L. (1988) Esophageal body motor disturbances in gastroesophageal reflux and the effects of fundoplication *Scand J Gastroenterol*; 155 ( Suppl.): 82-88.
- Johns BAE (1952) Developmental changes in the oesophageal epithelium in man. *J Anat*; 86:431-42.
- Johnston MH, Hammond AS, Laskin W, Jones D.M (1996) The prevalence and clinical characteristics of short segments of specialized intestinal metaplasia in the distal oesophagus on routine endoscopy. *Am J Gastroenterol*; 91:1507-1511.
- Kabat GC, NG SK, Wynder EL, (1993). Tobacco, alcohol intake, and diet in relation to adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Cancer Causes Control*; 4: 123-32
- Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan W.J, Kern M, Arndorfer RC, Reece A.(1986) Esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis. *Gastroenterology*; 91: 897-904.
- Kahrilas PJ, Pandolfino JE.(2004) Enfermedades por reflujo gastroesofágico y sus complicaciones, incluida la metaplasia de Barrett. En: Feldman, Friedman, Sleissenger

- (eds). *Enfermedades gastrointestinales y Hepáticas. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento*. Buenos Aires: Médica Panamericana; 7ª ed, ( Vol 1):638-55.
- Kawaguchi H, Humara K, Komoto K Yoshihana M, Sumii K, Kajiyama G (1996) *Helicobacter pylori* infection is the major risk factor for atrophic gastritis. *Am J Gastroenterol*; 91: 959-962.
- Kennedy T, Jones R, (2000) Prevalence of gastro-oesophageal reflux symptoms in a UK population and the consultation behaviour of patients with these symptoms. *Aliment Pharmacol Ther*; 14:1589-1594.
- Kilgore SP, Ormsby AH, Gramlich TL, Rice TW, Richter J.E, Falk GW, et al (2000). The gastric cardia: Fact or fiction?. *Am J Gastroenterol*; 95(4):921-924.
- Kilt U, Pfaffenbach B, Schmitdt W.E, Ademek R.J. (2002) The lack of influence of CagA positive *Helicobacter pylori* strains on gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*; 14: 979-984.
- Koike T, Ohara S, Sekine H, Iijima K, Abe Y, Kato K, et al.(2001) *Helicobacter pylori* infection prevents erosive reflux oesophagitis by decreasing gastric acid secretion. *Gut*; 49: 330-334.
- Koike T, Ohara S, Sekine H, Iijima K, Kato K, Toyata T, et al.(2001) Increased gastric acid secretion after *Helicobacter pylori* eradication may be a factor for developing reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*; 15: 813-820
- Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Peña AS, Roosendoel R, Pals G, Nelis GF, et al.(1995) Long term sequelae of helicobacter pylori gastritis. *Lancet*; 345:1525-28.
- Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-knoll EC, Havu N, Festen H P, Liedman B et al. (1996). Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazol or fundoplication. *N Engl J Med*; 334 (16):1018-22.
- Kuo B, Castell DO. (1996) Optimal dosing of omeprazole 40 mgr daily: effects on gastric and esophageal pH and serum gastrin in healthy controls. *Am J Gastroenterol*; 91:1532-38.
- Labenz J, Blum AL, Beyerdorffer E, Meining A, Stolte M, Borsch G.(1997) Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology*; 112: 1442-1447.
- Lagergren J, Bregström R, Lindgren A, Nyrén O (2000) The role of tobacco, snuff and alcohol use in the aetiology of cancer of the oesophagus and gastric cardia. *Int J Cancer*; 85:340-346.
- Law S, Lam KY, Chu KM, Wong J.(2002) Specialized intestinal metaplasia and carditis at the gastroesophageal junction in Chinese patients undergoing endoscopy. *Am J Gastroenterol* ;97:1924-1929.
- Levi F, LaVecchia C. (1999) Adenocarcinoma of the esophagus in Switzerland (etter) *JAMA*; 265:2960.
- Levi F, Ollyo JB, LaVecchia C, Boyle P, Mannier P, Savary M (1990) The consumption of tobacco, alcohol and the risk of adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Int J Cancer*; 45:852-4
- Li JY, Ershow AG; Chen ZJ, Wacholder S, Li GY, Guo W, (1989). A case-control study of cancer of the esophagus and gastric cardia in Linxian. *Int J Cancer*; 43:755-61.
- Li H, Walsh TN, O'Dowd Guillen P, Byrne PJ, Hennessy TP.(1994) Mechanismo of columnar metaplasia and squamous regeneration in experimental Barrett's esophagus. *Surgery*; 115: 176-181

- Loffeld RJ, Ten Tije BJ, Arends JW (1992). Prevalence and significance of *Helicobacter pylori* in patients with Barrett's esophagus. *Am.J.Gastroenterol*; 87:1598-1600.
- Lord RV, Law MG, Ward R.L, Giles GG, Thomas RJ, Thursfield V.(1998) Rising incidence of oesophageal adenocarcinoma in men in Australia. *J Gastroenterol Hepatol*; 13: 356- 362.
- Lortat-Jacob JL.(1957) L'endobrachyoesophage. *Ann Chir*; 11: 1247-1254.
- Lyll A. (1937) Chronic peptic ulcer of the esophagus: a report of eight cases. *Br J Surg*; 24: 534-547.
- Locke GR, Talley Nj, Fett S, Zinsmeister AR, Melton LJ (1997).Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*; 112:1.448-1.456
- Louis E, Delooze D, Deprez P, Hiele M, Urbain D, Pelckmans P, et al. (2002) Heartburn in Belgium: prevalence, impact on daily life, and utilization of medical resources. *Eur J Gastroenterol Hepatol*; 14:279-84.
- Nakamura M, Kawano T, Endo M, Iwai T(1999) Intestinal metaplasia at the esophagogastric junction in Japanese patients without clinical Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*; 94:3145-49
- Malfertheiner P, Peitz U. (2005) The interplay between *Helicobacter pylori*, gastroesophageal reflux disease, and intestinal metaplasia. *Gut*;54 Suppl 11:i13-20
- Marcinkiewicz M, Han K, Zbroch T, Poplawski C, Gramley W, Goldin G. et al.(2000) The potential role of the esophageal pre-epithelial barrier components in the maintenance of integrity of the esophageal mucosa in patients with endoscopically negative gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*; 95: 1652-1660.
- Marsman WA, Tytgat G.N.J, Ten Kate F.J.W, Van Lanschot J.J.B.(2005) Differences and similarities of Adenocarcinomas of the Esophagus and Esophagogastric Junction.*J. Surg. Oncol*; 92: 160-168.
- Marsman WA, van Sandick JW, Tytgat GN, ten Kate FJ, Van Lanschot J.J.(2004) The presence and mucin histochemistry of cardiac type mucosa at the esophagogastric junction. *Am J Gastroenterol*; 99(2):212-217.
- McNally EF, Kelly JE, Ingelfinger FJ.(1964) Mechanism of belching: effects of gastric distention with air. *Gastroenterology*; 46: 254-9.
- Meyer W, Vollmar F, Bar W.(1979) Barrett-esophagus following total gastrectomy. A contribution to its pathogenesis. *Endoscopy*; 11: 121-126.
- Misumi A, Murakami A, Harada K, Baba K, Akagi M (1989) Definition of carcinoma of the gastric cardia. *Langenbecks Arch Chir*; 374:221-226.
- Mittal RK, Holloway RH, Penagini R, Blackshaw LA, Dent J.(1995) Transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology*; 109:601-610.
- Moayyedi P, Talley Nj (2006) Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet*; 367:2.086-2.100.
- Moersch R, Ellis F, McDonald JR. (1959) Pathologic changes occurring in severe reflux esophagitis. *Surg Gynecol Obstet*; 108:476-484.
- Moll R, Franke W.W, Schiller DL, Geiger B, Krepler R. (1982)The catalog of human cytokeratins: Patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell*; 31:11-24
- Moll R, Lowe A, Laufer J, Franke WW, (1992) Cytokeratin 20 in human

- carcinomas: A new histodignostic marker detected by monoclonal antibodies. *Am J Pathol*; 140: 427-447.
- Moll R, (1994) Cytokeratins in the histological diagnosis of malignant tumors. *Int J Biol Markers*; 9:63-69
- Moller H.(1992) Incidence of cancer of the esophagus, cardia and stomach in Denmark. *Eur J Cancer Prev*;1: 159-164.
- Morales TG, Sampliner RE, Bhattacharyya A (1997).Intestinal metaplasia of the gastric cardia. *Am J Gastroenterol*; 92:414-8.
- Morales TG, Bhattacharyya A, Johnson C, Sampliner RE (1997). Is Barrett's esophagus associated with intestinal metaplasia of the gastric cardia?. *Am J Gastroenterol*;92:414-8.
- Morini S, Zullo A, Hassan Lorenzetti R, Stella F, Martini MT (2001) Gastric cardia inflammation: role of *Helicobacter pylori* infection and symptoms of gastroesophageal reflux disease. *AM J Gastroenterol*;96:2337-2340.
- Morson BC, Belcher JR.(1952) Adenocarcinoma of the esophagus and ectopic gastric mucosa. *Br J Cancer*;6:127-130
- Mossberg SM. (1966) The columnar lined oesophagus (Barrett's syndrome) an acquired condition?. *Gastroenterology*; 50: 671-676.
- Nandurkar S, Talley NJ, Martin CJ, Ng Th, Adams S. (1997) Short segment Barrett's oesophagus: prevalence, diagnosis and associations. *Gut*, 40: 710-715.
- O'Connor HJ. (1999) Review article: *Helicobacter pylori* and gastro-oesophageal reflux disease-Clinical implications and management. *Aliment Pharmacol Ther*; 13: 117-127.
- Öberg S, Johansson J, Wenner J, Johnsson F, Zilling T, von Holstein CS, et al. (2001) Endoscopic Surveillance of Columnar-lined Esophagus. Frequency of intestinal Metaplasia Detection and Impact of Antireflux Surgery. *Ann Surg*; 234,5:619-620.
- Öberg S, Peters JH, DeMeester TR, Chandrasoma P, Hagen JA, Ireland AP, et al (1997) Inflammation and specialized intestinal metaplasia of cardiac mucosa is a manifestation of gastroesophageal reflux disease. *Ann Surg*; 226:522-532.
- Öberg S, Ritter MP, Crookes PF, Fein M, Mason RJ, Gadensytätter M, et al. (1998) Gastroesophageal reflux disease and mucosal injury emphasis on short-segment Barrett's esophagus and duodenogastroesophageal reflux. *J Gastrointest Surg*: 2: 547-554.
- Öberg S, Jeffrey P, DeMeester R, Reginald V, Johansson J, DeMeester S et al. (2000). Determinants of Intestinal Metaplasia Within the Columnar- Lined Esophagus. *Arch Surg*;135:651-656
- Odze RD. (2005) Unraveling the Mystery of the Gastroesophageal Junction: A pathologist's perspective. *Am J Gastroenterol*; 100:1853-1867.
- Odze RD (2005) Pathology of the gastroesophageal junction. *Semin Diagn Pathol*; 22:256-265.
- Ormsby AH, Vaezi MF, Richter JE, Goldblum JR, Rice TW, Falk GW.(2000) Cytokeratin immunoreactivity patterns in the diagnosis of short-segment Barrett's esophagus. *Gastroenterology*; 119:683-90.
- Ormsby A.H, Goldblum J.R, Rice W, Ritchter JE, Falk GW, Vaezi MF et al. (1999). Cytokeratins subsets can reliably distinguish Barrett's esophagus from intestinal metaplasia of the stomach. *Hum Pathol*; 30:288-294
- Oksanen A, Sipponen P, Karttunen R, Rautelin H, (2003). Inflammation and intestinal metaplasia at the squamocolumnar junction in young

- patients with or without *Helicobacter pylori* infection. *Gut*, 52:194-8.
- Paull A, Trier JS, Dalton MD, Camp RC, Loeb P, Goyal RK, (1976). The histologic spectrum of Barrett's esophagus. *N Engl J Med*; 295: 476-480.
- Petersson F, Borch K, Franzen L.E. (2002) Prevalence of subtypes of intestinal metaplasia in the general population and in patients with autoimmune chronic atrophic gastritis. *Scand J Gastroenterol* ; 37:262-266.
- Pera M (2003). Trends in Incidence and Prevalence of Specialized Intestinal Metaplasia, Barrett's Esophagus, and Adenocarcinoma of the Gastroesophageal Junction. *World J Surg*; 27(9): 999-1005.
- Pfaffenbach B, Hullerum J, Orth KH, Langer M, Stabenow-lohbaver U, Lux G (2000) Bile and acid reflux in long and short segment Barrett's esophagus, and in reflux disease. *Z Gastroenterol*; 38: 565-70
- Pohl H, Welch HG. (2005) The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase oesophageal adenocarcinoma incidence. *J Natl Cancer Inst*, 97: 142-146.
- Ponce J, Calvo F. (2003) ¿Por qué se produce el reflujo gastroesofágico?. ¿Por qué en algunos casos causa síntomas, en otros lesiones, en otros las dos cosas y en otros nada?. In: Domínguez JE, Sobrino M (eds). Enfermedad por reflujo gastroesofágico. Barcelona, *Prous science*; 11-26.
- Ponce J, Vegazo O, Beltrán B, Jiménez J, Zapardiel J, Calle D et al. (2006) Prevalence of gastro-oesophageal reflux disease in Spain and associated factors. *Aliment Pharmacol Ther*; 23:175-183.
- Powell J, McConkey C (1990) Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. *Br J Cancer*, 62 440-443.
- Powell J, McConkey CC, Gillison EW, Spychal RT, (2002) Continuing rising trend in oesophageal adenocarcinoma. *Int J Cancer*, 102:422-427.
- Puestow CB, Gillesby WJ. Guynn VL, (1955) Cancer of esophagus. *Arch Surg*; 70:662-668.
- Qualman SJ, Murray RD, McClung HJ, Lucas J.(1990) Intestinal metaplasia is age related in Barrett's esophagus. *Arch Pathol Lab Med*; 114:1236-1240.
- Queiroz DM, Rocha GA, Olivera C.A, Rocha A.M, Santos A, Cabral MM (2002); Role of corpus gastritis and cagA-positive *Helicobacter Pylori* infection in reflux esophagitis. *J Clin Microbiol*; 40: 2849-2953.
- Redel C.A (2004). Anatomía, Histología, Embriología y Anomalías del desarrollo del estómago y el duodeno. En: Feldman, Friedman, Sleissenger (eds). *Enfermedades gastrointestinales y Hepáticas. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento*. Buenos Aires: Médica Panamérica, 7ª ed,(Vol 1): 717-756.
- Rice TW, Zuccaro G, Adelstein DJ, Rybicki L.A, Blackstone EH, Goldblum JR, (1998) Esophageal carcinoma: Depth of tumor invasion is predictive of regional lymph node status. *Ann Thorac Surg*; 65:787-792.
- Ruth M, Mansson I, Sandberg N. The prevalence of symptoms suggestive of esophageal disorders. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:73-81
- Sachs G. (1997) Gastritis, *Helicobacter pylori*, and proton pump inhibitors. *Gastroenterology*; 112:1033-4
- Sarosiek J, McCallum R.W, (2000) Mechanism of oesophageal mucosal defence. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*; 14:701-717.
- Savary M, Miller G.(1978)The esophagus. *Handbook and atlas of*



- endoscopy. Suiza: Verlag Gassman; 135-142.
- Sharma P, Weston AP, Morales T, Topalovski M, Mayo MS, Sampliner RE.(2000) Relative risk of dysplasia for patients with intestinal metaplasia in the distal oesophagus and in the gastric cardia. *Gut*;46:9-13
- Sharman P, Morales TG, Sampliner RE (1998) Short segment Barrett's esophagus- the need for standardization of the definition and of endoscopic criteria. *Am J Gastroenterol*; 93: 1033-1036.
- Sheahan DG, West AB. (1981) Sulfated mucosubstances in Barrett's (columnar cells) esophageal mucosa. *Gastroenterology*; 80: 1282-1285.
- Shearery C, Going J, Neilson L, Mackay C.,Stuart RC (2005); Cytokeratin 7 and 20 expression in intestinal metaplasia of the distal oesophagus: relationship to gastro-oesophageal reflux disease. *Histopathology*; 47:268-275.
- Shiino Y, Filipi CJ, Tomanaga T, Awad Z.T, Marsh RE. (2000) Does the duration of gastroesophageal reflux disease and degree of acid reflux correlate with esophageal function?. *J. Clin Gastroenterol*; 30: 56-60.
- Shirota T, Kusano M, Kawamura O, Horikoshi T, Mori M, Sekiguchi T(1999) *Helicobacter pylori* infection correlatos with severity of reflux esophagitis with manometry findings. *J Gastroenterol*; 34: 553-559.
- Siewert JR. Stein HJ.(1996) Carcinoma of the gastroesophageal junction-classification, pathology and extent of resection. *Dis Esophagus*; 9: 173-182.
- Skinner D B, Walther B, Riddell RH, Schmidt H Lascone C, DeMeester TR (1983). Barrett's sophagus, comparision of benign and malignant cases. *Ann Surg*; 198:554-65.
- Sonnenberg A, Steinkamp U, Weise A. et al. Salivary secretion in reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1982; 83:889-895.
- Specheler SJ, Goyal RK. (1996) The columnar-lined esophagus, intestinal metaplasia and Norman Barrett. *Gastroenterology*; 110:614-621.
- Specheler SJ, Zeroogian JM, Antonioli D.A, Wang HH. Goyal RK (1994) Prevalence of metaplasia at the gastro-esophageal junction. *Lancet*; 344:1533-1536.
- Specheler SJ (1999) The role of gastric carditis in metaplasia and neoplasia at the gastroesophageal junction. *Gastroenterology*; 177:218-228.
- Spechler S, Zeroogian J, Wand H, Antonioli D,R, Goyal R (1995) The frequency of specialized intestinal metaplasia at the squamo-columnar junction varies with the extent of columnar epithelium lining the esophagus. *Gastroenterology*; 108:A224.
- Spechler SJ, Goyal RK. (1986) Barrett's esophagus. *N Engl J Med*; 315: 362-371.
- Spechler SJ, Robbins AH, Rubins HB, Vicent ME ,Heeren T, Doos WG, et al (1984) Adenocarcinoma and Barrett's oesophagus. An overrated risk?. *Gastroenterology*; 87:927-933.
- Spechler SJ. (2004); Intestinal metaplasia at the gastroesophageal junction. *Gastroenterology* 126: 567-75.
- Spechler SJ, Sperber H, Doos WG, Schimmel EM (1983). The prevalence of Barrett's esophagus in patients with chronic peptic esophageal strictures. *Dig Dis Sci*; 28:769-74
- Stein HJ, Hoefft S, De Meester TR. (1993) Functional foregut abnormalities in Barrett's esophagus. *J Thorarac Cardiovasc Surg*; 105: 107-111.

- Sánchez MJ, Sánchez-Cantalejo E, Martínez C, Alamillo FJ, Ruiz-Cabello M, Martínez P. (2001). Trends in incidence of adenocarcinoma of the distal oesophagus and gastric cardia in the province of Granada (Spain), 1986-1997: A Population-Based Study. 23<sup>rd</sup> Annual Meeting of the International Association of Cancer Registries. En: Abstracts Book. Havana: 90
- Sharman P, Morales TG, Sampliner RE. (1998) Short segment Barrett's esophagus. The need for standardization of the definition and of endoscopic criteria. *Am J Gastroenterol*; 93: 1033-6
- The Eurohepygast Study Group (2002) Risk factors for atrophic chronic gastritis in a European population: results of the Eurohepygast study. *Gut*, 50:779-785.
- Tileston W.(1906) Peptic ulcer of the oesophagus *Am J Med Sci*; 132:240-265.
- Turnbull ADM, Goodner JT.(1968) Primary adenocarcinoma of the esophagus. *Cancer*, 22:915-918.
- Tytgat GNT; Hameeteman W, Onstenk R; Schorborg R.(1989) The spectrum of columnar-lined esophagus: Barrett's esophagus. *Endoscopy*, 21: 177-185
- Trudgill Nj, Suvarna SK, Kapur KC, Riely SA, (1997) Intestinal metaplasia at the squamocolumnar junction in patients attending for diagnostic gastroscopy. *GUT*; 41(5):585-9
- Vaezi MF, Falk GW, Peek R.M, Vicari JJ, Goldblum JJ, Pérez-Pérez GI, et al. (2000) CagA-positive strains of *Helicobacter Pylori* may protect against Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*; 95: 2206-2211.
- Vaezi MF, Richter JE.(1996) Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*; 111: 1192-9
- Vakil N, Van Zanten S, Kahrilas P, Dent J, Roger J and global Consensus Group (2006). The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A global evidence-Based Consensus. *Am J Gastroenterol*; 101:1900-1920
- Van Nieker KCC, Jap PH, Ramaekers FC, Van de Molengraft F, Poels LG. (1992) Immunohistochemical demonstration of keratin 7 in routinely fixed paraffin-embedded human tissues. *J Pathol*; 140: 427-447.
- Vicari JJ, Peek RM, Falk G.W, Goldblum J.R, Easley K.A, Schanell J. (1998) The seroprevalence of cagA-positive *Helicobacter pylori* strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*; 115: 50-57.
- Vizcaino AP, Moreno V, Lambert R, Parkin D.M (2002) Time trends of both major histologic types of esophageal carcinomas in selected countries, 1973-1995 *Int J Cancer*; 99: 860-868.
- Voutilainen M, Färkkilä, Juhola M, Mecklin JP; Sipponen (1999). Complete and incomplete intestinal metaplasia at the oesophagogastric junction: prevalences and associations with endoscopic erosive oesophagitis and gastritis. *Gut*; 45:644-648.
- Wallner B, Sylvan A, Janunger KG (2002). Endoscopic assessment of the "Z-line" (squamocolumnar junction) appearance: reproducibility of the ZAP classification among endoscopists. *Gastrointest Endosc*, 55(1):65-9.
- Wallner B, Sylvan A, Janunger KG, Bozoky B, Stenling R. (2001) Immunohistochemical markers for Barrett's esophagus and associations to esophageal Z-line appearance. *Scand J Gastroenterol*; 36:910-915.
- Wang NP, Zee S, Zarbo RJ, Bacchi CE, Gown A.M.(1995). Coordinate expression of cytokeratins 7 and 20 defines unique subsets of carcinomas *Appl Immunohistochem*; 3: 99-107.

- Webb JN, Busuttill A. (1978) Adenocarcinoma of the esophagus and of the esophagogastric junction. *Br J Surg*; 65: 475-479.
- Weinstein WM, Ippoliti AF.(1996) The diagnosis of Barrett's oesophagus: goblets, goblets, goblets. *Gastrointest Endosc*;44 (1):91-96.
- Weston AP, Krmpotich P, Makdisi WF, Cherian R, Dixon A, Mcgregor D.H, et al (1996) Short segment Barrett's esophagus: clinical and histological features, associated endoscopic findings and association with gastric intestinal metaplasia. *Am J Gastroenterol*; 91:981-6
- Wienbeck M, Barnert J. Epidemiology of reflux disease and reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol*; 1989; 24: 7
- Winkelstein A. (1953) Peptic esophagitis: a new clinical entity. *JAMA*; 104: 906-909.
- Wolf C, Seldenrijk CA, Timmer, Breumelhof R, Smout A.J (2001). Epidemiological, clinical, and histological characteristics of intestinal metaplasia at the oesophagogastric junction compared to short segments of columnar-lined oesophagus. *Eur J Gastroenterol Hepatol*;13(2):113-20.
- Wong A, Fitzgerald RC, (2005). Epidemiologic risk factors for Barrett's esophagus and associated adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 3, (1):1-10
- Wu AH, Wan P, Berstein L, (2001). A multiethnic population-based study of smoking, alcohol and body size and the risk of adenocarcinomas of the stomach and esophagus (United States). *Cancer Causes Control*; 12:721-32
- Wu-Williams AH, Yu MC, Mark TM (1990) Life-style, workplace, and stomach cancer by subsite in young men of Los Angeles County. *Cancer Res*; 5:88-9
- Yang PC, Davis S,(1988) Incidence of cancer of the esophagus in the US by histologic type. *Cancer*. 61; 612-617.
- Zheng T, Mayne ST, Holdford TR, Boyle P, Liu W, Chen Y et al (1993). The time trend and age-period-cohort effects on incidence of adenocarcinoma of the stomach in Connecticut from 1955- 1989. *Cancer*; 72: 330-340.
- Zaninotto G, Parenti AR, Ruol A, Costantini M, Merigliano S, Ancona E. (2000) Oesophageal resection for high-grade dysplasia in Barrett's oesophagus. *Br J Surg*; 87: 1102-1102-1105
- Zentilin P, Savarino V, Mastracci L, Spaggiari P, Dulbeco P, Ceppa P, et al.(2005) Reassessment of the diagnostic value of histology in patients with GERD, using multiple biopsy sites and an appropriate control group. *Am J Gastroenterol*; 100(10): 2299-2306