



Universidad de Especialidades Espiritu Santo

**Tesis de Grado del
Trabajo de Graduación previo a la Obtención del Título de Pregrado
Facultad de Medicina - Carrera de Medicina**

Tema

**Perfil clínico, epidemiológico e histopatológico del Esófago de Barrett
en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo periodo 2018**

Autor

Sebastian David Orozco Coello

Tutor

Dr. Carlos Farhat Zamora

2020

Dedicatoria

Este trabajo de va dedicado a cada uno de los miembros de mi familia.

A mi madre María Fernanda por siempre darme su ejemplo de que el trabajo duro siempre es recompensado

A Freddy mi padre por darme motivación, apoyo y creer en mi en todo momento

A mi hermano mayor Freddy por trazarme el camino en esta ardua carrera

A mi hermano Mario por siempre estar presente darme palabras de apoyo y escucharme cuando me desviaba del camino

Y por último y quizás el más importante mi hermano Jose Luis quien siempre me impulsaba a dar un poco más de mi para ser un mejor ejemplo para él.

Este trabajo y los logros venideros son de ustedes los amo a todos.

Agradecimiento

Agradezco al Dr. Carlos Farhat Zamora por además de ser un excelente tutor, mostrarse a mi como un guía y compañero en todo el proceso de este trabajo de titulación.

Adicionalmente agradezco también al hospital del IESS “Teodoro Maldonado Carbo” por abrirme las puertas y permitirme realizar esta investigación con lo que apporto con un granito de arena en la investigación científica en nuestra ciudad.

Índice

1. Antecedentes	1
1.1 Planteamiento del Problema	4
1.2 Justificación	5
1.3 Hipótesis	5
1.4 Objetivos	6
1.4.1 Objetivo General	6
1.4.2 Objetivos Específicos	6
2. Marco Teórico	7
2.1 Definición	7
2.2 Contexto Histórico	7
2.3 Epidemiología	8
2.4 Etiología	9
2.5 Fisiopatología	11
2.6 Clínica	13
2.7 Diagnostico	15
2.8 Tratamiento	18
3. Diseño de investigación	20
3.1 Tipo de investigación	20
3.2 Lugar de estudio	20
3.3 Tiempo de estudio	20
3.4 Operacionalización de las variables	20
3.5 Población y muestra	22
3.6 Métodos de recolección de datos	23
3.7 Estadística y estadísticos a usar	23
3.8 Recursos empleados	23
3.9 Descripción de instrumentos, herramientas y procedimientos de la investigación	23
3.10 Análisis estadístico	23
3.11. Aspectos Éticos y Legales	24
4. Resultados	25
5. Discusión	38
6. Conclusión	41
7. Recomendaciones	42

8. Anexos	43
8.1 Cronograma de actividades	43
8.2 Ficha de recolección de Datos	45
9. Bibliografía	46

1. Antecedentes

El esófago de Barrett (EB) es una lesión de tipo metaplasica caracterizada por un reemplazo del epitelio escamoso de la porción distal del esófago por epitelio columnar, esta aparición puede ser detectada por estudios endoscópicos pero debe ser corroborada por estudios de tipo histopatológico (1), la patología que precede a este cambio en la mucosa es la Enfermedad por reflujo Gastroesofágico (ERGE), en estudios internacionales se expone que aproximadamente el 10 al 15% de pacientes con ERGE desarrollaran EB, adicional a esto agregan factores que agravan el cuadro y predisponen a la metaplasia son: la raza, sexo masculino, fumar, obesidad, hernia hiatal, entre otros, que facilitan la irritación a la mucosa ocasionada por el reflujo (2).

ERGE es un trastorno digestivo crónico que afecta a millones de personas alrededor del mundo (1,3) su mecanismo fisiopatológico está en la incapacidad del esfínter esofágico inferior (EII) de mantener un tono adecuado exponiendo a la mucosa al reflujo de tipo no fisiológico prolongado, teniendo así un desbalance significativo de los factores agresores de la mucosa sobre los factores protectores (4), lo que conlleva a un declive de la calidad de vida de los pacientes, consecuentes costos en salud y complicaciones irreparables (5).

La clasificación de Montreal se utiliza para agrupar los síndromes que se presentan en ERGE; en un grupo de esta clasificación se exponen los síndromes de daño a la mucosa que engloban: la esofagitis, el esófago de Barrett y el adenocarcinoma de esófago (ACE), estas patologías son las de mayor presentación y de peor pronóstico, esto dicta que la detección temprana sea eficaz para un óptimo tratamiento (1).

La prevalencia de EB ha sido establecida en USA 5,6% y Europa 2%, en el estudio donde fue determinada esta prevalencia se indicó que está íntimamente relacionado con la dieta y los hábitos de la población; adicionalmente este estudio determinó que las personas que presentan síntomas de ERGE al menos una vez a la semana poseen un riesgo 7,7% veces mayor a desarrollar EB (2); en contraposición un estudio epidemiológico español sostiene que en occidente alrededor del 20 a 25% de la población adulta refiere sintomatología de ERGE al menos una vez a la semana, por otra parte en Europa refieren que del 10 a 20% de la población adulta refiere síntomas relacionado a ERGE ocasionalmente (más de 3 veces a la semana) de estos solo el 4% serán diagnosticados como ERGE (6).

Este mismo estudio también realiza una estimación de la incidencia de EB en pacientes diagnosticados con ERGE en el sur de Europa destacando que ronda entre el 12% (6). India también ha determinado la prevalencia de EB, destacando que en la parte norte de este país la prevalencia de esta enfermedad es de EB 2,38%; adicional a esto también describen que la prevalencia de la presencia de tejido metaplasico de tipo linear columnar en el tercio inferior del esófago es de 14,81%, estos valores fueron determinados en pacientes con ERGE (7).

Estudios de otras regiones en América como el de Avalos y Colaboradores en Cuba exponen que, los casos que donde se registran tumores de esófago en la mayoría están relacionado a historial clínico de ERGE crónico, con un predominio de presentación en varones (85,7%), también hay un pico etario de mayor presentación (60 años) (8). Es por esto que la literatura recomienda estudios endoscópicos en determinados pacientes con factores de riesgo como lo son: > de 50 años, raza blanca, sexo masculino y obesidad central, independientemente de la presencia o no de síntomas de ERGE (9).

Un resultado similar se obtuvo en un estudio mexicano realizado en un servicio de gastroenterología donde en 500 pacientes sometidos a endoscopias superiores en los periodos de noviembre del 2014 y abril del 2016, se obtuvo que la prevalencia de EB que obtuvo fue del 1.8%, con una a edad media de presentación de 58.7 años (rango: 45-70), con predominancia del sexo masculino (66%) de esta población 125 paciente acudieron al servicio por presentar síntomas relacionados a ERGE, en ellos la prevalencia de EB del 7.2% (10).

El mecanismo por el cual determinados pacientes con ERGE desarrollan EB y otros no, se desconoce; actualmente adicional al conocimiento que se tiene del daño a la mucosa producido por el contenido gastico Snider y sus colaboradores han determinado que otro mediador de este cambio de epitelio puede estar relacionado al microbioma gástrico, puesto que con el cambio de epitelio, se agrega flora de gástrica, la cual difiere de la del tercio inferior del esófago cuyo contenido principalmente es derivado de la flora oral, este cambio en conjunto con los factores de riesgo ya conocidos pueden ser promotores de génesis de EB y su progresión a ACE (11).

Por otra parte Jiang consiguió determinar la serie celular basal en el epitelio de transición que evoluciona a EB, teniendo en cuenta que previo a este estudio diversos tipos de células fueron propuestos como la fuente de esta metaplasia, pero siempre teniendo evidencia inconclusa, debido a que los modelos experimentales no eran miméticos del EB, puesto que en estos modelos no estaban presentes las células caliciformes presentes en el tejido intestinal; Jiang y cols lograron un modelo mimético de EB en ratones cuyo epitelio basal progenitor estaba compuesto por células de tipo $p63^{+}KRT5^{+}KRT7^{+}$ las cuales al estar expuesta a la expresión ectópica de CDX2 (que es un factor de diferenciación intestinal), se diferencian en epitelio columnar de tipo intestinal con presencia de células caliciformes (12).

En recientes años se ha logrado determinar que existe una relación directa entre los pólipos colorrectales y el EB esta información fue descrita por un estudio japonés donde se analizó a 1582 pacientes que fueron sometidos a endoscopias altas y bajas en los que fueron encontrados EB y pólipos colorrectales durante los periodos enero 2010 a diciembre 2016, obteniendo como resultado de los 1582 pacientes estudiados 789 tenían poliposis (49,9%) y 233 (14,7%) EB, un dato a destacar fue que en los pacientes con EB la identificación de pólipos era frecuente (cociente de probabilidad, 1,79; intervalo de confianza del 95%, 1,31-2,46; $p < 0,001$). Además del EB, los datos indicaron que la edad, el sexo masculino, la obesidad, el tabaquismo, el consumo de alcohol, la diabetes mellitus y la cardiopatía isquémica eran factores de riesgo independientes para los pólipos colorrectales en pacientes japoneses (13).

Con respecto al tratamiento del EB existe una discordancia con las medidas terapéuticas, debido a que la literatura indica el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y vigilancia endoscópica anual o semestral dependiendo del tamaño y extensión de la lesión metaplasica, para cuantificar esto se valen de la clasificación de Los Ángeles (1,14); y otra parte defiende la cirugía, para el control de las lesión metaplasica, en concomitancia del tratamiento farmacológico para evitar los síntomas de ERGE (14); esta discordancia se da debido a que a pesar de realizar un tratamiento quirúrgico existe un riesgo elevado de que se desarrolle ACE debido a las lesiones existentes (15).

1.1 Planteamiento del Problema

EB es una patología que cada vez está adquiriendo mayor importancia debido a su amplio crecimiento y su alto porcentaje de malignidad, cada vez hay más estudios a nivel mundial de tipo epidemiológico que indican cifras de prevalencia de esta enfermedad; en Europa autores exponen que la prevalencia de EB al estar relacionada con ERGE circunda por el 20% (2,6), en Oceanía las cifras de prevalencia de la población en general es del 2% (16), mientras que India reporta una prevalencia de 2,38% (7); volviéndose un problemática de salud pública.

Al ser considerada de manera general como una afección común, aun siendo el precursor del adenocarcinoma de esófago. En realidad, es una enfermedad con una carga cada vez mayor en el mundo occidental, especialmente en los varones de raza blanca. La incidencia de BE aumentó drásticamente a fines del siglo XX y las estimaciones de incidencia continúan aumentando, con una proporción prominente de hombres: mujeres. La prevalencia es entre 0.5 - 2.0 por ciento.

Existen varios factores de riesgo antropomórficos y de comportamiento para la EB, incluida la obesidad y el tabaquismo, pero la ERGE es el factor de riesgo más fuerte y el riesgo es más pronunciado con la ERGE de larga data. El adenocarcinoma de esófago (EAC) es la forma más común de cáncer de esófago en los EE. UU. Los factores de riesgo incluyen ERGE, tabaquismo y obesidad, mientras que los AINE y las estatinas pueden ser protectores. Por lo que se genera una problemática cíclica entre el largo tiempo de desarrollo de la patología, sumado a los diversos factores de riesgo modificables que posee la enfermedad a lo largo de su evolución en todos los pacientes.

En América autores resaltan que la prevalencia en de esta patología en el norte del continente es de 5,6% (2), en el sur de la región se exponen cifras 7.2% en la relación ERGE/EB (10). En Ecuador no existen cifras estadísticas en relación a prevalencia de EB, se puede obtener estadística respecto a la última instancia del EB, es decir, malignidad siendo estas del periodo 2009 - 2013 incluyendo únicamente a la ciudad de Quito, donde destacan una incidencia de 1,4 en hombres y 0,7 en mujeres por cada 100,000 habitantes (17), mientras que en Guayaquil el hospital de referencia en tratamientos de malignidad

en su última estadística en el año 2010 reporta una incidencia de 1,8 en hombres y 3,5 en mujeres (18).

1.2 Justificación

El esófago de Barrett (BE) es una afección en la que el epitelio escamoso típico de la mucosa esofágica se reemplaza por epitelio intestinal columnar. También es un precursor conocido del desarrollo de adenocarcinoma esofágico (EAC), una neoplasia maligna con una incidencia dramáticamente creciente sobre en los últimos 40 años. Siendo ya una causa efecto con relación ampliamente demostrada a través de innumerables estudios durante las últimas décadas.

El ministerio de Salud pública (MSP) en su guía referente a los lineamientos de investigación ubica en prioridad 4 a los estudios relacionados con neoplasias (19), pese a esto enfermedades que son precursoras de neoplasia como lo es el EB son pobremente estudiadas, por esto se propone realizar un estudio para cuantificar la prevalencia de esta enfermedad en el hospital Teodoro Maldonado Carbo el cual es un hospital de tercer nivel con tecnología de punta que facilitara este estudio. esta casa de salud es un referente en la ciudad de Guayaquil con un alto índice de afluencia y con un compromiso permanente con la investigación científica, prueba de esto es el certificado que recibió por parte de la Society for Clinical Research Sites (SCRS) que lo faculta como un centro de investigaciones clínicas a nivel mundial (20).

Se propone esta investigación con la finalidad de generar una descripción detallada del perfil clínico, epidemiológico e histopatológico de estos pacientes para la generación de datos propios de esta población constituyendo así una línea base para futuras investigaciones a gran escala que permitan generar protocolos adecuados de prevención, abordaje y tratamiento de esta patología a nivel nacional.

1.3 Hipótesis

Los distintos patrones clínicos-epidemiológicos e histopatológicos influyen directamente en la progresión de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico hacia Esófago de Barret.

1.4 Objetivos

1.4.1 Objetivo General

- Establecer asociación entre las características, clínicas, epidemiológicas e histopatológicas más frecuentes y la presencia de EB en pacientes con ERGE

1.4.2 Objetivos Específicos

1. Identificar la frecuencia de ERGE en el hospital Teodoro Maldonado Carbo
2. Determinar las características clínicas, epidemiológicas, endoscópicas e histopatológicas de los pacientes con ERGE
3. Determinar la presencia de EB en pacientes con ERGE

2. Marco Teórico

2.1 Definición

El esófago de Barrett es una lesión metaplasica de tipo premaligna, la mayor parte de los casos reportados tienen como antecedente ERGE de larga data. En la actualidad, además de este síndrome clínico, se conoce que existen familias que tienen predisposición de desarrollar esta entidad clínica a través de la herencia autosómica dominante por parte de determinados alelos de susceptibilidad, que ya se tienen relacionados con el fenotipo familiar de Barrett (21).

El EB genera la predisposición al desarrollo de displasia y en última instancia ACE, un cáncer con alta morbilidad y mortalidad. Los avances tecnológicos en años recientes han permitido en cierta manera controlar el avance del ADE, esto gracias a las mejores imágenes que se pueden obtener en las Video endoscopias Digestivas Altas (VEDA) y la utilización de marcadores moleculares, los cuales ayudan a determinar una mejor terapia para la erradicación y el consiguiente aumento de cifras de ACE (22). A pesar de esto la vigilancia endoscópica no se ha dejado de lado, puesto que posterior a los medios de tratamientos que se aplican, por falta de datos y conocimiento en materia de factores de riesgo y moleculares, el riesgo de cáncer se mantienen inminente en estos pacientes (23).

2.2 Contexto Histórico

Esta condición lleva su nombre en honor a un cirujano australiano llamado Norman Barret, el cual en 1950 describió una serie de pacientes con ulceraciones en las porciones distales del esófago, además de ello también rescataba la presencia de un epitelio columnar, algo que llamaba la atención porque ya estaba descrito que el epitelio comúnmente hallado en esófago era escamoso y el de su descubrimiento era similar al descrito en el estómago(24).

Previos a los descubrimientos hechos por Barrett un Patólogo de Boston llamado Wilder Tileston en 1906 había descrito tres casos de lo que el llamo “ulcera péptica del esófago”, donde además de hallar una lesión similar a la ulcera péptica en el tercio distal del esófago, describió un cambio en esta mucosa haciéndola símil a la hallada en estómago y relaciono esta lesión con la insuficiencia de Cardias(24).

Tres años después de la descripción propuesta por Barrett en 1953, Allison y Johnstone presentaron una serie de 7 pacientes que presentaban esofagitis por reflujo en los que se presentaba un "esófago revestido con una membrana mucosa gástrica". Las pruebas clínicas presentadas por Allison y Johnstone fueron aceptadas por Barrett en 1957 y sugirió que la condición que presenciaron debería llevar el nombre de "esófago inferior revestido por epitelio columnar", aunque finalmente se mantuvo el nombre de Esófago de Barrett.

La descripción macroscópica realizada por Barrett de esta lesión impulso a que en el año 1951 Boshier y Taylor realizaran un estudio microscópico de este epitelio, donde encontraron células caliciformes que se tenía entendido en la época eran de tipo intestinal. Adicional a esto en 1952, Morson y Belcher describieron un caso de un paciente que desarrollo un adenocarcinoma en esófago cuya mucosa presentaba "cambios atróficos con una tendencia hacia el tipo intestinal que contiene muchas células caliciformes". Esto genero confusión que fue aclarada en 1976, cuando Paul y sus colaboradores presentaron un estudio sistematizado de 11 pacientes con EB, en los cuales al usar una guía manométrica se podía obtener muestras de tejido esofágico provenientes del tercio distal, justo arriba del EII (25).

Al estudiar estos tejidos se pudieron describir 3 tipos de epitelios columnares que recubrían el esófago:

1. Epitelio de unión con células mucosecretoras del cardias.
2. Epitelio similar al fundus gástrico con series celulares parietales y principales.
3. Epitelio metaplasico de tipo intestinal, que le dieron la descripción de ser un epitelio columnar especializado, con presencia de células caliciformes prominentes (24,25).

2.3 Epidemiologia

El ERGE es una condición muy común con tasas de prevalencia que van desde el 8 al 40% en todo el mundo (26) de este porcentaje existen estudios que sostienen que aproximadamente del 10 al 15% de pacientes desarrollaran EB (2). Epidemiológicamente se conoce que el EB se encuentra en el 1,3 y 1,6% de la población general y en pacientes

sintomáticos de ERGE las cifras pueden variar en gran cantidad en las diferentes regiones, así tenemos que expertos en el tema sostienen la prevalencia de EB en USA es de 5,6% y en Europa a la de Europa 2% (2).

La incidencia de ERGE, EB y ACE ha aumentado significativamente esto ha sido detallado en diversos estudios como por ejemplo el estudio epidemiológico de Arroyo et al que indica que la incidencia en el sur de Europa de EB corresponde hasta al 12% si se la relaciona con ERGE (6) y aunque esto se puede atribuir a al aumento de pruebas endoscópicas que se realizan en la actualidad, estos valores estadísticos no dejan de indicar que se deben realizar mayores estudios en materias de detección y el tratamiento para el control de los casos que puedan presentarse en el futuro (21).

Los estudios indican que el riesgo anual absoluto de ACE en pacientes con EB no displásicos es del 0,1 al 0,5%/año, una variante del 1 al 43%/año para la displasia de bajo grado y de 23 al 60% por año para la displasia de alto grado. El 95% de los pacientes con EB no desarrollan cáncer; sin embargo, los pacientes que presentan displasia tienen un riesgo significativamente mayor además de la presencia de una anomalía que es potencialmente visible durante la VEDA (21).

2.4 Etiología

Gran parte de los pacientes con ERGE de larga data desarrollan EB. ERGE es una enfermedad en la cual el contenido del estómago (en su mayoría ácidos gástricos y de origen biliar) pasan por el EII el cual es incapaz de mantener un tono adecuado exponiendo a la mucosa al reflujo de tipo no fisiológico prolongado, teniendo así un desbalance significativo de los factores agresores de la mucosa sobre los factores protectores (4).

El epitelio del esófago es de tipo escamoso, a diferencia del gástrico que es de tipo mucinoso columnar hecho para soportar estos agentes químicos requeridos para la digestión (26). Este epitelio al verse expuesto a estos genera una respuesta inflamatoria; la cual al no ser resuelta continúa hacia una inflamación persistente que evoluciona a una reacción de metaplasia columnar con el eventual desarrollo de un fenotipo de epitelio intestinal caracterizado por la presencia de células caliciformes (22).

Los factores que predisponen al ERGE son variados pero todos tienen la característica de debilitar el EII, aumentar la presión intraestomacal e interrumpir el tránsito del bolo alimenticio hacia el intestino delgado (26). Como ejemplos de estos tenemos la obesidad, hernia de hiato, embarazo, asma, diabetes, enfermedad de la úlcera péptica y trastornos del tejido conectivo.

El mecanismo por el cual determinados pacientes con ERGE desarrollan EB y otros no, se desconoce; actualmente adicional al conocimiento que se tiene del daño a la mucosa producido por el contenido gástrico Snider y sus colaboradores han determinado que otro mediador de este cambio de epitelio puede estar relacionado al microbioma gástrico, puesto que con el cambio de epitelio, se agrega flora de gástrica (11). Entre otros factores de riesgo que se conocen está el sexo con un predominio masculino de 3:1 con respecto de la mujer, además de ser más común en la raza caucásica y relación directamente proporcional con la edad. La obesidad central es otro factor de riesgo fuerte tanto para el ERGE como para el EB (26).

Estudios poblacionales han logrado determinar que la incidencia de EB en pacientes con historia de ERGE es de 15% en países nórdicos (27); de igual manera otros países reportan datos similares como ejemplo de esto tenemos un estudio realizado en México donde de una muestra de 500 pacientes de los cuales 125 acudieron al servicio por síntomas de ERGE y luego del respectivo estudio la prevalencia de EB en esa muestra fue del 7.2% (10).

Otra variable en la relación ERGE/EB es la duración de la sintomatología, esto fue determinado en un estudio de cohorte que examinó la duración de los síntomas de ERGE y el riesgo de desarrollo de EB, donde se obtuvo como resultado que de una muestra de 701 un pacientes el 11% EB luego de ser analizados por VEDA (28).

Otro dato a rescatar de este estudio es que no solo el sexo masculino es un factor de riesgo para EB, sino también para su progresión hacia ACE. Dentro del mismo estudio cohorte, el género masculino ha sido identificado sistemáticamente como un factor de riesgo para EB y ACE. De igual forma un metaanálisis demostró de igual forma que en diversos estudios la proporción de EB y ACE en hombres y mujeres era 2:1 (27).

El consumo de tabaco ha sido altamente relacionado con la presencia de EB un metaanálisis reciente basado en 39 estudios y 7,069 pacientes de EB indico que el consumo de tabaco en cualquier instancia de la vida del paciente con ERGE presentaba un mayor riesgo de EB en comparación con los sujeto control que no presentaban ERGE (OR 1.4, IC 95% 1.2 al 1.7) y en que los pacientes con ERGE de larga data la relación era mayor (OR 1.2, IC 95% 0.8 al 1.9), sugiriendo que el aumento de EB en estos pacientes está en relación directa del empeoramiento de los síntomas por el tabaco (29).

La investigación de EB debe considerarse en masculinos que presenten síntomas crónicos o frecuentes (una vez a la semana) de ERGE (acidez estomacal o regurgitación ácida) y dos o más factores de riesgo para EB o ACE (30). Estos factores de riesgo incluyen: edad >50 años, raza caucásica, presencia de obesidad central (circunferencia de la cintura >102 cm o proporción cintura-cadera >0,9), antecedentes actuales o pasados de tabaquismo y antecedentes familiares confirmados de EB o ACE (6).

2.5 Fisiopatología

El mecanismo de Patogénesis exacto del EB aún no está claro; sin embargo, se han hecho avances determinando las alteraciones moleculares y el tipo de células implicadas en la respuesta inflamatoria, donde se ha indicado que la exposición del epitelio al contenido ácido induce a la segregación de citoquinas proinflamatorias como lo son la IL-8 e IL-1b las cuales actúan como señalizadores para la migración de linfocitos T y neutrófilos hacia este epitelio aumentando el grado de inflamación (21,31).

Otro mediador de inflamación que se está cuestionando es el microbioma, ya que adicional a los procesos inflamatorios se ha identificado que la flora en este epitelio de transición posee flora nativa del estómago, este cambio es importante teniendo en cuenta que la flora nativa del esófago es una derivación del microbioma bucal (11,32).

Se cree que la evolución de ERGE a ACE es un proceso progresivo, mediado por el contacto del contenido ácido que al estar en contacto con el epitelio esofágico daña el revestimiento del mismo, causando esofagitis crónica, este al recuperarse de esta lesión primaria lo hará de forma metaplasica en el que el nuevo epitelio está compuesto por células columnares que fueron inducidas por un proceso anormal (21).

Este tejido resultado de un proceso anormal continuara involucionando hacia un tejido intestinal más especializado o metaplasia, progresando hacia displasia, culminando en última instancia en carcinoma. Se tiene que de cada 200 pacientes diagnosticados con EB al menos uno desarrollara ACE, es decir, una incidencia de 0.5% (28).

Se ha determinado que los ácidos biliares activan el CDX2 que es un factor de diferenciación intestinal y el MUC2 que es un gen específico de las células caliciformes dentro de las células en los tejidos metaplasicos de esófago (28), este proceso se ha logrado reproducir en modelos animales, teniendo que el epitelio basal progenitor compuesto por células de tipo $p63^+KRT5^+KRT7^+$ y al ser expuestas a la expresión ectópica de CDX2, generaba que estas series celulares se diferencien en epitelio de tipo intestinal (incluidas las células caliciformes), es decir que, reproducen la metaplasia de Barrett (12).

Se ha logrado identificar que el 90% de los pacientes con EB poseen una mutación clonal en p16, sumadas a la inducción de CDX2 y TP53 dentro de este epitelio columnar metaplasico, es una fuerte teoría del origen del EB (33). A pesar de esto, la clínica y las VEDA sigue siendo las opciones de diagnóstico por sobre la inmunohistoquímica.

Hay dos estudios recientes referentes al origen de EB, el primero destaca que existe la posibilidad que el origen de esta metaplasia se deba a un grupo de células madre embrionarias ubicadas en la unión escamocolumnar (33). El segundo sugiere que el posible origen este en relación a células madre que derivan de las células mesenquimales indiferenciadas que se localizan en la lámina propia del esófago, o células derivadas de la médula ósea (23).

Estudios internacionales han logrado determinar la existencia de un epitelio diferenciado previo al desarrollo del epitelio con fenotipo intestinal, llamado Epitelio Multicapa (EM). Este posee características combinadas entre epitelio columnar y escamoso, los investigadores se refirieron a este como una posible fase intermedia previo a la reacción metaplasica (23). Adicionalmente indicaron que este epitelio está asociado directamente con la esofagitis por ERGE, expresando además factores transcripcionales, perfiles mucinicos y citoqueratinicos, que son a su vez características que comparten con el epitelio columnar de EB (34,35).

2.6 Clínica

La clínica de EB es variable de acuerdo a cada paciente puesto que hay pacientes que tienen una presentación clínica sin síntomas, mientras que otros pacientes se presentan con regurgitaciones y pirosis (27). De estos Pirosis es el síntoma el de mayor presentación, se manifiesta en todos los casos de ERGE y se caracteriza por ocasionar una sensación de ardor o quemazón retroesternal, la misma que puede irradiarse hacia el cuello.

Por lo general la Pirosis se presenta hasta 60 minutos después de la ingesta de alimentos que puedan ocasionar irritación del EEI pudiendo ser estos grasa, cítricos, chocolate, café o alcohol; otras situaciones donde se puede presentar este síntoma son durante ejercicio y en posición de decúbito supino, la mayoría de pacientes con pirosis refieren mejoría del síntoma con la ingesta de agua o de forma más prolongada con el uso de antiácido (36).

La presencia de pirosis en estos pacientes puede ser producto de Gastritis esta a su vez siendo una inflamación del tejido de revestimiento del estómago, que es ocasionada por diversas causas, entre estas tenemos el consumo excesivo de medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs) como la aspirina, ibuprofeno, naproxeno, etc (37,38). Otros ejemplos gatillantes para la gastritis son el abuso de alcohol y tabaco, sobrepeso, comidas copiosas y/o picantes; o también este estado inflamatorio puede deberse a una infección por helicobacter pylori (35,39). Además de este estado inflamatorio el estómago, libera grandes cantidades de jugo gástrico esto contribuyendo a la pirosis.

Por otra parte la regurgitación es el otro síntoma de presentación en los pacientes de ERGE, este contenido tiene la característica de ser ácido y constituye la mayoría de visitas a los servicios de gastroenterología, aunque los servidores de atención primaria suelen encontrarse con este síntoma regularmente en su práctica diaria (40).

Epidemiológicamente hablando para realizar una estimación de la prevalencia de ERGE se fundamentan principalmente en estos síntomas, es decir, la acidez estomacal y la

regurgitación. Así tenemos que en una revisión sistemática se obtuvo que la prevalencia de ERGE fue del 10 al 20% en el mundo occidental con una prevalencia más baja en Asia (41).

Clínicamente hablando se tiene que la acidez como problema se observa en aproximadamente en el 6% de la población, asociada a esta se encuentra el dolor torácico que puede ser un síntoma sugerente de ERGE, a pesar de ello para relacionarlo con una enfermedad del sistema digestivo hay que realizar primero una evaluación exhaustiva del mismo para determinar si es un dolor de causa cardíaca o no (42).

Otros síntomas que guardan relación con la ERGE son: tos crónica, asma, laringitis crónica, otros síntomas de las vías respiratorias, todos estos constituyen los llamados síntomas extraesofágicos que más que de ser de causa principal, son el resultado de la exposición continua de la vía aérea al contenido ácido del estómago, actualmente se sabe que estos síntomas de igual manera que la enfermedad propiamente, se ven potenciados al estar expuestos al consumo de tabaco (39).

Otros síntomas considerados atípicos los cuales usualmente no aparecen pero se ven asociados a la clínica de ERGE y EB incluyen la dispepsia, dolor epigástrico o torácico, náuseas, sialorrea, disfagia y odinofagia, distensión abdominal y por último gases o eructos pueden ser indicativos de ERGE; pero todos estos síntomas al verse en bajo porcentaje de los casos, muchas veces se ven superpuestos por otras condiciones (7).

Otro aspecto a tener en cuenta sobre el dolor torácico es que a pesar de ser un síntoma considerado atípico se presenta en al rededor del 20 a 25% de los pacientes con ERGE y este se produce por irritación de los nervios aferentes del esófago ya que estos no tienen la capacidad de diferenciar el estímulo y ocasionan la misma sensación a la distensión y al reflujo percibiéndose como dolor que puede ser similar a la pirosis (43).

La hipersalivación o sialorrea es otro síntoma que se suele atribuir a la clínica de ERGE, este síntoma es ocasionado como consecuencia de un reflejo vagal que viene de la mano

por el cambio del pH del esófago, este se produce con el fin de reducir o neutralizar el ambiente ácido del esófago (44).

Otro síntoma poco común pero que se presenta de manera habitual es la disfagia, que se la tiene descrita como una condición clínica, en la que el paciente siente una obstrucción en la garganta o esófago que le dificulta el tránsito normal de los alimentos, por lo general cuando los pacientes refieren este síntoma, son pacientes con una enfermedad de larga data que no han recibido examinación o tratamiento previamente (21). Este síntoma puede estar presente hasta en un 30% de los pacientes con ERGE y comúnmente es producto de una estenosis esofágica, disfunciones de las ondas peristálticas del esófago o el resultado de la inflamación de la mucosa (43).

Los pacientes que refieren disfagia y se determina que es por disfunciones de las ondas peristálticas, por lo general los pacientes refieren dificultad a la deglución únicamente de líquidos o simultáneamente para los sólidos y los líquidos; mientras que si la disfagia se debe a causas de tipo orgánica, la sintomatología es progresiva, iniciando con dificultad para la deglución de sólidos y con la evolución del cuadro ocasionando dificultad para la deglución de líquidos (44).

Otro síntoma descrito es la odinofagia o dolor a la deglución de alimentos, por lo general este dolor se presenta a nivel retroesternal, este es de los síntomas más raros que pueden observarse en ERGE, pero más comúnmente se presentan en caso de erosiones o ulceraciones de la mucosa esofágica (39).

Como fue descrito previamente, existen pacientes que no refieren ningún síntoma durante la evolución de la enfermedad, esto es algo de mal pronóstico, puesto que un estudio demostró que hasta un 40% de los ACE ocurren en pacientes sin sintomatología clínica de reflujo. la mayoría de los pacientes descritos en este estudio presentaban factores de riesgos, antecedentes o hábitos relacionados a EB y ACE y solo acudían a chequeos por antecedente familiar de estas patologías (45).

2.7 Diagnóstico

Para el diagnóstico de EB, clínicos y patólogos han concluido que adicional al estudio endoscópico con la observación de la lesión esofágica característica, debe realizarse un estudio histológico donde se pueda confirmar la presencia de metaplasia intestinal, es

decir, la presencia de un epitelio columnar con presencia de células caliciformes bien definidas (30). Estas células histológicamente deben presentar su característica vacuola, citoplasma con alto contenido de mucina que al teñirse se torne azul; este tejido rico en estas células durante el proceso de carcinogénesis desarrolla cambios morfológicos displásicos que no es otra cosa que un crecimiento celular sin regulación (30).

El colegio americano de gastroenterología (CAG) en el año 2016 publicó la guía clínica para el diagnóstico y manejo del EB (46). En la cual recomiendan que los pacientes masculinos con un historial de al menos de 5 años de ERGE con síntomas crónicos y al menos dos factores de riesgo adicionales pudiendo ser estos edad (>50 años), historial de uso de tabaco, obesidad central o historial familiar de EB; deben ser sometidos a screening para descartar esta patología (29).

Para el diagnóstico propuesto por la CAG se requiere: identificación por VEDA de metaplasia columnar la cual ha sido descrita como tejido con coloración “rojo salmón”, confirmación histopatológica mediante biopsia donde se observe el tejido columnar en presencia de células caliciformes 9. En contraposición la sociedad británica de gastroenterología y el comité de estudio de la sociedad de ERGE en Japón proponen que no se requiere la presencia de células caliciformes para el diagnóstico de EB y se basan únicamente en la presencia de metaplasia columnar (29,47).

Sin embargo el EB se define mediante 2 parámetros por la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA), el primero siendo la observación de tejido por VEDA, donde se visualiza el desplazamiento de la unión escamocolumnar en sentido proximal en el tercio inferior del esófago (46). Y el segundo es mediante la observación del epitelio columnar el cual tiene una coloración rojiza y un aspecto lanoso en contraste tejido escamoso que posee una coloración blanquecina y brillante; la sobre posición entre estos dos tejidos constituye la unión escamo-columnar llamada “línea Z” (46,48).

Para la estadificación del EB se utilizan los criterios de PRAGA, estos se realizan durante las VEDA exploratorias, estos criterios consisten en dos mediciones (C y M) que se realizaran por encima de la unión gastroesofágica (UGE), donde C significa la longitud del epitelio metaplasico circunferencial y M será la extensión máxima del mismo, hay que

tener en cuenta que parches separados de tejido columnar no son considerados en esta clasificación y se deben describir por separado en los informes endoscópicos (39,49).

Existen ciertas recomendaciones cuando al momento de hacer una VEDA exploratoria se decide realizar una toma de biopsia y son: Hay que considerar que pueden presentarse prolongación de la mucosa > a 1 cm proximales a la UGE (39,46), al momento de la toma de muestra esta no puede realizarse si la línea Z se encuentra normal o con una variabilidad < a 1cm, cuando se visualiza una lesión que concuerde con EB el endoscopista debe describir la lesión metaplasica, incluyendo la longitud del segmento circunferencial y utilizando los criterios de PRAGA (39,46); la última recomendación es que en pacientes con sospecha de EB en los que no se pudo realizar un confirmación microscópica se debe considerar repetir el estudio en uno o dos años para descartar esta sospecha.

Estas recomendaciones existen puesto que además de ayudar a confirmar el diagnóstico, también ayudan para clasificar las lesiones por longitud, teniendo así que:

- Lesiones <1cm EB ultracorto
- Lesiones entre 1 – 2 cm EB corto
- Lesiones >3cm EB largo (39)

Durante el procedimiento endoscópico deben explorar tres secciones anatómicas y deben ser descritas exhaustivamente (hiato diafragmático, UGE y la unión escamocolumnar); adicional a esto al momento de tomar muestras de tejido en un paciente con una baja sospecha de EB, se deben tomar mínimo 8 muestras en sitios al azar, esto para maximizar el resultado del examen histológico, por otra parte si se trata de pacientes con sospecha de EB con segmentos cortos, las muestras deben venir en su mayoría de las lengüetas de EB y debe existir una distancia de 1cm entre cada sitio de muestra (46,50).

En los casos de EB el patólogo debe determinar la presencia de displasia de tipo intestinal y diferenciarla de la displasia no intestinal y carcinomas; una guía para esto es que las displasias de tipo intestinal, se comportan como los además de colon, además de ser planas y no aparentes a la observación, otra tarea del patólogo es clasificarla como displasia de alto o bajo grado (51,52).

Para la diferenciación entre las de alto y bajo grado se tiene que, la displasia de alto grado presenta estratificación, pérdidas prominentes de la polaridad y pleomorfismo marcado, mientras que las displasias de bajo grado presentan anomalías citológicas leves, como anomalías nucleares, pudiendo ser estas elongaciones de núcleo o cambios de densidad u coloración; aumento de la relación núcleo/citoplasma, aumento de mitosis entre otros (53,54).

La diferenciación de la displasia dicta las decisiones a tomar en relación a vigilancia y tratamiento, aunque no es un predictor preciso en lo que a Cáncer respecta; por ello la utilización de Biomarcadores se ha presentado como un complemento en la vigilancia de los pacientes de EB 13. Algunos de los Biomarcadores que se utilizan son: α -metilacil-CoA racemasa (AMACR), β -catenina, ciclina D1 y p53 ya que estos pueden diferenciar grados de displasia y en caso de existencia se neoplasia la progresión de esta (34,55).

En estudios transversales o retrospectivos se han utilizados otros biomarcadores que detectan las anomalías en ADN logrando demostrar que en pacientes sin displasia o displasia de bajo grado en la biopsia la detección de aneuploidía, aumento de tetraploidía y pérdida de heterocigosidad (LOH) para el cromosoma 17p tiene un buen valor predictivo (34,56).

2.8 Tratamiento

A pesar de que se dicta únicamente realizar vigilancia de los pacientes con EB, este proceder no ha sido validado por estudios clínicos prospectivos con resultados significantes, por esto el CAG realizo cambios en el manejo recomendado en pacientes con EB es sus nuevas guías, con la finalidad de que los estudios endoscópicos sean más efectivos para la identificación terapéutica y control de la mismas (46,57). Entre estas recomendaciones se tiene que los pacientes con diagnóstico de EB deben iniciar tratamiento con Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP) independientemente de la existencia o no de síntomas de reflujo, debido a que estos fármacos tienen un efecto quimiopreventivo reduciendo el riesgo de la evolución de EB a neoplasia (58,59).

Otra recomendación del CAG es la importancia en la confirmación de diagnóstico, sugiriendo una segunda opinión del diagnóstico inicial con un patólogo con experiencia

en neoplasias relacionadas a EB; adicional a esto indican que los pacientes con displasia de bajo grado pueden ser sometidos a terapias ablativas por vía endoscopia o seguir planes de vigilancia realizándose exámenes endoscópicos cada 6 meses o un año para determinar la progresión de la patología (60,61).

En tanto que los pacientes con un diagnóstico de displasia de alto grado y cambios macroscópicos de la mucosa se les recomienda resección de esta mucosa por vía endoscópica, seguido de ablación de los remantes. En caso de solo tener el diagnóstico de displasia de alto grado, pero esta no está acompañada de cambios en la mucosa, estos pacientes son candidatos a terapia de ablación por radiofrecuencia. Otra opción terapéutica es la crioterapia, pero esta requiere vigilancia de los pacientes, ya que luego de esta, se requieren de diversos tratamientos para asegurar la eliminación del tejido afecto (62).

Las resecciones quirúrgicas de esófago no están entre las recomendaciones iniciales en pacientes con displasia de alto grado o con cáncer intramucoso, ya que este procedimiento tiene un alto riesgo de morbilidad y mortalidad (63).

3. Diseño de investigación

3.1 Tipo de investigación

Estudio observacional, analítico, retrospectivo y de enfoque cuantitativo, que tiene la finalidad de establecer los patrones clínico-epidemiológicos e histopatológicos que influyen directamente en la progresión de la ERGE (CIE 10: K21) a EB (CIE 10: K22.7) en los pacientes que acudieron al hospital Teodoro Maldonado Carbo por hospitalización o consulta externa.

3.2 Lugar de estudio

El estudio fue realizado en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo, ubicado en la Av. 25 de Julio, en el sur de la ciudad de Guayaquil

3.3 Tiempo de estudio

8 meses

3.4 Operacionalización de las variables

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Nivel de medición	Instrumento de medición	Estadística
Genero	Categoría taxonómica ubicada entre la familia y la especie	Dimorfismo sexual ubicado entre la familia y la especie en pacientes diagnosticado de EB en el HTMC	Masculino - Femenino	Nominal, cualitativa	Ficha clínica	Frecuencia - Porcentaje
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	Tiempo que han vivido pacientes con EB desde su nacimiento	18 – 20 21- 30 31 – 40 41 – 50 51 – 60 > 61 años	Nominal, cualitativa	Ficha clínica	Frecuencia – Porcentaje

Pirosis	Sensación de quemazón de acides retro esternal	Sensación de quemazón de acides retro esternal en los pacientes con diagnóstico de EB	Si – No	Nominal, cualitativa	Ficha Clínica	Frecuencia – Porcentaje
Odinofagia	Dolor durante la deglución	Dolor durante la deglución en los pacientes diagnosticas con EB	Si – No	Nominal, cualitativa	Ficha clínica	Frecuencia – Porcentaje
Reflujo	Flujo en sentido contrario al fisiológico, del contenido de un conducto u órgano	Flujo en sentido contrario al fisiológico, del contenido de un conducto u órgano, en pacientes con diagnóstico de EB	Si – No	Nominal, cualitativa	Ficha clínica	Frecuencia - Porcentaje
Displasia Esofágica	Desorden y desorganización de las células en la metaplasia a nivel de esófago donde esta es una expresión histológica de alteraciones genéticas que favorecen el	Desorden y desorganización de las células en la metaplasia a nivel del esófago en pacientes con diagnóstico de EB	Si – No	Nominal, cualitativa	Ficha clínica	Frecuencia - Porcentaje

	crecimiento no regulado					
Estenosis esofágica	Estrechamiento gradual del esófago, que puede conducir a dificultades en la deglución. Las restricciones son causadas por tejido cicatricial que se va acumulando en el esófago	Estrechamiento gradual del esófago, que puede conducir a dificultades en la deglución. Las restricciones son causadas por tejido cicatricial que se va acumulando en el esófago de los pacientes con diagnóstico de EB	Si – No	Nominal, cualitativa	Ficha clínica	Frecuencia - Porcentaje

3.5 Población y muestra

Población: Pacientes con Diagnóstico previo de ERGE CIE-10: K21 atendidos en el hospital Teodoro Maldonado Carbo, en las áreas de hospitalización y consulta externa, durante el periodo de estudio (2018)

Muestra: Pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años
- Historia clínica completa
- Endoscopia previa con estudio histopatológico

Criterios de exclusión

- Displasia de alto grado

- Cáncer de esófago distal

3.6 Métodos de recolección de datos

1. Levantamiento de historias clínicas
2. Reporte Endoscópico
3. Reporte Histopatológico

3.7 Estadística y estadísticos a usar

- Estadística descriptiva (frecuencias y porcentajes, medidas de tendencia central y de dispersión): representada en tablas y gráficos
- Estadística inferencial: análisis bivariado: regresión lineal (Pearson, Spearman).

3.8 Recursos empleados

- a) Humanos: autor de la tesis, tutor de la tesis y revisores encargados.
- b) Físicos: materiales de oficina como computadoras, hojas de papel A4, bolígrafos, etc.
- c) Económicos: los gastos se determinarán al final de la tesis.

3.9 Descripción de instrumentos, herramientas y procedimientos de la investigación

Posterior al levantamiento de historias clínicas que cuenten con los datos requeridos para el desarrollo de la investigación, siendo estos Diagnóstico final, reporte endoscópico y reporte Histopatológico; adicional de las variables tomadas en consideración para el cumplimiento de los objetivos: edad, género, presencia de Esófago de Barrett, pirosis, regurgitación, dispepsia, epigastralgia, disfagia y reflujo. Se procedió a agrupar los datos ya mencionados en el programa Excel, para posteriormente generar una base de datos en el programa SPSS 25.

3.10 Análisis estadístico

En el cálculo de la muestra se consideró un error estándar del 5% y un nivel de confianza del 95%. Las variables continuas fueron descritas en media o mediana, y se expresaron en desviación estándar o intervalo mínimo o máximo, según la distribución gaussiana,

respectivamente. Las variables categóricas fueron descritas mediante conteo simple, y se expresaron en porcentajes. Se empleó el programa Microsoft Excel 2013 para la tabulación de datos, y el programa estadístico Statistical Package for Social Studies (SPSS) version 25.0 para el procesamiento de datos y diseño de gráficos.

3.11. Aspectos Éticos y Legales

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

Toda la información fue transcrita de las historias clínicas otorgadas previamente por el Hospital del IESS. No se requirió el uso de consentimientos informados por parte de los participantes debido a la naturaleza del estudio realizado. La investigación cumplió con el marco constitucional, legal y reglamentario que rige las actividades de los ecuatorianos y los artículos de la Constitución de la República del Ecuador destallados en el Artículo 350 y Artículos 8, 12, 138 de la Ley Orgánica de Educación Superior (LOES).

4. Resultados

Objetivo 1

Durante el Periodo 2018 al Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo acudieron 449 Pacientes a Consulta externa y Hospitalización con el Diagnostico de ERGE (K21), la distribución de los grupos etarios que se utilizó para este estudio fue la siguiente:

Grupos etarios	
<40 o =	97
41 - 50	78
51 - 60	136
61 -70	78
>70	60
Total	449

Tabla 1.- Distribución de los pacientes por edades

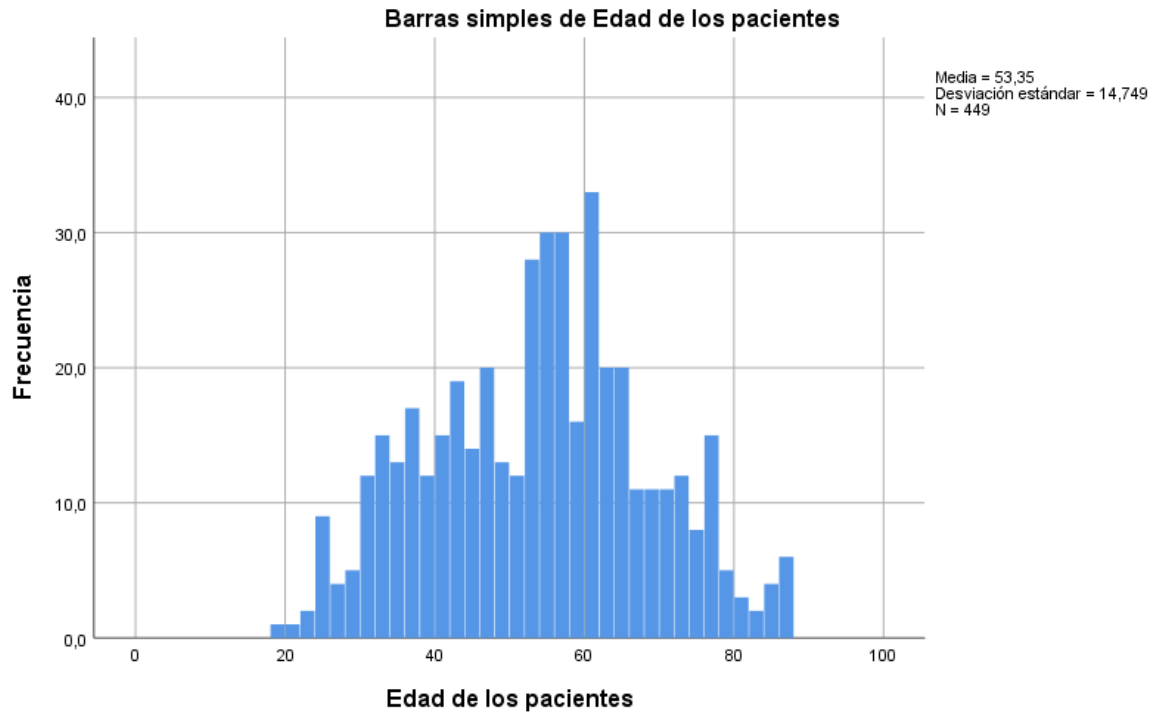


Gráfico 1.- Distribución de los pacientes por edades

Se pudo determinar que existe una distribución mayoritaria de los pacientes hacia la zona central, teniendo como Media de edad 53.35, con una desviación estándar de 14.7.

De los 449 pacientes con el diagnóstico de ERGE, se obtuvo que 301 fueron Mujeres (66.7%) y 148 Hombres (32.8%) en la ya mencionada casa de Salud.

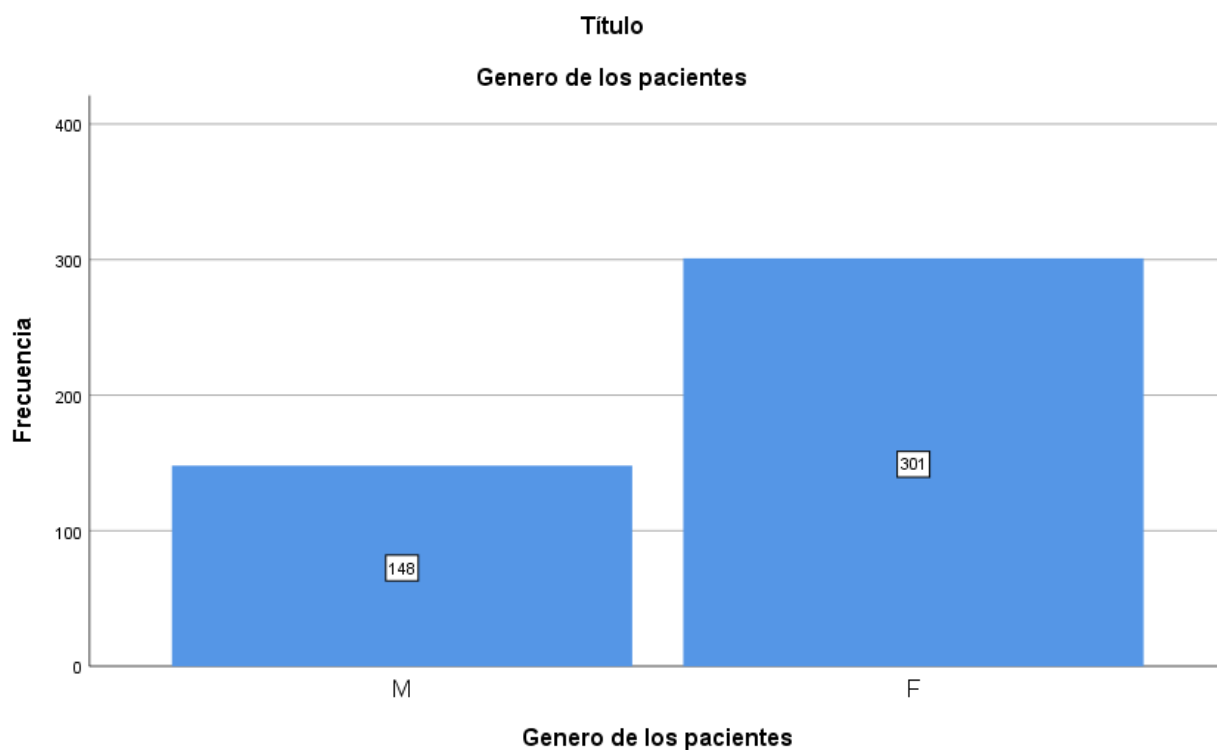


Gráfico 2.- Distribución de pacientes por Genero (diagrama de Barras)

Objetivo 2

Motivo de Consulta de los pacientes

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Dispepsia	130	28,8	29,0	29,0
	Epigastralgia	92	20,4	20,5	49,4
	Regurgitación	50	11,1	11,1	60,6
	Pirosis	53	11,8	11,8	72,4
	Disfagia	124	27,5	27,6	100,0
	Total	449	99,6	100,0	
Total		449	100,0		

Tabla 4.- Distribución de Motivo de Consulta durante periodo 2018 pacientes con diagnostico K21

De los pacientes que acudieron a esta casa de salud durante el periodo 2018, tuvieron una distribución en cuanto a motivo de consulta de: Dispepsia 130 casos (28.8%), seguido de Disfagia 124 casos (27.5%), en tercer lugar, se ubicó Epigastralgia con 92 casos (20.4%) y por último se ubicaron Pirosis y Regurgitación con 53 (11.8%) y 50 (11.1%) casos respectivamente.

Diagnóstico por VEDA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Esofagitis por Reflujo	34	7,5	7,6	7,6
	Displasia/Metaplasia	393	87,1	87,5	95,1
	Mucosa Normal	3	,7	,7	95,8
	Mucosa Ectópica	19	4,2	4,2	100,0
	Total	449	99,6	100,0	
Total		449	100,0		

Tabla 5.- Distribución de Diagnostico por VEDA durante periodo 2018 pacientes K21

Todos los pacientes (n=449) diagnosticados con ERGE (K21) fueron sometidos a VEDA, obteniendo una distribución de la interpretación endoscópica: Displasia/Metaplasia en 393 (87.1%) pacientes, seguido de Esofagitis por Reflujo en 34 (7.5%) casos, por último, se diagnosticó Mucosa Gástrica Ectópica y Mucosa normal en 19 (4.2%) y 3 (0.7%) pacientes respectivamente.

Reporte Histopatológico

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
--	--	------------	------------	-------------------	----------------------

Válido	Cambios Inflamatorios Crónicos	215	47,7	50,4	50,4
	Esofagitis por Reflujo	98	21,7	23,0	73,3
	Esófago de Barret	85	18,8	19,9	93,2
	Mucosa Gástrica Ectópica	19	4,2	4,4	97,7
	Parámetros Normales	10	2,2	2,3	100,0
	Total	427	94,7	100,0	
Perdidos	Sistema	22	5,3		
Total		449	100,0		

Tabla 6.- Distribución de Diagnostico por patología durante periodo 2018 pacientes K21

Posterior a los exámenes endoscópicos se procedió a la toma de muestras que fueron enviadas al laboratorio de Patología del Hospital, pero solo de los pacientes con diagnóstico de Esofagitis por reflujo (n37) y pacientes con Displasia/Metaplasia (n393) (total 427), donde se obtuvo una distribución de la interpretación patológica de: 215 (47.7%) casos con Cambios inflamatorios crónicos, 98 (21.7%) casos de esofagitis por reflujo, 85 casos (18.8%) de Esófago de Barrett, 19 (4.2%) casos de mucosa Gástrica Ectópica y 10 (2.2%) casos con Parámetros Normales.

Diagnóstico Final

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Displasia	105	23,3	35,0	35,0
	Metaplasia	110	24,4	36,7	71,7
	EB Corto	70	15,5	23,3	95,0
	EB Largo	15	3,3	5,0	100,0
	Total	300	66,5	100,0	
Perdidos	Sistema	149	33,5		

Total	449	100,0		
-------	-----	-------	--	--

Tabla 7.- Distribución de Diagnostico por Final durante periodo 2018 pacientes

K21

Luego de la evaluación realizada por patología y clínica se obtuvo una distribución de: 110 (24.4%) pacientes con Metaplasia, 105 (23.3%) pacientes con Displasia, 70 (15.5%) pacientes EB corto y 15 (3.3%) con EB largo.

Objetivo 3

Tabla cruzada Genero de los pacientes*Diagnostico Final

		Diagnóstico Final				Total	Porcentaje
		Displasia	Metaplasia	EB Corto	EB Largo		
Genero de los pacientes	M	33	39	20	9	101	34%
	F	72	71	50	6	199	66%
Total		105	110	70	15	300	100%

Tabla 8.- Relación Diagnostico Final y Genero

Al relacionar el género de los pacientes, con el diagnostico final podemos observar, que estas patologías se hacen presente mayormente en las mujeres 66% que en los varones 34%.

Tabla cruzada Motivo de Consulta*Diagnostico Final

		Diagnóstico Final				Total	Porcentaje
		Displasia	Metaplasia	EB Corto	EB Largo		
Motivo de	Dispepsia	39	18	21	7	85	28%
	Epigastralgia	28	18	13	3	62	21%

Consulta de los pacientes	Regurgitación	7	18	8	1	34	11%
	Pirosis	3	28	10	0	41	14%
	Disfagia	28	28	18	4	78	26%
Total		105	110	70	15	300	100%

Tabla 9.- Relación Diagnóstico Final y Motivo de Consulta

De igual forma, al relacionar el motivo de consulta con el diagnóstico final se obtuvo una distribución de frecuencias ubicando a Dispepsia como el mayor motivo de consulta (28%), seguido de Disfagia (26%), Epigastralgia (21%) ubica el tercer lugar y por último Pirosis (14%) y Regurgitación (11%).

Tabla cruzada Grupos Etarios*Diagnóstico Final

Grupos etarios		Diagnóstico Final				Total	Porcentaje
		Displasia	Metaplasia	EB Corto	EB Largo		
<40 años =	97	28	0	10	7	45	15%
41 - 50	78	23	0	14	8	45	15%
51 - 60	136	54	34	10	0	98	33%
61 -70	78	0	41	26	0	67	22%
>70	60	0	35	10	0	45	15%
Total		105	110	70	15	300	100%

Tabla 10.- Relación Diagnóstico Final y Edad de los pacientes

Al relacionar los grupos etarios con el diagnóstico final, se pudo corroborar que la edad de presentación de las patologías digestivas estudiadas es tan temprano como los 40 años, con un mayor crecimiento entre los 51 – 60 (33%) y la edad más tardía de presentación continua posterior a los 70 años.

Correlaciones

		Genero de los pacientes	Diagnóstico Final
Genero de los pacientes	Correlación de Pearson	1	-,053
	Sig. (bilateral)		,358
	N	449	300
Diagnóstico Final	Correlación de Pearson	-,053	1
	Sig. (bilateral)	,358	
	N	300	300

Tabla 11.- Correlación Genero y Diagnostico Final

Al analizar las variables de género de los pacientes junto con diagnóstico final de los pacientes, se pudo observar que no existe una relación significativa aplicando la prueba del coeficiente de correlación de Pearson.

Correlaciones

			Genero de los pacientes	Diagnóstico Final
Rho de Spearman	Genero de los pacientes	Coefficiente de correlación	1,000	-,039
		Sig. (bilateral)	.	,499
		N	449	300
	Diagnóstico Final	Coefficiente de correlación	-,039	1,000
		Sig. (bilateral)	,499	.
		N	300	300

Tabla 12.- Correlación Genero y Diagnostico Final

Al aplicar las pruebas de confirmación Spearman se pudo corroborar que no existe una relación entre las variables de género de los pacientes y diagnostico final de los pacientes.

Correlaciones

		Diagnostico Final	Edad de los pacientes
Diagnostico Final	Correlación de Pearson	1	,088
	Sig. (bilateral)		,128
	N	300	300
Edad de los pacientes	Correlación de Pearson	,088	1
	Sig. (bilateral)	,128	
	N	300	449

Tabla 13.- Correlación Diagnostico Final y Edad de los pacientes

Luego de analizar las variables diagnostico final y edad de los pacientes, mediante la prueba de coeficiente de correlación de Pearson, se pudo determinar que existe una relación altamente significativa entre las variables mencionadas. Con una significancia de 0.128 y un valor de Pearson de 0.088. Demostrando así una correlación valida.

Correlaciones

			Diagnostico Final	Edad de los pacientes
Rho de Spearman	Diagnóstico Final	Coefficiente de correlación	1,000	,214**
		Sig. (bilateral)	.	,000
		N	300	300
	Edad de los pacientes	Coefficiente de correlación	,214**	1,000
		Sig. (bilateral)	,000	.
		N	300	449

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Tabla 14.- Correlación Diagnostico Final y Edad de los pacientes

Luego de aplicar la prueba de Spearman, se pudo determinar que existe una alta significancia de correlación confirmando las variables diagnostico final y edad de los pacientes. La relación siendo significativa al nivel 0.01 de carácter bilateral, con un nivel

de heterogenicidad del 95%, un margen de error del 5%, y un nivel de confianza del 95%.

Correlaciones

			Diagnostico Final	Genero de los pacientes
Tau_b de Kendall	Diagnostico Final	Coefficiente de correlación	1,000	-,037
		Sig. (bilateral)	.	,498
		N	300	300
	Genero de los pacientes	Coefficiente de correlación	-,037	1,000
		Sig. (bilateral)	,498	.
		N	300	449
Rho de Spearman	Diagnostico Final	Coefficiente de correlación	1,000	-,039
		Sig. (bilateral)	.	,499
		N	300	300
	Genero de los pacientes	Coefficiente de correlación	-,039	1,000
		Sig. (bilateral)	,499	.
		N	300	449

Tabla 15.- Correlación Diagnostico Final y Genero de los pacientes

Se pudo corroborar que no existe relación significativa entre las variables de Diagnostico Final y Género de los pacientes, al aplicar las pruebas de Tau de Kendall y Spearman.

Correlaciones

		Diagnostico Final	Reporte Histopatológico
Diagnostico Final	Correlación de Pearson	1	,848**

	Sig. (bilateral)		,000
	N	300	300
Reporte Histopatológico	Correlación de Pearson	,848**	1
	Sig. (bilateral)	,000	
	N	300	427

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Tabla 16.- Correlación Diagnostico Final y Resultados de Patología

Al analizar las variables de Diagnostico final y Reporte histopatológico, se pudo determinar que existe una relación altamente significativa, de carácter bilateral al nivel 0.01 de significancia. Con un grado de heterogeneidad del 95%, un margen de error del 5% y un grado de confianza del 95%.

Correlaciones

			Diagnostico Final	Reporte Histopatológico
Tau_b de Kendall	Diagnostico Final	Coefficiente de correlación	1,000	,769**
		Sig. (bilateral)	.	,000
		N	300	300
	Reporte Histopatológico	Coefficiente de correlación	,769**	1,000
		Sig. (bilateral)	,000	.
		N	300	427
Rho de Spearman	Diagnostico Final	Coefficiente de correlación	1,000	,825**
		Sig. (bilateral)	.	,000
		N	300	300
	Reporte Histopatológico	Coefficiente de correlación	,825**	1,000
		Sig. (bilateral)	,000	.
		N	300	427

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Tabla 17.- Correlación Diagnostico Final y Resultados de Patología

Para corroborar la correlación se aplicó la prueba de Kendall y Spearman, determinando que existe una correlación altamente significativa al nivel 0.01, de carácter bilateral. Con un grado de heterogeneidad del 95%, un margen de error del 5% y un grado de confianza del 95%.

Correlaciones

		Motivo de Consulta de los pacientes	de Edad de los pacientes
Motivo de Consulta de los pacientes	Correlación de Pearson	1	,186**
	Sig. (bilateral)		,000
	N	449	449
Edad de los pacientes	Correlación de Pearson	,186**	1
	Sig. (bilateral)	,000	
	N	449	449

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Tabla 18.- Correlación Motivo de Consulta y Edad de los pacientes

Al analizar las variables de motivos de consulta de los pacientes y edad de los pacientes, se pudo determinar que existe una relación altamente significativa al aplicar la correlación de Pearson, con un nivel de correlación de 0.01 de carácter bilateral. Con un grado de heterogeneidad del 95%, un margen de error del 5% y un grado de confianza del 95%.

Correlaciones

	Motivo de Consulta de los pacientes	de Edad de los pacientes
--	-------------------------------------	--------------------------

Tau_b de Kendall	Motivo de Consulta de los pacientes	Coefficiente de correlación	1,000	,136**
		Sig. (bilateral)	.	,000
		N	449	449
	Edad de los pacientes	Coefficiente de correlación	,136**	1,000
		Sig. (bilateral)	,000	.
		N	449	449
Rho de Spearman	Motivo de Consulta de los pacientes	Coefficiente de correlación	1,000	,180**
		Sig. (bilateral)	.	,000
		N	449	449
	Edad de los pacientes	Coefficiente de correlación	,180**	1,000
		Sig. (bilateral)	,000	.
		N	449	449

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Tabla 19.- Correlación Motivo de Consulta y Edad de los pacientes

Para corroborar los datos previamente analizados, se aplicó la prueba de Kendall y Spearman, lo que confirmó una relación altamente significativa al nivel 0.01 con un carácter bilateral. Con un grado de heterogeneidad del 95%, un margen de error del 5% y un grado de confianza del 95%.

5. Discusión

En el presente estudio se describe el perfil de la población estudiada en materia clínica, epidemiológica e histopatológica, del Esófago de Barrett en el hospital de especialidades HTMC. Donde se obtuvo que el 66.7% de los pacientes que ingresan con una sospecha de EB son mujeres, esperando a la confirmación luego de las pruebas pertinentes (VEDA e Histopatología). Posterior a los resultados se obtuvo que en el hospital HTMC la presencia de EB se ve con mayor frecuencia en mujeres (66%) sobre los varones (34%). Al comparar este resultado con un estudio epidemiológico realizado por Martínez y sus colaboradores, donde obtuvieron que el 77.9% de casos de EB en España es en varones, podemos denotar que hay una marcada diferencia en la distribución por género en la población de nuestro país en relación a la Española.(6)

De igual manera al compararlo con otro estudio realizado en México, donde a lo largo de 3 años con una muestra de 4.947 pacientes solo se pudieron diagnosticar 13 casos como EB, siendo el 31% mujeres; contrastado con el presente estudio donde tan solo en el periodo 2018 en un solo hospital de la ciudad se diagnosticaron 85 casos, lo que representa un porcentaje de 28.3%, de los cuales el 66% se evidencia dentro del género femenino.(64)

Con respecto a la edad de presentación del EB tenemos que la literatura internacional recalca que esta patología se hace evidente desde los 30 hasta los 70 años, con un pico de incremento entre los 50 hasta los 60 años; en el presente estudio se pudo determinar que la mayor afluencia de pacientes con las ya mencionadas patologías digestivas se encuentra en una media de edad de 53.35 años, con una posibilidad de variante de ± 15 años, la mayor concentración de casos se hace evidente, al igual que en la literatura internacional entre los 50 a 61 años; pero con la diferencia que pasados los 70 años igual hay una presentación significativa de casos. (6,64)

En el presente estudio el motivo de consulta más frecuente por el cual la población estudiada acudía al hospital fue Dispepsia (28%), seguido de Disfagia (26%), Epigastralgia (21%) y por último Pirosis (14%) y Regurgitación (11%). Al comparar estos resultados con estudios internacionales epidemiológicos internacionales como el de

Arroyo y colaboradores realizado en Europa, tenemos que esa población afirmaba que en un 10% sufría síntomas típicos de ERGE al menos una vez a la semana y un 20% lo hacía de forma ocasional, esto generando una incidencia en torno al 4% anual. (6)

Por otra parte, estudios como el de Gómez et al, ratificaban que los pacientes evaluados por ellos; también manifestaban síntomas clásicos de ERGE, a la cabeza encontrando siempre pacientes aquejados de Pirosis, de los cuales el 63% solían tener casos avanzados de EB. (64)

De igual forma Liberman, describió que los pacientes estudiados por el que presentaban sintomatología relacionada a ERGE por más de 5 años, tenían una mayor probabilidad de tener EB que aquellos pacientes con un historial de ERGE por un año o menos. Dentro del mismo estudio se propuso que aquellos pacientes con ERGE de larga data, deben estar incorporados en programas de vigilancia endoscopia periódica para identificar la posible presencia de esta patología (65).

En relación a este estudio teniendo en cuenta que todos los pacientes que fueron parte del mismo ingresaron al hospital con un diagnóstico de ERGE (K21) y como recalcan diversos autores hay una relación directa entre ambas patologías, se debería prestar mayor atención a la sintomatología y factores de riesgo, para guiar de esta forma a un mayor diagnóstico clínico, así mismo la utilización de VEDA de forma precoz para la búsqueda temprana y consecuente disminución y progresión de la enfermedad.

En materia de hábitos, la literatura internacional recalca que existe una fuerte relación entre el consumo de alcohol, tabaco y la alimentación (alta en grasas y altamente irritativa) con la posibilidad de desarrollo de síntomas de reflujo y por ende tienen una relación a su vez con el EB (66); lamentablemente en el presente estudio, no se pudieron contemplar dichas variantes, debido a que el registro de las historias clínicas, en la casa de salud, donde fue llevado a cabo, no realiza el interrogatorio de hábitos y encuesta social.

A pesar de lo previamente expuesto, se tiene que la teoría es clara, tanto factores de riesgo que conllevan al desarrollo de ERGE, están directamente asociados al desarrollo de EB y a su progresión hacia una posible malignidad.

Finalmente, se puede concluir que este uno de los primeros estudios a nivel nacional, donde se realiza un análisis del perfil clínico, epidemiológico e histopatológico de ERGE y EB, por lo que se requiere la realización de más investigación a nivel nacional, para la correcta validación de los hallazgos expuestos, además de la estandarización tanto de medidas preventivas, así como diagnósticas y de tratamiento en la ERGE evitando así una progresión hacia EB.

6. Conclusión

Los síntomas de mayor presentación asociados a EB en consulta externa y hospitalización del Hospital Teodoro Maldonado Carbo son: Dispepsia, Disfagia, Epigastralgia, pirosis y Regurgitación. La alteración más frecuente evidenciada en los reportes endoscópicos es la presencia de bandas displásicas/metaplasicas a nivel de la línea Z del esófago. El 47,7% de pacientes estudiados presentaban cambios inflamatorios crónicos, reportados por patología, lo cual es una pauta clara, para la recomendación de estrategias de diagnóstico y prevención de patologías como ERGE y EB a nivel nacional.

7. Recomendaciones

Se recomienda la implementación de estrategias para un diagnóstico precoz y oportuno tanto de EB como de ERGE ya que de cierta manera una enfermedad precede a la siguiente; así como también atención oportuna a los pacientes que presenten sintomatología que predisponga al desarrollo de las mismas.

Adicional a esto se recomienda la detección temprana de pacientes con displasia con el motivo de evitar la progresión de la enfermedad hacia un adenocarcinoma esofágico.

Así como también mejorar el manejo de las historias clínicas, teniendo en cuenta la importancia de la toma de datos referentes a hábitos y encuesta social ya que esto conllevara a un mejor manejo de pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de EB.

8. Anexos

8.1 Cronograma de actividades

Actividades	2019								2020			
	En e	Fe b	Ma r	Ab r	Ma y	Ju n	Ju l	Ag o	En e	Fe b	Ma r	Se p
Selección de Tema												
Elaboración de Ficha Técnica												
Solicitud de Permiso escrito para la realización de Tesis												
Elaboración de Anteproyecto												
Elaboración de Marco Teórico												
Entrega de Primer Borrador												
Aprobación de Anteproyecto												
Recolección de Datos												
Procesamiento de Datos												
Análisis de Resultados												
Conclusión de Borrador Final												
Entrega de Borrador Final												

Revisión de Tesis por Docentes													
Ajustes finales de Tesis													
Entrega de Tesis final													
Entrega de Documentos habilitantes para la sustentación													
Proceso de Sustentación													

8.2 Ficha de recolección de Datos

Ficha de selección de pacientes

Sexo		
Hombre	Mujer	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Grupo etario		
18 – 20	21- 30	31 – 40
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
41 – 50	51 – 60	> 61 anos
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Motivo de Consulta		
Dispepsia	Epigastralgia	Regurgitación
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Pirosis	Disfagia	Otros
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Informe Endoscópico		
Esofagitis por Reflujo	Displacía/Metaplasia	Mucosa Normal
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Mucosa Ectópica		
<input type="text"/>		
Informe Histopatológico		
Cambios Inflamatorios Crónicos	Esofagitis por reflujo	Esófago de Barret
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Mucosa Gástrica Ectópica	Parámetros normales	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Diagnostico final		
Displacía	Metaplasia	EB Corto
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
EB largo	Otros	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	

9. Bibliografía

1. Huerta-Iga F, Bielsa-Fernández MV, Remes-Troche JM, Valdovinos-Díaz MA, Tamayo-de la Cuesta JL. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico: recomendaciones de la Asociación Mexicana de Gastroenterología. *Rev Gastroenterol México*. el 1 de octubre de 2016;81(4):208–22.
2. Amadi C, Gatenby P. Barrett's oesophagus: Current controversies. *World J Gastroenterol*. el 28 de julio de 2017;23(28):5051–67.
3. Zamora-Rodríguez Z. Reflujo gastroesofágico, características generales y modelos experimentales. *Rev CENIC Cienc Biológicas*. 2015;46(1):25–41.
4. Murcia O, Gutiérrez A. Enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado*. el 1 de enero de 2016;12(1):11–21.
5. Olmos JA, Piskorz MM, Vela MF. Revisión sobre enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). *Acta Gastroenterológica Latinoam [Internet]*. 2016 [citado el 8 de febrero de 2019];46(2). Disponible en: <http://www.redalyc.org/resumen.oa?id=199346231015>
6. Arroyo-Martínez Q, Rodríguez-Téllez M, García-Escudero A, Brugal-Medina J, González-Cámpora R, Caunedo Álvarez Á. Epidemiology of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma in Spain. A unicentric study. *Rev Esp Enfermedades Dig [Internet]*. 2016 [citado el 8 de febrero de 2019];108. Disponible en: <https://online.reed.es/fichaArticulo.aspx?iarf=683764745235-413275193163>
7. Wani IR, Showkat HI, Bhargav DK, Samer M. Prevalence and Risk Factors for Barrett's Esophagus in Patients with GERD in Northern India; Do Methylene Blue-directed Biopsies Improve Detection of Barrett's Esophagus Compared the Conventional Method? *Middle East J Dig Dis*. octubre de 2014;6(4):228–36.
8. Ávalos García R, Caballero Boza C, Umpierrez García I. Caracterización clinicopatológica de pacientes con cáncer de esófago en el Hospital Mario Muñoz Monroy, Matanzas. *Rev Médica Electrónica*. agosto de 2015;37(4):345–55.
9. Stasyshyn A. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease complicated by Barrett's esophagus. *Pol Przegl Chir*. el 31 de agosto de 2017;89(4):29–32.
10. Herrera Elizondo JL, Monreal Robles R, García Compean D, González Moreno EI, Borjas Almaguer OD, Maldonado Garza HJ, et al. Prevalencia de esófago de Barrett: estudio observacional en una clínica de gastroenterología. *Rev Gastroenterol México*. el 1 de octubre de 2017;82(4):296–300.
11. Snider EJ, Freedberg DE, Abrams JA. Potential Role of the Microbiome in Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Dig Dis Sci*. 2016;61(8):2217–25.

12. Jiang M, Li H, Zhang Y, Yang Y, Lu R, Liu K, et al. Transitional basal cells at the squamous-columnar junction generate Barrett's oesophagus. *Nature*. 26 de 2017;550(7677):529–33.
13. Takedomi H, Tsuruoka N, Takamori A, Miyahara K, Yamanouchi K, Shimamura T, et al. Correlation of Barrett's Esophagus with Colorectal Polyps in Japanese Patients: A Retrospective Chart Review. *J Gastroenterol Hepatol*. el 22 de enero de 2019;
14. Inadomi JM, Saxena N. Endoscopic surveillance or ablation for Barrett's esophagus? *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:102.
15. Schoppmann SF, Kristo I, Riegler M. Does anti-reflux surgery disrupt the pathway of Barrett's esophagus progression to cancer? *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:101.
16. Whiteman DC, Kendall BJ. Barrett's oesophagus: epidemiology, diagnosis and clinical management. *Med J Aust*. el 3 de octubre de 2016;205(7):317–24.
17. Corral Cordero F, Cueva Ayala P, Yépez Maldonado J, Tarupi Montenegro W. Trends in cancer incidence and mortality over three decades in Quito - Ecuador. *Colomb Médica*. el 1 de enero de 2018;49(1):35–41.
18. SOLCA. Tasa de Incidencia por sexo y grupos de edad segun tipo de cancer residentes en Guayaquil [Internet]. Tableau Software. 2010 [citado el 8 de febrero de 2019]. Disponible en:
https://public.tableau.com/views/casos/NumeroCasosGrupo?:embed=y&:showVizHome=no&:host_url=http%3A%2F%2Fpublic.tableausoftware.com%2F&:tabs=no&:toolbar=yes&:animate_transition=yes&:display_static_image=no&:display_spinner=no&:display_overlay=yes&:display_count=yes&:showVizHome=no&:loadOrderID=0
19. MSP. Prioridades de investigación en salud, 2013-2017. 2013;38.
20. IEES. HTMC se perfila como centro de investigaciones Clinicas a nivel mundial [Internet]. 2013 [citado el 25 de febrero de 2019]. Disponible en:
<https://www.htmc.gob.ec/index.php/sala-de-prensa/112-centro-investigacion>
21. Khieu M, Mukherjee S. Barrett Esophagus. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 [citado el 24 de febrero de 2019]. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430979/>
22. Rajendra S, Sharma P. Barrett Esophagus and Intramucosal Esophageal Adenocarcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017;31(3):409–26.
23. Desai M, Saligram S, Gupta N, Vennalaganti P, Bansal A, Choudhary A, et al. Efficacy and safety outcomes of multimodal endoscopic eradication therapy in Barrett's esophagus-related neoplasia: a systematic review and pooled analysis. *Gastrointest Endosc*. marzo de 2017;85(3):482-495.e4.
24. National Cancer Institute. SEER Cancer Stat Facts: Esophageal Cancer. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2016. Available from:
<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/esoph.html>.

25. Zhang W, Wang DH. Origins of Metaplasia in Barrett's Esophagus: Is this an Esophageal Stem or Progenitor Cell Disease? *Dig Dis Sci.* 2018;63(8):2005–12.
26. Lowes H, Somarathna T, Shepherd NA. Definition, Derivation, and Diagnosis of Barrett's Esophagus: Pathological Perspectives. *Adv Exp Med Biol.* 2016;908:111–36.
27. Nakayama Y, Ida S. Endoscopic findings of esophagogastric junction in children. *Dig Endosc Off J Jpn Gastroenterol Endosc Soc.* abril de 2017;29 Suppl 2:11–7.
28. Runge TM, Abrams JA, Shaheen NJ. Epidemiology of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am.* junio de 2015;44(2):203–31.
29. Shinomura Y. Trends in Gastrointestinal Diseases in Japan. *Digestion.* 2016;93(1):5–6.
30. Kalatskaya I. Overview of major molecular alterations during progression from Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma. *Ann N Y Acad Sci.* 2016;1381(1):74–91.
31. Daans CG, Ghorbanoghli Z, Velthuis ME, Vasen HFA, Offerhaus GJA, Lacle MM, et al. Increased prevalence of Barrett's esophagus in patients with MUTYH-associated polyposis (MAP). *Fam Cancer.* el 22 de febrero de 2020;
32. Davison JM, Goldblum J, Grewal US, McGrath K, Fasanella K, Deitrick C, et al. Independent Blinded Validation of a Tissue Systems Pathology Test to Predict Progression in Patients With Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol.* el 18 de febrero de 2020;
33. Weusten B, Bisschops R, Coron E, Dinis-Ribeiro M, Dumonceau JM, Esteban JM, Hassan C, Pech O, Repici A, Bergman J, di Pietro M. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy.* 2017;49:191–198.
34. Allanson BM, Bonavita J, Mirzai B, Khor TS, Raftopoulos SC, de Boer WB, et al. Early Barrett esophagus-related neoplasia in segments 1 cm or longer is always associated with intestinal metaplasia. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* 2017;30(8):1170–6.
35. Elsheita A, El-Bially MA, Shamseya MM, Ahmed SS, Madkour MA, Shamseya AM, et al. Seattle protocol vs narrow band imaging guided biopsy in screening of Barrett's esophagus in gastroesophageal reflux disease patients. *Medicine (Baltimore).* febrero de 2020;99(8):e19261.
36. Cerna-Cardona J, Manrique MA, Hernández-Velázquez NN, Gómez-Peña-Alfaro NS, Pérez-Valle E, Pérez-Corona T, et al. Utilidad de la endoscopia de alta definición con i-Scan en gastritis crónica. 2015;7.
37. Shiota S, Singh S, Anshasi A, El-Serag HB. Prevalence of Barrett's Esophagus in Asian Countries: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* noviembre de 2015;13(11):1907–18.

38. Karstens K-F, Kempinski J, Giannou AD, Pelczar P, Steglich B, Steurer S, et al. Anti-inflammatory microenvironment of esophageal adenocarcinomas negatively impacts survival. *Cancer Immunol Immunother* CII. el 25 de febrero de 2020;
39. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:30–50; quiz 51.
40. Murphy CC, Yang YC, Shaheen NJ, Hofstetter WL, Sandler RS. An age-period-cohort analysis of obesity and incident esophageal adenocarcinoma among white males. *Dis Esophagus*. 2017;30:1–8.
41. Yang S, Li H, Jia C, Ma X, Guo W, Li H. Clinicopathological features and prognosis of patients &45 years old with esophageal adenocarcinoma comparing to other age groups. *J Thorac Dis*. 2016;8:2724–2729.
42. Drahos J, Xiao Q, Risch HA, Freedman ND, Abnet CC, Anderson LA, Bernstein L, Brown L, Chow WH, Gammon MD, Kamangar F, Liao LM, Murray LJ, Ward MH, Ye W, Wu AH, Vaughan TL, Whitman DC, Cook MB. Age-specific risk factor profiles of adenocarcinomas of the esophagus: A pooled analysis from the international BEACON consortium. *Int J Cancer*. 2016;138:55–64.
43. Najafimehr H, Ashtari S, Mohaghegh Shalmani H, Fazeli Z, Yadegari H, Taherinejad H, et al. Influence of working in auto factory on gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2018;11(Suppl 1):S1–7.
44. Aranda-Hernández J, Shimamura Y, Grin A, Iwaya Y, Cirocco M, Kandel G, May G, Kortan P, Raftopoulos S, Marcon N. Hot avulsion may be effective as salvage treatment for focal Barrett's esophagus remaining after endoscopic therapy for dysplasia or early cancer: A preliminary study. *Endoscopy*. 2018;50:8–13.
45. Ramirez MA, Fluxa F. Esofago de Barrett: Revision de la literatura. *Rev Médica Clínica Las Condes*. el 1 de septiembre de 2015;26(5):557–64.
46. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB, American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol*. enero de 2016;111(1):30–50; quiz 51.
47. di Pietro M, Fitzgerald RC, BSG Barrett's guidelines working group. Revised British Society of Gastroenterology recommendation on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus with low-grade dysplasia. *Gut*. 2018;67(2):392–3.
48. Rosenfeld A, Graham DG, Jevons S, Ariza J, Hagan D, Wilson A, et al. Development and validation of a risk prediction model to diagnose Barrett's oesophagus (MARK-BE): a case-control machine learning approach. *Lancet Digit Health*. el 1 de enero de 2020;2(1):E37–48.

49. Ramai D, Lai JK, Ofori E, Linn S, Reddy M. Evaluation and Management of Premalignant Conditions of the Esophagus: A Systematic Survey of International Guidelines. *J Clin Gastroenterol.* octubre de 2019;53(9):627–34.
50. Saito M, Koike T, Nakagawa K, Abe Y, Norita K, Kikuchi H, et al. Strong Intra-Esophageal Reflux May Contribute to the Development of Barrett's Adenocarcinoma and Affect the Localization. *Digestion.* el 14 de agosto de 2019;1–9.
51. Ross-Innes CS, Chettouh H, Achilleos A, et al.; BEST2 study group. Risk stratification of Barrett's esophagus using a non-endoscopic sampling method coupled with a biomarker panel: a cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2(1):23–31. doi:10.1016/S2468-1253(16)30118-2
52. Rollán A, Cortés P, Calvo A, Araya R, Bufadel ME, González R, et al. Diagnóstico precoz de cáncer gástrico: Propuesta de detección y seguimiento de lesiones premalignas gástricas: protocolo ACHED. *Rev Médica Chile.* septiembre de 2014;142(9):1181–92.
53. Hagen CE, Lauwers GY, Mino-Kenudson M. Barrett esophagus: diagnostic challenges. *Semin Diagn Pathol.* marzo de 2014;31(2):100–13.
54. Jin EH, Park B, Kim YS, Choe EK, Choi SH, Kim JS, et al. A Novel Susceptibility Locus Near GRIK2 Associated With Erosive Esophagitis in a Korean Cohort. *Clin Transl Gastroenterol.* marzo de 2020;11(3):e00145.
55. Fassan M, Realdon S, Cascione L, Hahne JC, Munari G, Guzzardo V, et al. Circulating microRNA expression profiling revealed miR-92a-3p as a novel biomarker of Barrett's carcinogenesis. *Pathol Res Pract.* el 28 de febrero de 2020;152907.
56. Rubenstein JH, McConnell D, Waljee AK, Metko V, Nofz K, Khodadost M, et al. Validation and Comparison of Tools for Selecting Individuals to Screen for Barrett's Esophagus and Early Neoplasia. *Gastroenterology.* el 28 de febrero de 2020;
57. van Munster SN, Bergman J, Pouw RE. Systematic review for cryoablation of Barrett's esophagus: Can we draw conclusions by combining apples, oranges and a banana? *Endosc Int Open.* marzo de 2020;8(3):E465–6.
58. Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician Med Fam Can.* mayo de 2017;63(5):354–64.
59. Yamasaki A, Shimizu T, Kawachi H, Yamamoto N, Yoshimizu S, Horiuchi Y, et al. Endoscopic features of esophageal adenocarcinoma derived from short-segment versus long-segment Barrett's esophagus. *J Gastroenterol Hepatol.* febrero de 2020;35(2):211–7.
60. Falk GW. Current Management of Low-Grade Dysplasia in Barrett Esophagus. *Gastroenterol Hepatol.* abril de 2017;13(4):221–5.

61. Del Genio G, Tolone S, Gambardella C, Bruscianno L, Volpe ML, Gualtieri G, et al. Sleeve Gastrectomy and Anterior Fundoplication (D-SLEEVE) Prevents Gastroesophageal Reflux in Symptomatic GERD. *Obes Surg.* el 7 de marzo de 2020;
62. Yamashita DT, Li C, Bethune D, Henteleff H, Ellsmere J. Endoscopic mucosal resection for high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma: a Canadian experience. *Can J Surg J Can Chir.* abril de 2017;60(2):129–33.
63. Ge PS, Muthusamy VR. Endoscopic Mucosal Resection for Barrett’s Esophagus. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* abril de 2017;27(4):404–11.
64. Moinova HR, LaFramboise T, Lutterbaugh JD, et al. Identifying DNA methylation biomarkers for non-endoscopic detection of Barrett’s esophagus. *Sci Transl Med* 2018; 10(424). pii:eaao5848. doi:10.1126/scitranslmed.aao5848
65. Chan DK, Zakko L, Visrodia KH, et al. Breath testing for Barrett’s esophagus using exhaled volatile organic compound profiling with an electronic nose device. *Gastroenterology* 2017; 152(1):24–26. doi:10.1053/j.gastro.2016.11.001
66. Saito M, Koike T, Nakagawa K, Abe Y, Norita K, Kikuchi H, et al. Strong Intra-Esophageal Reflux May Contribute to the Development of Barrett’s Adenocarcinoma and Affect the Localization. *Digestion.* el 14 de agosto de 2019;1–9.