

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA
CENTRO NACIONAL DE CIRUGÍA DE MÍNIMO ACCESO

**FACTORES DE MOTILIDAD ESOFÁGICA
EN LA ESOFAGITIS EROSIVA Y EL ESÓFAGO DE BARRETT.**

TRABAJO DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO CIENTÍFICO
DE DOCTORA EN CIENCIAS MÉDICAS

AUTORA:

Dra. Vivianne María Anido Escobar
Especialista de 2do. Grado en Gastroenterología

La Habana
2012

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA
CENTRO NACIONAL DE CIRUGÍA DE MÍNIMO ACCESO

**FACTORES DE MOTILIDAD ESOFÁGICA
EN LA ESOFAGITIS EROSIVA Y EL ESÓFAGO DE BARRETT.**

AUTORA:

Dra. Vivianne María Anido Escobar
Especialista de 2do. Grado en Gastroenterología

TUTORA:

DraC. Irma García Freyre
Especialista de 2do. Grado en Fisiología

ASESORES:

DraC. Rosa Jiménez Paneque
Especialista de 2do Grado en Bioestadística

MSc. Fidel Cathcart Roca
MSc de la Computación Aplicada a la Medicina

Dra. Maricela Morera Pérez
Especialista 1er. Grado en Bioestadística

TRABAJO DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO CIENTÍFICO
DE DOCTORA EN CIENCIAS MÉDICAS

La Habana
2012

Agradecimientos

Esta tesis es el resultado del trabajo de un colectivo que creó lazos de afecto, respeto y camaradería, durante más de 10 años. Soy muy dichosa por trabajar con personas que quiero y admiro y aún más dichosa, por poder hacer lo que amo. Les agradezco su presencia, su apoyo incondicional y los seres hermosos e inteligentes que son.

Mi gratitud especial para la DraC. Irma García Freyre, por haberme enseñado generosamente todo lo que sabía y animarme a ir siempre, un poquito más allá.

De forma muy especial, quiero dejar constancia de mi agradecimiento a alguien que ya no está físicamente, la DraC. Mercedes Batule Batule, mi profesora querida, ejemplo de mujer y médica, que durante el tiempo que estudié con ella, me enseñó que la sonrisa era tan valiosa como la mejor medicina. Profe, usted está aquí y conmigo.

Al Dr. Julián Ruíz Torres, por su constante estímulo intelectual, su pasión por “desarrollar a sus muchachos”, con la mente más abierta y desinteresada que he conocido.

Al MSc Lic. Fidel Cathcarth, la Dra. Maricela Morera y la DraC. Rosa Jiménez Paneque por su asesoría en el análisis estadístico.

Le agradezco a la Lic. Zunilda Díaz, mi principal ayudante y a mis compañeros del Departamento de Endoluminal, con el DrC. Raúl Brizuelas al frente. A la Dra. Tatiana Amable, por suplir mis funciones asistenciales para permitirme concluir esta investigación. A la DraC. Irene Barrios, sin cuyos consejos y ayuda no hubiera podido presentar este informe. Al Ing. Ricardo Nilo Hernández Castro, que realizó todo el formato de la tesis. A la DraC. Rosalba Roque por el apoyo moral y tiempo dedicado a la revisión de esta investigación.

A la Lic. Rosario Esteva Morales, por las horas de edición de este trabajo. A Maritza Cruz, por su constante aliento para completar esta investigación.

A nuestros educandos, quienes aprendiendo, me enseñaron.

A mis pacientes, por su confianza.

A Tsuyoshi por su apoyo constante, aun en la distancia.

A mis queridos padres, por darme la vida y enseñarme a vivirla, su amor, su comprensión, su apoyo y su guía. A mi abuela querida, quien me guió y llevó de la mano mientras pudo, para que yo la llevara después.

A mi hijo Jorge, mi luz, mi tesoro, al que trato de formar como un buen hombre para el futuro: mi mejor obra.

Dedicatoria

*A mi madre,
autora intelectual de este trabajo.*

*A mi padre,
por el amor que me entregó cada día de su vida.*

*A mi hijo,
por existir.*

SÍNTESIS

La Enfermedad por reflujo gastro-esofágico se desarrolla cuando el contenido del estómago refluye al esófago y causa síntomas molestos y/o complicaciones. La esofagitis erosiva y el esófago de Barrett son sus formas más reconocidas. La manometría esofágica estudia los fenómenos que suceden a nivel de la barrera antirreflujo y facilitan el desarrollo de la enfermedad. El objetivo de esta investigación fue caracterizar los factores de motilidad de la esofagitis erosiva y el esófago de Barrett y su asociación con la severidad de las lesiones endoscópicas, así como con el tiempo de evolución de la enfermedad y el Índice de masa corporal. Se realizó manometría esofágica a los pacientes remitidos al Laboratorio de motilidad del Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso, según criterios de selección, desde Enero hasta Diciembre del 2011. Se registró un patrón con hipotonía e inestabilidad del Esfínter Esofágico Inferior, desde los grados más leves de la enfermedad, importante presencia de hernia hiatal y trastornos motores severos, sin relación con la severidad de la enfermedad. En los pacientes con esófago de Barrett, se encontraron dos patrones de motilidad, que corresponden a diferentes presentaciones endoscópicas. La severidad de las lesiones no estuvo determinada por el tiempo de evolución de la enfermedad ni por el sobrepeso, sin relación con el daño de la barrera antirreflujo.

Abreviaturas fundamentales empleadas en la tesis

ERGE Enfermedad por reflujo gastroesofágico.

EB Esófago de Barrett.

ME Manometría esofágica.

E EI Esfínter esofágico inferior

RGE Reflujo gastroesofágico.

RTEEI Relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior.

IMC Índice de masa corporal.

UEG Unión esófago-gástrica.

HH Hernia hiatal

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
Problema científico	10
Planteamiento de la hipótesis de trabajo.....	10
Objetivos.....	11
Novedad y valor científico de los resultados	12
CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO	15
1.1 Generalidades de la enfermedad	15
1.2 Historia natural de la enfermedad	16
1.3 El Esfínter Esofágico Inferior	18
1.3.1 Unión Esófago Gástrica bajo diferentes condiciones fisiológicas	19
1.3.2 Relaciones Transitorias del EEI.....	20
1.3.3 Características de las Relaciones Transitorias del EEI.....	21
1.3.4 Estímulos que provocan las RTEEI.....	22
1.4 Otros Mecanismos defensivos	23
1.5 Los mecanismos agresivos	24
1.5.1 Factores gástricos.....	26
1.5.2 Bases neurofisiológicas de la respuesta inflamatoria	26
1.6 Aspectos clínicos de la enfermedad	29
1.6.1 Cuadro Clínico	29
1.6.2 Esófago de Barrett.....	31
1.7 Estudios diagnósticos.....	32
1.7.1 Endoscopia.....	32
1.7.2 Manometría esofágica.....	34
1.7.3 Comportamiento manométrico del esófago	35
1.8 Antecedentes en Cuba	38
CAPÍTULO II. MATERIAL Y MÉTODOS	41
2.1 Universo de estudio.....	41
2.2 Criterios de inclusión	41

2.3 Criterios de exclusión.....	42
2.4 Muestra.....	42
2.5 Dinámica de trabajo.....	43
2.6 Variables del estudio	45
2.7 Recolección de la información	47
2.8 Tratamiento de los datos registrados.....	48
2.9 Consideraciones éticas del estudio.....	50
2.9.1 Información al paciente:.....	51
CAPÍTULO III. RESULTADOS	53
3.1 Resultados del análisis de la esofagitis erosiva	53
3.1.1 Datos generales.....	53
3.1.2 Resultados del IMC.....	54
3.1.3 Factores de motilidad del EEI.....	55
3.1.4 Peristalsis esofágica.....	56
3.1.5 Asociación del Tiempo de evolución y los grados de esofagitis	56
3.1.6 Asociación del IMC y los grados de esofagitis.....	57
3.1.7 Relación entre las variables	57
3.2 Resultados del análisis del EB.....	59
3.2.1 Datos generales.....	60
3.2.2 Factores de motilidad del EEI.....	61
3.2.3 Peristalsis esofágica.....	61
3.2.4 Asociación del Tiempo de evolución y EB.....	62
3.2.5 Asociación del IMC y EB.....	62
CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN	65
4.1 Factores de motilidad de la Esofagitis erosiva	65
4.2 Factores de motilidad del esófago de Barrett.....	76
4.3 Factores de motilidad de la ERGE en Cuba	85
CONCLUSIONES.....	86
RECOMENDACIONES.....	88

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	89
ANEXOS	120
ANEXO I. HISTORIA NATURAL DE LA ERGE	121
Fenotipos de la enfermedad	122
ANEXO II. CLASIFICACIÓN DE LA ERGE	123
ANEXO III. CLASIFICACIÓN DE LOS ÁNGELES DE LA ESOFAGITIS EROSIVA	124
ANEXO IV. TABLAS Y GRÁFICOS DE LOS PACIENTES CON ESOFAGITIS EROSIVA	125
ANEXO V. TABLAS Y GRÁFICOS DE LOS PACIENTES CON ESÓFAGO DE BARRETT.	133
ANEXO VI. RESULTADOS DEL ANÁLISIS MULTIVARIADO.....	140
ANEXO VII. GUÍAS PARA EL SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO DEL ESÓFAGO DE BARRETT.	143
ANEXO VIII. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DE LA AUTORA RELACIONADA CON EL TEMA	144

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad por reflujo gastro-esofágico (ERGE) es la condición que se desarrolla cuando el contenido del estómago refluye al esófago y causa síntomas molestos y/o complicaciones.¹ Es la enfermedad esofágica más frecuente y la condición clínica más común del aparato digestivo.² Sus síntomas son comunes en un estimado entre 10-40% de los adultos en los Estados Unidos, con un detrimento importante en su calidad de vida. Diversos estudios de meta-análisis que se revisaron para el Consenso de Montreal, 2006, reportan que la prevalencia anual de la enfermedad oscila según los países estudiados entre 25-60 %, mientras que la presencia de síntomas fluctúa entre 5 y 20 %, al menos una vez por semana. Se calcula que 50 % de los pacientes con síntomas típicos, atendidos en hospitales, presentan lesiones en la mucosa esofágica, denominada esofagitis erosiva, mientras que de los pacientes atendidos en centros ambulatorios, 70% presentan reflujo sin lesiones visibles, conocida como esofagitis no erosiva.³⁻⁸ La elevada incidencia de la ERGE adquiere más interés para la comunidad científica por el hecho de que el Esófago de Barrett, la complicación más conocida de la enfermedad y considerada como una lesión severa del esófago, es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de adenocarcinoma esofágico, que presenta un rápido aumento en su incidencia en el mundo occidental y un pobre pronóstico, a menos que se diagnostique en etapas precoces de la enfermedad.^{9,10,11} El desarrollo de la Manometría Esofágica (ME) como medio diagnóstico, desde la década de los años setenta, ha permitido estudiar e identificar los fenómenos que suceden a nivel de la barrera antirreflujo y las alteraciones que facilitan el desarrollo de la ERGE. A través

de esta prueba se estudian tres elementos que regulan la funcionabilidad del esófago: el Esfínter Esofágico Inferior (EEI), el cuerpo esofágico y el Esfínter Esofágico Superior (EES); cada uno tiene características anatómicas y funcionales, que se conocen como **factores de motilidad**, y su integridad o deterioro, determinan la motilidad normal del órgano y por ende, su función.¹²

Los valores que se miden en la Manometría Esofágica y que se conocen como factores de motilidad del esófago⁷, aparecen en la siguiente tabla:

Tabla 1. Factores de motilidad registrados en la Manometría Esofágica.

Esfínter Esofágico Inferior	Cuerpo Esofágico	Esfínter Esofágico Superior
-Bordes distal y proximal.	-Amplitud de las ondas peristálticas	-Borde proximal y distal
-Punto de inversión respiratoria	-Tipo de onda según su morfología	-Presión de reposo
-Longitud abdominal y total	-Tipo de onda según su progresión	-Porcentaje de relajación
-Morfología	-Tipo de onda según su amplitud	-Presión residual
-Presión de reposo	-Porcentaje de ondas no propulsivas	-Coordinación de la contracción faríngea y la relajación del EES.
-Porcentaje de relajación	-Velocidad de progresión de las contracciones peristálticas	
-Presión residual		
-Duración de la relajación		
-Coordinación de la relajación del EEI y la onda peristáltica		

Cada uno de estos componentes, que se expresan o se miden en la ME, en su conjunto se denominan espectro o patrón manométrico del esófago, término que se utiliza en la presente investigación.

No todos estos factores tienen un papel en la ERGE. El patrón manométrico más aceptado para la enfermedad describe un fallo de los siguientes factores: la presión del esfínter, su longitud, su inestabilidad, dada por la presencia de relajaciones transitorias, la presencia de hernia hiatal, determinada por la distancia medida entre el punto de inversión respiratoria y el borde distal del EEI y los trastornos de la peristalsis esofágica. Estos fallos, unidos a la disminución de la resistencia de la mucosa esofágica y el retraso en el vaciamiento gástrico, favorecen el reflujo del contenido gástrico hacia la luz esofágica (ácido clorhídrico, pepsina, ácidos biliares y tripsina, entre otros), originan síntomas y se desarrollan lesiones en la mucosa esofágica.¹¹

A pesar de los años en que la enfermedad ha sido objeto de estudio persiste hasta hoy la célebre pregunta de Castell, uno de los mayores estudiosos del esófago: “¿Es la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico una enfermedad producida por el ácido o un trastorno motor del esófago?”, interrogante que refleja las dudas que aún existen sobre la génesis de la enfermedad, por qué sucede en algunos pacientes y en otros no, con circunstancias aparentemente similares y fallos importantes de la barrera antirreflujo.¹² El ácido clorhídrico es el agente agresivo más conocido y es responsable del daño sobre la mucosa del esófago, aunque la secreción de ácido suele ser normal en la mayoría de estos pacientes. Para Castell, la razón de que el ácido clorhídrico pase hacia la luz del esófago es la motilidad anormal del EEI.¹² Sin

embargo, los trastornos de la peristalsis del esófago favorecen al ácido clorhídrico y otros agentes agresivos permanecer en el esófago por extensos períodos de tiempo e inducir el daño de la mucosa.

El EEI forma parte de un complejo mecanismo anatómico fisiológico el cual mantiene una presión determinada que impide el paso del contenido gástrico hacia el esófago. Aunque esa presión es muy variable durante las 24 horas en el sujeto sano, estudios manométricos demuestran que está disminuida en los pacientes con reflujo. En muchos pacientes con ERGE, el EEI es incompetente con una presión basal de reposo baja y de longitud muy pequeña.¹³⁻¹⁵ El daño más severo que se observa en la ERGE, que se pudiera considerar el EB, se describe desde el punto de vista de los estudios de motilidad, como un daño severo de la barrera antirreflujo, con un deterioro marcado del EEI y un trastorno severo de la peristalsis esofágica.¹⁴ De manera general se acepta que la debilidad del EEI es la causa del reflujo gastroesofágico. Diversos estudios reportan que muchos pacientes con reflujo tienen un EEI patológico, con una disminución de su presión basal, más importante según aumenta la severidad de las lesiones endoscópicas en aquellos pacientes con esofagitis erosiva.¹⁶⁻²⁰ Se describen presiones basales menores de 10 mmHg, asociadas a esofagitis severas y presiones aún menores (media de 6 mmHg) en los casos con EB, la forma más severa de la enfermedad.¹⁴ Pero un número importante de pacientes con ERGE, en su forma erosiva registran EEI de presión normal a la ME, por lo que este único factor no garantiza la existencia del RGE.

Pacientes con presión basal normal del EEI pueden presentar un aumento patológico en la frecuencia y número de las Relaxaciones Transitorias del EEI

(RTEEI). Estas pasan de ser un mecanismo normal del estómago, para disminuir la presión intragástrica en determinados eventos, a una situación patológica, que predispone al RGE.²¹ Su presencia en los pacientes con ERGE llega a alcanzar entre un 50 a 80% de los pacientes. Resultados de estudios *in vitro*, en animales, en sujetos sanos y enfermos, reportan que las RTEEI es el mayor mecanismo de reflujo en sujetos normales y pacientes con enfermedad por reflujo, fenómeno relacionado con la ERGE desde la década del ochenta.²²⁻²⁵ En la literatura consultada existe consenso de que existe mayor incidencia de reflujos durante las RTEEI en pacientes con ERGE, comparados con sujetos normales; pero si bien se conoce la existencia de estas relajaciones consideradas patológicas, aún no se sabe por qué se desencadena este mecanismo. Si el organismo utiliza las RTEEI para controlar la distensión gástrica, el fallo de este mecanismo de control, por causas desconocidas, su aumento en número y frecuencia se asocia con la presencia de reflujo patológico.^{26,27} Hallazgos similares han sido reportados en niños con diagnóstico de la enfermedad.^{28,29}

Mientras en más de 50% de los pacientes, usualmente sin hallazgos endoscópicos de esofagitis, el reflujo aparece de manera exclusiva durante las RTEEI, muchos pacientes tienen un cuadro mixto, en los cuales una minoría de episodios de reflujo, ocurre durante las relajaciones inducidas por la deglución, asociadas a una hipotonía del EEI. En trabajos previos de la autora de la presente investigación, la presencia de RTEEI varía de forma inversa a la severidad de la enfermedad, lo que se explica por la mayor frecuencia de esfínteres hipotónicos a mayor severidad de la

esofagitis.^{15,30} Castell y otros autores consideran que este es el primer evento en la secuencia de hechos que llevan al desarrollo de la ERGE.^{12,14-20}

Uno de los elementos de mayor importancia en el desarrollo de la enfermedad es el aclaramiento esofágico. En la ERGE está dado por dos aspectos: uno relacionado con la actividad peristáltica esofágica y el otro, con la salivación. El primero, llamado “mecánico”, tiene un importante papel como mecanismo de defensa, mientras que el segundo, con su efecto protector, parece mantenerse sin grandes variaciones, excepto en enfermedades específicas que comprometan esta función e inclusive existen evidencias a favor de la existencia de un reflejo esófago-salival, que incrementa la salivación ante la presencia de ácido clorhídrico en el esófago.^{12,20} En los pacientes con ERGE existe un lento aclaramiento esofágico, con pobre actividad propulsiva del esófago.^{31,32} Es más frecuente que estos pacientes tengan algún grado de trastorno de la motilidad esofágica, en muchos, secundario a la propia esofagitis, y en otros, un trastorno primario de la motilidad, aunque también se presentan secundarios a enfermedades sistémicas como la *Diabetes mellitus*, las enfermedades del colágeno, el alcoholismo, etc.^{33,34} Si el trastorno motor registrado, es secundario a la esofagitis, debiera ir en aumento según se incrementa la severidad de la enfermedad, pero una comparación entre manometrías de pacientes con cualquier grado de esofagitis erosiva y no erosiva demostró que la diferencia estaba en la disminución de la amplitud de las contracciones en el tercio distal del esófago, igual o menores a 30 mmHg.³⁵⁻³⁷

Se reconoce la fuerte asociación de la ERGE con la hernia hiatal (HH).³⁸ En un estudio realizado en Cuba, durante la década del noventa, ya se reportaba la

asociación entre pacientes con ERGE, en formas severas, hernia hiatal y pHmetrías positivas.³⁹ Sin embargo, no ha podido demostrarse que la hernia tenga un papel primario en la patogenia de la enfermedad o es sólo un elemento facilitador del RGE. Más de 50 % de los pacientes con HH presentan ERGE y se ha demostrado que el reflujo en el tercio distal del esófago, es más frecuente en pacientes con hernia hiatal, comparado con poblaciones control sin HH.⁴⁰⁻⁴² En pacientes con EB algunos trabajos llegan a reportar un 96 % de HH mayores de 2 cm. Esto hace pensar que la presencia de HH compromete la función del EEI y aumenta la posibilidad de que ocurran episodios de reflujo.⁴³⁻⁴⁶ Pero no está del todo claro su papel en los grados más ligeros de la enfermedad.

En la ERGE el patrón manométrico no es homogéneo. Así, mientras se reconocen patrones manométricos bien establecidos para varias enfermedades del esófago, como la Acalasia, el Espasmo esofágico difuso, el esófago en "Cascanueces"³⁷ y se registran signos en la ME que permiten sugerir el diagnóstico de posibles endocrinopatías, enfermedades del colágeno y elementos típicos de algunas neuropatías, alcoholismo, etc., no existe un patrón único de alteraciones de los factores de motilidad para la ERGE, que pueda ser aplicado indistintamente a pacientes en cualquier latitud o circunstancia y explique las condiciones en que puede desarrollarse la enfermedad. Pero en la descripción por ME del EB el patrón es más homogéneo. Los estudios de ME no hacen diferencias entre los diferentes tipos endoscópicos de Barrett, sino que lo describen como un patrón único, con daño severo de la barrera antirreflujo, similar al observado en la esofagitis por reflujo severa; un EEI hipotónico, de poca longitud, ausencia del segmento intrabdominal,

inestabilidad y asociación frecuente con la hernia hiatal. A nivel de cuerpo esofágico, se describen trastornos importantes de la peristalsis, con ondas hipocontráctiles y fallos de respuestas.⁴⁷ Ha permanecido controversial si estas anomalías son causa o secuela de una enfermedad por reflujo severa.

Sin embargo se invocan factores de riesgo que pueden facilitar el desarrollo de la enfermedad y jugar un papel en el deterioro de la barrera antirreflujo. Uno de los factores de riesgo considerados ha sido el Índice de masa corporal (IMC), por mecanismos que incluyen el factor de aumento de la presión intrabdominal y la presencia de hormonas, producidas por la grasa visceral, como la adiponectina y la leptina entre otras, que tienen un papel bioquímico en la hiperproliferación celular y los cambios celulares a nivel de la mucosa esofágica.⁴⁸ Sin embargo, las evidencias sugieren que la obesidad no es una causa directa para el desarrollo de la ERGE, pero es un factor de riesgo para el EB y un factor de alto riesgo para el adenocarcinoma esofágico.⁴⁹ La tendencia actual en los estudios antropométricos se encamina a asociar con la ERGE el rango cintura-cadera y las mediciones de grasa intrabdominal por tomografía.⁵⁰

La ERGE, según el modelo clásico de Castell, se ha considerado una enfermedad de historia lineal: a mayor tiempo de evolución, mayor severidad de las lesiones y el EB estaría al final de años de evolución de la enfermedad, aun cuando los síntomas, “subclínicos”, no hubieran hecho necesaria la búsqueda de asistencia facultativa por el paciente. La hipótesis más actual sugiere que se está en presencia de diferentes formas de presentación de una misma enfermedad, esto determinado por una carga multifactorial, donde el factor individual determina diferentes reacciones inflamatorias

de la mucosa esofágica a la agresión, con probables diferencias genéticas, expresión de sustancias neuroendocrinas-inmunológicas que actúan con diferentes modulaciones y amplifican y perpetúan el proceso inflamatorio, por lo que el tiempo de evolución puede no determinar una diferencia.^{51,52} Esto es tema de investigaciones actuales que incluyen siembra de tejido con exposición a injuria de diferentes grados de pH, estudios en animales y seguimiento de pacientes gastrectomizados.⁵²

En Cuba se publicaron estudios que caracterizan los factores de motilidad para pacientes con ERGE y sujetos sanos, como los de González Griego, Arús y Brizuela, que estudian su relación con el desarrollo de la enfermedad.⁵³⁻⁵⁹ En estos trabajos, entre los años setenta y la década del noventa, se estudiaron las características de la barrera antirreflujo en sujetos sanos y pacientes sintomáticos con ERGE. En estos últimos las características más importantes fueron la fuerte asociación con hernia hiatal, los trastornos motores del esófago (65,5%), la prevalencia de bajas presiones del EEI y poca incidencia del fenómeno de las RTEEI, patrón que difiere de las características más comúnmente aceptadas para la enfermedad en otros países. En cuanto al Esófago de Barrett, no existen reportes previos publicados, que hayan profundizado en la caracterización de sus factores de motilidad en Cuba, a pesar de que la experiencia empírica demuestra que puede haber variaciones en el grado de afectación de la barrera antirreflujo en pacientes con EB.

Con estos antecedentes esta investigación se propuso identificar las características de los factores de motilidad de la ERGE en sus diferentes grados de esofagitis erosiva y el EB, para definir su patrón manométrico en pacientes cubanos, así como

identificar las posibles relaciones entre estos factores de motilidad que expliquen el desarrollo de la enfermedad.

Problema científico

¿Cómo se comportan los factores de motilidad en la ERGE en sus formas de esofagitis erosiva y el EB, en pacientes cubanos?, ¿hay relaciones entre estos factores con el grado de severidad de la enfermedad que expliquen el desarrollo de la ERGE?, ¿el IMC y el tiempo de evolución de la enfermedad modifican estos factores y la severidad de la enfermedad?

Planteamiento de la hipótesis de trabajo

Teniendo en cuenta la revisión bibliográfica realizada sobre una base crítica y las observaciones empíricas, se plantea la siguiente hipótesis de trabajo:

En los pacientes con esofagitis erosiva se observa con mayor frecuencia daño de la barrera antirreflujo, con esfínteres hipotónicos, cortos e inestables, con afectación variable de la peristalsis esofágica, y estos daños progresan según avanza en severidad la enfermedad, siendo el Esófago de Barrett la expresión del daño más severo de estos mecanismos. Así mismo, el IMC es un elemento de importancia en el desarrollo de la enfermedad y si se está ante una enfermedad con una historia natural lineal y consecutiva, los pacientes con mayor daño de los mecanismos antirreflujo deben ser los de mayor tiempo de evolución y severidad de las lesiones endoscópicas. Para validar esta hipótesis, se realizó esta investigación por primera vez en Cuba, con una muestra suficientemente grande, de la cual se exponen los resultados.

A partir del Problema y la Hipótesis formulada, se elaboró el siguiente objetivo general y los específicos de la investigación.

Objetivos

Objetivo general:

1. Evaluar las relaciones entre los factores de motilidad del esófago en la esofagitis erosiva y el esófago de Barrett en sus diferentes grados con vistas a corroborar las hipótesis con respecto al papel que esos factores juegan en la gravedad de la enfermedad.

Con el fin de alcanzar este objetivo general se plantearon los objetivos específicos, que llevan implícitas las siguientes tareas:

Objetivos específicos.

1. Determinar la presión basal del EEI, su longitud, su estabilidad, presencia y tamaño de hernia hiatal y evaluar sus asociaciones con la severidad endoscópica de la esofagitis erosiva.
2. Evaluar la existencia de asociación entre la función peristáltica esofágica y la severidad endoscópica de la esofagitis erosiva.
3. Evaluar si el IMC y el tiempo de evolución de la esofagitis erosiva modifican estas relaciones.
4. Identificar la estructura de relaciones entre estas variables.
5. Evaluar la asociación entre las formas del esófago de Barrett y los factores de motilidad.

Novedad y valor científico de los resultados

Esta tesis continúa una línea de investigación sobre la fisiopatología de la ERGE basada en los estudios de motilidad, iniciada en Cuba en los años setenta. Ahora, con tecnología más avanzada, se identifica el patrón manométrico de la ERGE en pacientes cubanos, en sus formas de esofagitis erosiva y EB, así como se valora el papel del IMC y el tiempo de evolución de la enfermedad en este patrón. En los pacientes con EB se describen dos patrones de motilidad, no reportados, tanto en la literatura científica como nacional. Este doble patrón de motilidad del EB es un elemento más que apoya la teoría que considera a la ERGE no como una enfermedad continua, sino como expresiones fenotípicas diferentes, de las cuales el EB es una de ellas. Los resultados que se exponen en esta investigación actualizan los mecanismos fisiopatológicos que explican el daño de la barrera antirreflujo, asociado a los diferentes grados de la enfermedad. El conocimiento de este patrón ayuda a la toma de decisiones referentes a la elección entre tratamiento médico o quirúrgico, lo que redundará en una mejoría de la calidad de vida de los pacientes y a establecer un pronóstico sobre el desarrollo de la enfermedad, inclusive en etapas tempranas de la misma. Por todo esto, esta tesis demuestra que la ME continúa siendo un medio diagnóstico útil en el estudio de pacientes con ERGE, en sus formas erosiva y EB

Los impactos positivos están dados por:

1. Actualización de conocimientos sobre la fisiopatología de la ERGE en Cuba, en sus formas erosivas y el Esófago de Barrett, con aportes de nuevos elementos.

2. Conocimiento del pronóstico de desarrollo de la enfermedad, lo que contribuye al mejoramiento de la calidad de vida.
3. Elección en etapas precoces entre el tratamiento médico y el quirúrgico para la enfermedad, con el consiguiente ahorro por conceptos económicos.

MARCO TEÓRICO

“La parte baja del esófago es una región donde la patología, la fisiología e inclusive la anatomía, no están totalmente claras.”

Hayward, 1961

“...todavía la frase es apropiada...”

DeMeester, 2010.

Capítulo I. MARCO TEÓRICO

Los objetivos de este capítulo son exponer aspectos generales de la ERGE, elementos sobre la historia natural de la enfermedad, su fisiopatología, elementos clínicos y diagnósticos, haciendo hincapié en los estudios de motilidad y los antecedentes publicados en Cuba, referencia de esta investigación.

1.1 Generalidades de la enfermedad

La ERGE está dada por el reflujo de contenido gástrico al esófago, con desarrollo de síntomas y daño a nivel de la mucosa esofágica. Suele afectar por largos períodos de tiempos, con síntomas frecuentes que afectan la vida del paciente, quien va desde la automedicación hasta el desarrollo de complicaciones, en una enfermedad con una fuerte evidencia de evolución al cáncer. Se carece de datos exactos sobre su incidencia en la población general, ya que sólo los pacientes más sintomáticos buscan ayuda médica.⁶⁰⁻⁶² Se plantea que sólo el método de encuestas a grandes masas de población podría dar una idea exacta de la magnitud del fenómeno. Han existido múltiples acercamientos a la enfermedad, por lo que se considera una

enfermedad “de consenso”. El Consenso de Montreal del 2006, es el último estudio más abarcador y serio, pero muchos de sus planteamientos tienen grado de Evidencia Moderado, lo que significa que aún hay muchas cuestiones que pueden cambiar a la luz de nuevos estudios, o grado de Evidencia Bajo, que demuestra la falta de conocimientos en algunos de los aspectos de la enfermedad.¹

1.2 Historia natural de la enfermedad

Durante décadas se ha considerado a la ERGE como un todo continuo que comienza con síntomas muy leves de RGE y con el tiempo origina lesiones esofágicas de diversa intensidad e incluso puede transformarse en EB (**Anexo I Gráfico 1**). En este enfoque la enfermedad va empeorando con el paso del tiempo, los síntomas son más frecuentes y más intensos, pueden surgir complicaciones y el paciente requiere cada vez tratamientos más complejos y consulta especializada. Esta visión de la enfermedad se expresa en el *Iceberg* de Castell donde se observa cómo en una primera fase los pacientes se automedican, en una fase posterior son atendidos por el médico de atención primaria y en una última fase la asistencia debe ser especializada. Las diversas formas clínicas, la intensidad de los síntomas y las complicaciones, eran clásicamente interpretadas como debidas al momento evolutivo en el que se diagnosticaba al paciente, por lo que el tiempo de evolución se correspondía con el agravamiento de la enfermedad.¹¹ Este concepto ha sido actualizado por otro, en que respetando la posibilidad de que algunos pacientes con ERGE se comporten de tal forma, la ERGE tendría formas de presentación y evolución diversas desde un principio.^{63,64}

Se ha señalado incluso que una respuesta inmunológica específica podría influir en el desarrollo y progresión de la enfermedad.⁶⁵ En este nuevo concepto se conformarían tres diferentes formas de la enfermedad, expresiones fenotípicas al fin, basadas en determinados factores genéticos y ambientales.⁶⁶ Estas tres formas independientes de la enfermedad estarían representadas por la forma no erosiva, una forma erosiva (esofagitis erosiva) y el EB. En este concepto se incluye el *Iceberg* de Quigley⁶⁶, un *Iceberg* despiezado donde los pacientes consultan fundamentalmente por sus síntomas y a cualquier médico (**Anexo I Gráfico 2**).

Si bien pueden existir escasas diferencias clínicas en la ERGE entre las formas erosivas, no erosivas y el Barrett, la base de este nuevo concepto radica en que es raro que la forma no erosiva evolucione a esofagitis erosiva, como tampoco es frecuente que la forma erosiva de esofagitis progrese a EB, aunque algunos estudios reportan alguna progresión objetiva de la enfermedad.⁶⁷ En este concepto cabe una explicación a las complicaciones, las cuales podrían estar presentes de forma mantenida (el comportamiento clínico sería siempre el mismo en cada paciente), con independencia del tiempo de evolución de la enfermedad.

La ERGE se origina como una consecuencia del desequilibrio entre los mecanismos defensivos y agresivos.⁶⁸⁻⁷⁰ De los mecanismos defensivos los más importantes están en relación con la integridad de la barrera antirreflujo, que está diseñada para evitar el RGE patológico. El elemento más importante de esta barrera es el Esfínter Esofágico Inferior (EEI).

1.3 El Esfínter Esofágico Inferior

Una persona puede estar de pie después de haber ingerido una comida copiosa, sin que los alimentos refluyan a la boca o al esófago. En 1958, Ingelfinger estableció que el papel del diafragma era importante en la prevención del RGE.⁷¹ Fyke y Code fueron los primeros en demostrar una zona de alta presión entre el esófago y el estómago y sugirieron que los músculos intrínsecos de la porción distal del esófago eran enteramente responsables de mantener esta presión.⁷² Pero no fue hasta 1985 que se comprobó que el hiato diafragmático tenía un papel en el mecanismo valvular de la unión esofagogástrica y los estudios posteriores demostraron de manera convincente que no hay uno, sino dos esfínteres.⁷³ El mecanismo dual de la unión esofagogástrica está compuesto por el músculo liso intrínseco del esfínter y el músculo estriado del hiato diafragmático. En los humanos, bajo condiciones normales, el EEI mide aproximadamente 4 cm de largo y el diafragma crural, que forma el hiato esofágico, tiene alrededor de 2 cm de largo. Así, una porción del EEI es intrabdominal, el llamado segmento intrabdominal, uno de los factores de motilidad reconocidos y una porción del EEI se localiza en el mismo hiato. El extremo distal del esófago ha sido llamado ampolla epifrénica debido a su forma en los estudios radiológicos contrastados con Bario.⁷⁴ La estructura anatómica de esta área está pobremente caracterizada.

Estudios por técnicas de ultrasonido endoscópico han demostrado que los músculos del EEI son más gruesos que el resto del esófago. Sin embargo, el engrosamiento muscular de esta región no es fijo, hay una relación directamente proporcional entre el grosor de la musculatura y la presión del EEI.⁷⁵ El EEI tiene un rico sistema de

innervación. Pero la localización de sus neuronas, difiere del resto del órgano. Dentro del EEI, el plexo mientérico yace en varios planos musculares, en contraste con el cuerpo del esófago, donde los mayores plexos yacen entre las capas musculares longitudinales y circulares. La musculatura intrínseca del esófago puede también contribuir a la barrera antirreflujo. Las fibras oblicuas del estómago se localizan por detrás de la zona de alta presión. La función de estas fibras no está muy clara, se considera que pueden ser responsable del mecanismo de válvula, considerado importante en la prevención del RGE.⁷⁶

El diafragma, independientemente de su función ventilatoria, tiene también una función en el mecanismo del EEI. El diafragma crural, que forma el hiato esofágico y constituye “el mecanismo extrínseco” del esfínter y tiene forma de canal. En los humanos este canal se forma por los pilares del diafragma. Las fibras en el canal están orientadas en dirección craneal a caudal hacia fuera y oblicuas hacia adentro. El EEI y el diafragma crural se fijan uno al otro, por el ligamento freno esofágico. Este ligamento se extiende desde la superficie inferior del diafragma hasta el esófago, aproximadamente a nivel del borde superior del EEI.⁷⁷

1.3.1 Unión Esófago Gástrica bajo diferentes condiciones fisiológicas

La presión intraluminal de la Unión esófago gástrica (UEG) es una medida de la resistencia de la barrera antirreflujo. Existen evidencias científicas en animales y humanos sobre como el EEI y el diafragma crural, contribuyen a la presión de la UEG. Por ejemplo, las estimulaciones eléctricas en el diafragma crural de gatos, aumentan la presión del UEG.⁷⁸ En pacientes con resección quirúrgica del EEI se ha

comprobado que el diafragma crural es capaz de mantener una zona de alta presión en la unión abdomino-torácica.⁷⁹ La presión generada por la contracción de la musculatura lisa del EEI, se conoce como “presión de reposo del EEI”.

El EEI o la presión de la UEG es medido en relación a la presión intragástrica. El monitoreo constante y prolongado revela que la presión de reposo de la UEG varía en el tiempo. Estas variaciones son debidas lo mismo al propio esfínter, que a las contracciones del diafragma crural. Esta presión varía de minuto a minuto, con fluctuaciones generalmente de pequeña amplitud, en el rango de 5 a 10 mmHg.⁸⁰ El segundo tipo de variación de presión de la UEG está relacionada con la contracción del diafragma crural por la respiración. El diafragma crural también contribuye a mantener la presión de la zona, durante las etapas de actividad fisiológicas de no respiración, tales como elevar piernas, contracción abdominal, la tos, maniobra de Valsalva y condiciones físicas de aumento de la presión intrabdominal.^{80,81}

1.3.2 Relajaciones Transitorias del EEI

Se consideran como Relajaciones Transitorias del Esfínter Esofágico Inferior (RTEEI) la caída brusca de la presión de reposo del esfínter a niveles cercanos a la presión intragástrica, sin ser precedidos por la deglución del paciente.⁸² En 1964, McNally y colaboradores fueron los primeros en describir las relajaciones del EEI no inducidas por la deglución, como un mecanismo de la digestión que permite la expulsión de los gases de la cámara gástrica por vía oral, como un mecanismo de regurgitación.⁸³ No fue hasta 1980 que este fenómeno y su relación con el reflujo gastroesofágico fueron descritos en detalle.⁸⁴

1.3.3 Características de las Relaxaciones Transitorias del EEI

Las RTEEI son de mayor duración que las relajaciones inducidas por la deglución, durando de 10-45 segundos y tienen características bien definidas por ME.⁸⁵

Existen eventos en el esófago, estómago y diafragma crural que suelen acompañar las RTEEI. Se reportan contracciones en la faringe y los músculos mieloides que ocurren al inicio de 20% a 45% de las RTEEI⁸⁶, aunque los complejos faríngeos y mieloides son mucho menores (cerca de 50%), que aquellos asociados con la deglución y pueden ser interpretados como degluciones incompletas o parciales. Las ondas en el esófago distal, no relacionadas con la deglución, ocurren con frecuencia al inicio de las RTEEI, y cuando se registran en más de un sitio, usualmente tienen un inicio sincrónico. Durante este período de inhibición del EEI, también lo hace el cuerpo esofágico, lo que se manifiesta por una prolongada abolición de la peristalsis primaria durante las relajaciones prolongadas.⁸⁷ El *fundus* gástrico también muestra cambios de inhibición durante las RTEEI y se comprueba una pequeña caída de la presión intragástrica, usualmente en el rango de 2-4 mmHg. En adición a los eventos en la musculatura lisa del tracto digestivo superior, hay una inhibición completa y selectiva del diafragma crural, a pesar de que el diafragma costal continúe en actividad durante las RTEEI. Así, las RTEEI, no son una respuesta localizada en el EEI, sino parecen ser una inhibición generalizada de un número de estructuras dentro y fuera del tracto digestivo superior, que favorece el RGE.⁸⁸

1.3.4 Estímulos que provocan las RTEEI

La mayoría de los sujetos normales presenta episodios de reflujo durante las RTEEI, relacionado con estímulos conocidos como son la distensión gástrica luego de una comida. Esto ocurre ya que las RTEEI son el mecanismo normal por el cual el gas es expulsado del estómago durante la digestión. Aproximadamente 15 ml de aire pasan al estómago en cada deglución y sin este mecanismo de “escape”, el estómago se distendería sin control.^{89,90} Estudios en los cuales el estómago ha sido resecado parcialmente, demuestran que la región subcardíaca del estómago, es primeramente responsable de la presencia de las RTEEI.⁹¹ En los humanos, un volumen intragástrico de 750-1000 cc, causa un aumento de las RTEEI en los primeros 10 minutos. Algunos estudios han reportado este efecto después de las comidas.^{92,93} Las comidas son asociadas con un significativo aumento de las RTEEI y es posible que este sea el mecanismo del reflujo posprandial.

Sin embargo, en sujetos normales este fenómeno está casi totalmente suprimido en posición supina. El sueño profundo, la anestesia aunque sea ligera y el frío también actúan sobre las RTEEI, pero disminuye su incidencia, por lo que un sujeto acostado o dormido, en circunstancias normales no debería tener estas relajaciones. Otro estímulo conocido de las RTEEI es la intubación faríngea, ya que esta se asocia con la expresión de las fases de la deglución oral, faríngea y esofágica.⁹¹⁻¹⁰¹ Se considera que la vía eferente de este mecanismo está mediada por el vago, con la expresión de neurotransmisores.¹⁰²

Aunque se piensa que las relajaciones transitorias están relacionadas con un mecanismo que actúa por vía vagal refleja y se conocen agentes que aumentan su

incidencia, no se sabe con exactitud por qué a partir de un momento determinado incrementan su frecuencia y se vuelven patológicas.

1.4 Otros Mecanismos defensivos

Además de la barrera anatómica y funcional, la llamada “barrera antirreflujo”, la mucosa esofágica se defiende de la agresión a través de la actividad motora esofágica, la salivación y la resistencia de su epitelio. Son varios los factores defensivos a nivel del epitelio, como son la barrera preepitelial constituida por una capa de moco y la capa de agua, donde los hidrogeniones son neutralizados por el bicarbonato existente en ella, la barrera epitelial constituida por una estructura celular adecuada (membrana celular y uniones intercelulares), un correcto funcionamiento celular (multiplicación celular y neutralización de hidrogeniones) y la barrera postepitelial (flujo sanguíneo).¹⁰³ La secreción esofágica y el bicarbonato tienen un papel activo al variar su volumen y composición según la presencia de ácido clorhídrico y pepsina en el esófago, aunque queda por aclarar su participación en el desarrollo de la ERGE.

Aunque se ha sugerido que, en general, el aclaramiento esofágico tiene un papel secundario en la génesis del reflujo, cuando se logran cambios en el estilo de vida y con tratamiento farmacológico, la mejoría es clara, tanto desde el punto de vista clínico, como endoscópico, al menos en las formas leves de la enfermedad.

La saliva, por su gran contenido de bicarbonato, constituye un factor importante en el aclaramiento esofágico y se ha demostrado que la presencia de ácido clorhídrico en el esófago incrementa su producción. Sin embargo, existen datos contradictorios

sobre la posible existencia de un reflejo esófago-salival, aunque son más las evidencias a su favor.¹⁰⁴ Se sabe que la presencia de ácido clorhídrico intraesofágico incrementa el volumen producido de saliva, que es más viscosa y posee un pH mayor. Otros estudios, por el contrario, no encuentran cambios en la concentración de bicarbonato o de ácido N-acetilneuramínico.¹⁰⁵

1.5 Los mecanismos agresivos

Los factores agresivos más importantes son los dependientes del material refluido; de ellos, el ácido clorhídrico, que facilita la acción de la pepsina, es el factor agresivo principal. La pepsina ejerce su máxima actividad a un pH inferior a 4, originando una digestión del epitelio esofágico. La producción de ácido clorhídrico no está incrementada en la mayoría de los casos con ERGE. Estudios sobre este tema demuestran que la secreción basal y máxima de ácido son normales en estos pacientes. El contenido alcalino, la bilis y la secreción pancreática, se involucran igualmente en el desarrollo de la enfermedad. Este es un aspecto no claro y controversial, con un posible papel en la génesis del Esófago de Barrett.¹⁰⁶ Los ácidos biliares por su acción detergente corrosiva podrían lesionar la mucosa y facilitar la acción de la pepsina y la tripsina.

Se mantiene en estudio la posibilidad de la expresión de factores genéticos en la ERGE. Existen evidencias clínicas que muestran determinada asociación familiar de síntomas de reflujo e incluso se ha sostenido una fuerte agregación familiar. Diferentes registros en Suecia y Gran Bretaña sugieren, en estudios realizados en gemelos dicigóticos frente a monocigóticos, que la suma de factores genéticos

puede llegar a ser del 31 al 45 % en los pacientes con ERGE. En pacientes pediátricos con ERGE grave, se constató una asociación con el cromosoma 13q14.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ Este resultado sin embargo no ha sido constatado por otros autores que concluyen la existencia de heterogeneidad genética, relacionada posiblemente con la heterogeneidad fenotípica en la ERGE pediátrica familiar.¹¹⁰ La prevalencia de ERGE parece ser igual en hombres y mujeres, aunque algunos estudios señalan el mayor riesgo de padecer esofagitis en los varones. No está aclarado si la edad es un factor de riesgo para desarrollar ERGE, ya que los estudios son contradictorios en este sentido, aunque la mayoría no relacionan edad y aparición de reflujo.¹¹¹

Algunos de los factores de riesgo involucrados en el desarrollo de la ERGE son mecánicos como el aumento de la presión abdominal y la adopción de una postura en decúbito. El aumento de la presión intrabdominal precipita el reflujo al aumentar el gradiente gastroesofágico de presión. La ropa ceñida, agacharse y el embarazo son circunstancias asociadas con un aumento de la presión intrabdominal y frecuentemente ligadas al desarrollo de pirosis. La obesidad también se considera un factor de riesgo.^{112,113} Además de los factores mecánicos existen otros que actúan interfiriendo o modificando la presión fisiológica esofagogástrica. Es frecuente que estos pacientes asocien determinados alimentos a la aparición del reflujo. El consumo de grasas, alcohol, café, tabaco y chocolate se señalan con frecuencia y se ha comprobado que disminuyen la presión del EEI, aunque las evidencias de estos y otros elementos de la dieta y estilo de vida no son absolutas.¹¹⁴

No puede afirmarse por ahora que la presencia de *Helicobacter pylori* sea un factor de riesgo para padecer ERGE. Un estudio sistemático de la bibliografía pone de

manifiesto que existe una asociación negativa entre ERGE y el *Helicobacter pylori*, aunque este tema amerita un mayor análisis, que no es objetivo de este trabajo.¹¹⁵

1.5.1 Factores gástricos

Se ha sugerido que tanto la distensión gástrica como un retraso en el vaciamiento del estómago pueden contribuir a favorecer el reflujo. En estos pacientes se manifiesta un significativo retraso en el vaciamiento para sólidos. La producción de ácido y pepsina, salvo excepciones por otras causas ajenas a la ERGE, es normal y su papel en el esófago viene determinado por la incompetencia del EEI.¹⁰⁶

1.5.2 Bases neurofisiológicas de la respuesta inflamatoria

Los factores de motilidad que actúan a nivel del esófago tienen una base biomolecular en fenómenos que ocurren a nivel de la pared del esófago, expuesta a la injuria del ácido o del álcali. En presencia de estos estímulos, se expresan una serie de neurotransmisores que se relacionan con la contracción o inhibición muscular. Para que se produzca una activación de tipo excitatoria, comienza con el reconocimiento del estímulo por las neuronas aferentes, se produce una liberación de serotonina, de Péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP), que conduce a la liberación de acetilcolina y taquininas, de las cuales, la más conocida es la sustancia P, pero también se liberan neuroquinas A y B, que activan los receptores NK2 e inducen la contracción del EEI. Este mecanismo se abole en presencia de pH extremos en la luz del esófago. El estímulo agresivo es recepcionado por las neuronas aferentes que liberan serotonina y transmiten la información a través de las interneuronas. Estas liberan el CGRP que excitan la vía

inhibitoria e inducen la liberación de Óxido Nítrico, este, a través del mecanismo de la Guanilciclasa, hiperpolariza la membrana e induce la relajación del EEI. Las purinas actúan sobre receptores P2 y el PACAP y el VIP actúan sobre receptores no bien conocidos y refuerzan la pérdida de presión del EEI.¹¹⁶⁻¹¹⁹

En el experimento de Cheng se tomó el esófago de un gato, se cerraron ambos extremos y se expuso a un medio ácido, se indujo la contracción por estimulación eléctrica y esta estaba abolida. Se estimuló con Acetilcolina y no hubo cambios, por el contrario se activaron neurotransmisores de inhibición.¹²⁰

También hay una inhibición de la actividad contráctil por la acción de las citoquinas, aunque la expresión de las mismas a nivel del esófago no está totalmente clara. La mayor parte de los estudios se centran en la acción de las interleukinas (IL-1 β , IL-6 e IL-8). Las expresiones de las mismas se corresponden directamente con la mayor severidad de la ERGE y esto se ha correlacionado en diferentes estudios con el diagnóstico endoscópico e histológico.¹²¹

Otra de las sustancias que se expresan es el Factor Activador de Plaquetas (FAP), que es un potente proinflamatorio e induce la liberación de otros mediadores de la inflamación, como los llamados ROS ó Especie de Oxígeno activado, de los cuales el más conocido es el Peróxido de Hidrógeno que causa el llamado “stress oxidativo” e induce la liberación de más interleukinas y su efecto disminuye la motilidad de todo el cuerpo esofágico.^{122,123}

Estos mecanismos se unen al efecto que produce el ácido clorhídrico en los llamados receptores vaniloides. Su activación, la cual varios estudios han logrado correlacionar con el síntoma pirosis, activa la liberación de CGRP, la sustancia P, la

producción de FAP y de IL-8 y otras citoquinas. Estas atraen leucocitos de la sangre periférica, se activan las células inmunes y se libera Peróxido de hidrógeno. En la capa muscular el FAP inhibe (no por completo) la liberación de Acetilcolina e inhibe la contracción muscular y el tono del EEI.¹²⁴

Cuando estos procesos se cronifican en el tiempo a nivel del epitelio los keratinocitos esofágicos son probablemente las células que primero responde a la agresión. Se induce una importante liberación de mediadores de la inflamación donde las citoquinas inducen, amplifican y perpetúan la inflamación y llevan a la fibrogénesis.^{125,126} Las células mesenquimales como los fibroblastos y las células musculares producen citoquinas, interactúan con células T y eosinófilos y modulan la respuesta inmune celular, las células endoteliales esofágicas también secretan IL y debido a la expresión de una molécula de adhesión se favorece ese proceso así como la adhesión vascular. En las células inmunes se encuentra un infiltrado clásicamente proinflamatorio. Pueden encontrarse neutrófilos, eosinófilos, mastocitos y macrófagos y también la expresión de citoquinas, Peróxido de hidrógeno, FAP y el Factor de Necrosis Tumoral. Su acción conjunta, por mecanismos que no se conocen por completo, comprometen la función motora y la estabilidad del EEI. La excesiva acumulación de las células mesenquimales favorece la fibrosis con sus complicaciones como la estenosis, el acortamiento del esófago y la carcinogénesis. Esta última se favorece por dos vías: 1.- los mediadores de la inflamación liberados, donde parece que el Peróxido de hidrógeno es el más agresivo y 2.- el fallos en los mecanismos de reparación celular, específicamente en los de regeneración, con posible daño del DNA, del RNA y una base genética donde con mayor frecuencia en

los últimos años, las investigaciones identifican nuevos genes o sus alelos.¹²⁷⁻¹²⁹ Estos cambios resultan en funciones alteradas, activación de oncogenes e inhibición de las proteínas supresoras tumorales, lo que añadido al propio incremento en el proceso de regeneración puede llevar a la carcinogénesis.

1.6 Aspectos clínicos de la enfermedad

La ERGE se clasifica teniendo en cuenta el cuadro clínico. La clasificación más aceptada es la que ofreció el Consenso de Montreal, en el 2006.¹ Divide la enfermedad en Síndromes Esofágicos y Extraesofágicos y el primer grupo se subdivide en Síndromes Sintomáticos y Síndromes con daño de la mucosa, donde están las formas erosivas y el Esófago de Barrett (**Anexo II Gráfico 1**).

1.6.1 Cuadro Clínico

La ERGE es una enfermedad muy sintomática y resulta raro su diagnóstico sin la presencia de síntomas, que pueden ser por otra parte tremendamente variados. El interrogatorio detallado ayuda a considerar si se trata de un reflujo banal, si existen complicaciones o síntomas de alarma, así como si se objetivan manifestaciones atípicas. Es, por lo tanto, este interrogatorio el que permite decidir un tratamiento higiénico-dietético y farmacológico en primera instancia, sin necesidad de ninguna otra prueba.^{130,131} Como síntomas típicos, el Consenso de Montreal definió la presencia de pirosis y/o regurgitación. La pirosis en la ERGE aparece aproximadamente a los 30-60 minutos de la ingesta, cede con rapidez a los antiácidos y es facilitada por alimentos que el paciente puede definir muy bien, se acentúa en decúbito, así como al agacharse. Un grupo de pacientes (8-10%) sólo

presenta pirosis durante el día, lo cual tiene su correlación con el estudio por pHmetría de 24 horas, que demuestra que los episodios de reflujo sólo se originan cuando el paciente está en bipedestación (reflujo en bipedestación), otros estando acostados (reflujo en decúbito) y otros en ambas situaciones (reflujo mixto). La regurgitación aparece espontáneamente o tras cambios posturales y/o durante la noche y el contenido gástrico puede llegar a pasar hasta la faringe.

La presencia de disfagia sugiere una alteración de la motilidad pero debe descartarse una estenosis. El carácter orgánico de esta, se manifiesta en su progreso desde los alimentos sólidos a los líquidos. La odinofagia aparece en presencia de esofagitis y se acompaña no rara vez, de dolor torácico. También se pueden recoger síntomas como sialorrea, náuseas, eructos, hipo, vómito, epigastralgia y pesadez posprandial.

La prevalencia de los síntomas atípicos es extremadamente alta y a veces existe asociación entre ellos y los síntomas típicos.^{1,132,133} De las manifestaciones atípicas, las de carácter extraesofágico pueden ser numerosas y predominar en el cuadro clínico y a veces los pacientes acuden a consulta por estos síntomas y no por los típicos, lo que hace en ocasiones el diagnóstico más complejo. Dentro de las manifestaciones extraesofágicas deben tenerse en cuenta la laringitis, tos crónica irritativa, ronquera matinal, faringitis, globo faríngeo, sinusitis crónica, erosiones dentales, empeoramiento de asma, disnea nocturna, neumonías recidivantes, apnea del sueño y “síndrome de boca ardiente”. Sin embargo, todas estas asociaciones no se han comprobado aún de forma definitiva, a la luz de los métodos diagnósticos actuales.

1.6.2 Esófago de Barrett

Las complicaciones de la ERGE son fundamentalmente la úlcera, la estenosis y el EB.¹³³ En este estudio sólo se consideró el EB, por considerar que las otras formas, no tenían un beneficio claro en los estudios de ME. El EB consiste en la aparición de epitelio columnar o cilíndrico, sustituyendo al epitelio escamoso normal del esófago, con el desarrollo de metaplasia intestinal. Se reconocen como factores de riesgo para desarrollar EB, el sexo masculino, color blanco de la piel, edad avanzada, síntomas de reflujo y obesidad.¹³⁴ Aunque el EB aparece en pacientes con ERGE, tanto ácido como alcalino, su mecanismo íntimo de producción no es bien conocido. En la actualidad, se tiende a considerar que el EB de segmento largo y el de segmento corto, tienen su origen en el RGE pero se considera poco claro el mecanismo fisiopatológico del EB de segmento ultra-corto.¹³⁵ En su patogenia se han involucrado factores congénitos (persistencia de tejido columnar fetal o de islotes heterotópicos de mucosa gástrica) y adquiridos (reflujo ácido, alcalino, *Helicobacter pylori*, quimioterapia, alcohol, tabaco y anomalías de los factores del crecimiento epitelial). El EB se asocia con un incremento del riesgo de malignización: se considera que oscila entre 0,5 y 1%/año la evolución al adenocarcinoma. La incidencia del Barrett oscila entre 6 y 12% de los pacientes con RGE a los que se les practica endoscopia y biopsia. Se ha debatido si esto representa un aumento real de incidencia o si es secundario a una mayor conciencia de los peligros de la ERGE entre los profesionales, un mayor uso de la endoscopia para evaluar pacientes con síntomas de reflujo o el resultado del avance tecnológico endoscópico.¹³⁶ Así, existen evidencias que su diagnóstico es cada vez más frecuente, pero su verdadera

prevalencia en la población es desconocida y probablemente mucho más alta que lo esperado, sobre la base de casos clínicos diagnosticados por endoscopia digestiva alta. Las observaciones sugieren que la mayoría de las personas con EB no se diagnostican, ya sea porque se ignoran los síntomas de reflujo o se consideran de menor importancia, como sugieren estudios en pacientes asintomáticos, que se han realizado endoscopias en el curso de chequeos médicos o protocolos.^{137,138}

1.7 Estudios diagnósticos

El diagnóstico de la ERGE se apoya, por una parte, en los datos clínicos y por otra, en las pruebas diagnósticas. El acercamiento a un paciente con ERGE, que por primera vez consulta por la enfermedad, en ausencia de síntomas o signos de alarma y que nunca ha llevado tratamiento farmacológico para la ERGE, no suele necesitar estudios diagnósticos complementarios. Pero historia de años de evolución de la enfermedad, tratamientos anteriores, exitosos o no, y síntomas que pueden corresponder a complicaciones de la enfermedad, ameritan la realización de estudios complementarios.

De los estudios aceptados internacionalmente para el estudio de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico, sólo se referirá esta investigación a los que tienen relación con su objeto y dinámica de estudio.

1.7.1 Endoscopia

Es, sin duda, una de las técnicas de mayor consideración en el diagnóstico de la ERGE. Su utilización no debe ser masiva, ya que no está indicada en la mayoría de los casos. Aunque uno de los problemas prácticos más importante es poder

diferenciar los pacientes con ERGE con lesiones esofágicas, de aquellos que no las tienen, no debe solucionarse sistemáticamente con una endoscopia. Las indicaciones de una endoscopia estarán basadas en la existencia de determinados síntomas de alarma (pérdida de peso, hemorragia, disfagia, etc.), presunción de la existencia de esofagitis (antecedentes de ella u odinofagia), control y seguimiento del tratamiento en algunos casos y la existencia o sospecha de EB. La endoscopia permite valorar el grado de lesión de la mucosa. La clasificación endoscópica más aceptada en estos momentos para la esofagitis erosiva es la clasificación de Los Ángeles (**Anexo III Tabla 1**).¹³⁹ Se ha propuesto una clasificación endoscópica para los pacientes con esofagitis no erosiva, pero esta forma de la enfermedad no se consideró para esta investigación.¹⁴⁰ La endoscopia permite además la toma de biopsias, las cuales serán siempre múltiples y se realizarán cuando existan dudas diagnósticas o se sospeche alguna complicación.

Las indicaciones de la American Gastroenterology Association (AGA) consideran que la endoscopia se recomienda “con buen grado de evidencia”, para:

- 1.- Endoscopia con biopsia, en pacientes con ERGE, con disfagia. Las biopsias deben ser tomadas en cualquier área en que se sospecha metaplasia, displasia o mucosa esofágica de aspecto normal (por lo menos 5 muestras para biopsia).
- 2.- Endoscopia para evaluar pacientes con clínica de ERGE que no responden al tratamiento empírico con Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP). Las biopsias deben tomarse en cualquier área de sospecha de metaplasia, displasia o malignidad.

No se ha demostrado que la realización de endoscopias a pacientes con ERGE, para prevenir el cáncer de esófago, logre un impacto en la incidencia de esta enfermedad.¹⁴¹

El EB se clasifica por endoscopia en segmento corto (<3 cm) y segmento largo (≥ 3 cm), basados en la longitud endoscópicamente determinada de la columna o columnas en el esófago distal^{142,143}, aunque se reconoce la lengüeta de Barrett ultracorto como lesiones de apenas milímetros, situadas en íntimo contacto con la unión esófago-gástrica (UEG) y que se observan mejor con la magnificación y el uso de cromoendoscopia, tanto electrónica como química.¹⁴⁴ La Clasificación de Praga para el EB se propuso en el 2004, pero su aplicación práctica aún está en vía de generalización.¹⁴⁵ Clínicamente, los pacientes con segmento largo de EB, suelen tener síntomas de reflujo más severos, que aquellos con segmento corto.

1.7.2 Manometría esofágica

La Manometría Esofágica es la prueba diagnóstica que mide las presiones intraluminales en el esófago y la coordinación de la actividad en la musculatura del mismo.¹⁴⁶ A través de ella se diagnostican elementos conocidos en la fisiopatología de la ERGE como son la presencia de Hernia Hiatal, la hipotonía del EEI y la presencia de RTEEI, entre otros, que se conocen como “factores de motilidad”.

La prueba se basa en la introducción de un catéter, con orificios laterales abiertos que corresponden a canales de registros, con una perfusión continua de agua destilada a bajo flujo hasta un transductor localizado en el extremo proximal del catéter, de donde parte la señal eléctrica hacia el aparato inscriptor. Los orificios de

registro están separados entre sí a una distancia conocida y tienen una orientación radial.¹⁴⁷

El fundamento de la técnica se basa en un sistema de infusión hidroneumocapilar, ideado por Andorfer, que permite un flujo de agua constante y modificable según las características del catéter.¹⁴⁸ Los catéteres se conectan por el extremo proximal a los transductores, que se encargan de transformar las variaciones de la presión en señales eléctricas. Estas señales se transmiten al polígrafo, que es un equipo destinado al procesamiento y a la transformación de las señales eléctricas en registros numéricos. Esta información pasa a una computadora, donde un programa la interpreta y la convierte en gráficos, basados en cifras. La información visual es interpretada por el analista en tiempo real y permite intervenir con maniobras, ser almacenada y luego procesada, hasta ofrecer los datos previstos en tablas y gráficos en el informe final, que necesita la interpretación clínica de personal entrenado. El sistema es muy estable y versátil. Para el paciente la prueba es fácil de tolerar, sin reacciones secundarias, sólo no se realiza en aquellos que no soportan el decúbito por graves trastornos respiratorios o cardiovasculares, falta de cooperación y grave deterioro del nivel de conciencia.

1.7.3 Comportamiento manométrico del esófago

En el estudio de la actividad motora del esófago se consideran tres tramos claramente diferenciados: la faringe y el Esfínter Esofágico Superior, el cuerpo del esófago y el Esfínter Esofágico Inferior. Cada uno de estos segmentos tiene unas características manométricas específicas que han de ser valoradas tanto en

condiciones basales, o sea de reposo, como tras la deglución de un volumen conocido de agua. Estas características o factores de motilidad, su nombre técnico, que se registran en cada ME, aparecen descritos en la Tabla 1, en la Introducción.

Se explican las principales características del EEI y el cuerpo esofágico en la ME, por ser las que tienen relación con la presente investigación.

Esfínter Esofágico Inferior:

Se registra como una zona de alta presión, en forma de meseta, con respecto a la línea base cero, conceptuando como tal la presión intragástrica, previamente registrada. La presión basal del esfínter se registra en sus cuatro cuadrantes y los resultados se promedian para conseguir una medida exacta de la presión de reposo del EEI. A la altura del EEI se debe registrar un punto a partir del cual las variaciones presivas con la respiración tienen un sentido inverso respecto a las registradas en la cavidad gástrica. El punto en el que se presenta este cambio se denomina « punto de inversión respiratoria » (PRI o PPI) y se admite que corresponde al paso por el diafragma. En un sujeto normal, el PRI divide el EEI en dos segmentos: infra-diafragmático (esfínter abdominal) y supra-diafragmático. La distancia medida entre el desplazamiento del PRI, con respecto al borde inferior del EEI, corresponde al tamaño de la hernia hiatal. Además, en el EEI se registra la presencia de las RTEEI, la longitud del EEI medida en centímetros y la respuesta a la deglución, para analizar el porcentaje de relajación, que debe ser igual o mayor a 90% de la presión basal previa y la presión residual del EEI.¹⁴⁶

Cuerpo esofágico:

En el cuerpo esofágico, en situación de reposo, se registran presiones negativas y con variaciones respiratorias en sentido inverso a las registradas en el abdomen, que oscilan entre -5 a -15 mmHg durante la inspiración y 0-3 mmHg durante la espiración. Con la deglución se desencadena en el cuerpo esofágico una secuencia presiva (ondas peristálticas primarias) que se desplazan en sentido cráneo caudal con velocidad y presión crecientes. La amplitud de la onda peristáltica se mide en mmHg y su duración, en segundos. La velocidad de propagación de las ondas peristálticas se mide en cm/seg y valora los intervalos de tiempo entre los picos de las ondas esofágicas. Durante el estudio se registran también ondas secundarias y terciarias, cada una con sus características propias y perfectamente distinguibles. También se pueden registrar alteraciones en su morfología como las propias de la esofagitis, las ondas dícrotas, simultáneas, fallos de respuestas, peristalsis inefectiva, ondas retrógradas y ondas hipertónicas. Están reconocidas internacionalmente las características que deben tener las ondas para cada segmento del esófago, en cuanto a su amplitud, duración, morfología y coordinación.¹⁴⁶

La ME no está básicamente indicada en todos los pacientes con ERGE. Su mejor indicación, además de la exclusión de otros trastornos motores, primarios o secundarios, está en el estudio previo a la cirugía, aunque esto no está aceptado por algunos autores.¹⁴⁹ Sin embargo, en la práctica muchos cirujanos prefieren disponer de una manometría antes de decidir la funduplicatura.¹⁵⁰ Está indicada también en la localización del EEI para la realización de pHmetría esofágica. Se considera una **Prueba de evidencia III.**¹⁵¹ La AGA considera que la manometría esofágica es

recomendable “con buena evidencia”, para evaluar pacientes con sospecha de ERGE que no responden al tratamiento empírico con IBP y tienen una endoscopia normal. También recomienda su utilidad para la localización del EEI, previa a la pHmetría, para evaluar la función peristáltica antes de la cirugía y el estudio de los trastornos motores. La información sugiere que la manometría de alta resolución, asociada a la pHmetría y la impedancia, tiene mayor sensibilidad que la manometría convencional.^{152,153}

1.8 Antecedentes en Cuba

Los estudios de González Griego, en la década de los años 70, fueron las primeras investigaciones cubanas que abordaban el análisis de la función esofágica, tanto en el sujeto sano, como en el enfermo.⁵³ Constituyeron un importante punto de partida para los posteriores estudios de motilidad. Ya desde entonces, González Griego informaba 33 % de diagnóstico de HH en sujetos sanos. En los 20 años siguientes, aparecen importantes estudios de la función esofágica, con resultados como los de Arús⁵⁴ y Brizuela⁵⁵, que encuentran en pacientes con ERGE, EEI hipotónicos y más cortos que en un grupo control, así como la fuerte asociación de HH y trastornos motores en pacientes con esofagitis severas. Durante esos años se aportaron gran cantidad de elementos sobre esta enfermedad.⁵⁶⁻⁵⁹ A partir del año 2000, hubo un cambio radical a nivel internacional en la técnica de realización y registro de la ME. Se modificaron los polígrafos, surgieron nuevos programas de computación que permiten registros más detallados, catéteres mucho más sensibles y cambiaron las unidades de medición que no posibilitan correspondencia con las anteriores.

Inclusive durante esta última década los programas de computación cambian y se vuelven año por año más precisos. Se introdujeron nuevas técnicas de motilidad para el estudio de la ERGE, como la Impedancia y la Manometría de Alta Resolución, las cuales no existen en Cuba en el momento de esta investigación. Cada una de ellas tiene sus indicaciones precisas y no invalidan la utilidad de la ME convencional. En el Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso, se cuenta con el equipo convencional de ME y el programa de computación más actualizado a nivel internacional para esta técnica. Desde Febrero del año 2002, en que se abrió el Laboratorio de Motilidad, se han realizado hasta el mes de Septiembre del 2012, un total de 3 480 manometrías esofágicas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Capítulo II. MATERIAL Y MÉTODOS

El objetivo de este capítulo es exponer el método llevado a cabo en esta investigación, haciendo énfasis en el procedimiento empleado. Se realizó una investigación observacional, descriptiva y de corte transversal.

2.1 Universo de estudio

El universo estuvo constituido por todos los pacientes con la impresión diagnóstica de Enfermedad por reflujo gastroesofágico, con los criterios de selección expuestos a continuación:

2.2 Criterios de inclusión

- Pacientes con los síntomas típicos de la enfermedad, **pirosis y/o regurgitación**, según Consenso de Montreal y **endoscopias con esofagitis erosiva**, según la clasificación de Los Ángeles. Las endoscopias fueron realizadas en el Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso (CNCMA).
- Pacientes con los síntomas típicos de la enfermedad, **pirosis y/o regurgitación**, según consenso de Montreal, **endoscopia con descripción de esofagitis erosiva y/o sospecha de EB**, con **confirmación histológica del EB**.
- Edades entre 16-80 años.
- Teniendo en cuenta que el Laboratorio de motilidad del CNCMA atiende también pacientes extranjeros, sólo se incluyeron pacientes de nacionalidad cubana, para lograr homogeneidad en la muestra.

- Consentimiento oral del paciente para la realización de ME, como parte del estudio de su enfermedad.

2.3 Criterios de exclusión

- Pacientes que presentaban alguna contraindicación conocida para la realización de ME. Se entienden como tales trastornos cardiorrespiratorios que impidan el decúbito para la realización de la prueba, falta de cooperación o paciente inconsciente.
- Pacientes con complicaciones de la ERGE como estenosis péptica, anillos o úlceras esofágicas por considerar cuestionable la utilidad o viabilidad de la ME en los mismos.
- Pacientes con proceso neofornativo del tracto digestivo superior.
- Los pacientes con EB con displasia de alto grado, por considerar que su pronóstico y terapéutica no tienen beneficios con la ME.

Criterios de salida una vez comenzado el protocolo

Al ser un estudio transversal, cada paciente tuvo un solo momento en la investigación, por lo que no existieron criterios de salida.

2.4 Muestra

No se conoce la prevalencia de la enfermedad en Cuba y el conocimiento sobre la misma en América Latina sugiere que la misma está muy por debajo del 50 % que se considera cuando se desconoce este parámetro en la población objeto de estudio.⁶⁰ Por lo tanto para seleccionar el diseño muestral en la presente

investigación se trabajó con una población infinita la cual se definió por los criterios de selección antes expuestos y para el cálculo del tamaño de la muestra se partió de delimitar la inclusión de sujetos según estos criterios, en un tiempo y espacio determinados. La muestra quedó constituida por un total de 248 pacientes que fueron reclutados en el Laboratorio de motilidad del CNCMA en el período comprendido desde Enero a Diciembre del 2011, que cumplieron con los criterios de selección anteriores.

2.5 Dinámica de trabajo

El estudio se realizó desde Enero a Diciembre del 2011, en los pacientes seleccionados. De cada paciente se registraron los datos generales, edad, sexo, antecedentes patológicos personales de interés para la investigación, tiempo de evolución de la enfermedad y se calculó IMC, previo a realizar la ME.

Del informe endoscópico se recogió:

- Grado endoscópico de la esofagitis erosiva, según clasificación de Los Ángeles. Para evitar sesgos diagnósticos en la clasificación de la esofagitis, todas las endoscopias fueron realizadas por un equipo de cinco especialistas, cuatro de ellos con más de 15 años de experiencia, tres de ellos especialistas de 2do Grado y todos con entrenamiento en centros internacionales de alta experiencia.
- En el caso de los pacientes con diagnóstico de EB y para evitar sesgos diagnósticos, sólo se consideró tal diagnóstico si tenía confirmación

histológica, proveniente de un solo Servicio de anatomía patológica, con experiencia reconocida en este diagnóstico. Se registró la descripción endoscópica del Barrett, se clasificó en segmento corto y segmento largo, pero esta clasificación se subdividió en 4 grupos, para mejor estudio de los factores de motilidad de la enfermedad:

Segmento corto:

- a) lesión en islote.
- b) lengüeta corta (menor de 3 cm). Se incluyeron en este subgrupo los casos descritos como ultracortos, para obviar el factor subjetivo en la medición de los diferentes endoscopistas.

Segmento largo:

- a) lengüeta larga (mayor de 3 cm)
- b) lesión circunferencial.

Una vez registrados estos datos se realizó ME, con el programa Polygram.Net, versión 4.1.1322, que constituye el más avanzado para ME convencional en el momento en que se realizó esta investigación.

Los valores utilizados como puntos de corte, que establecen el patrón manométrico del esófago, están estandarizados internacionalmente, aceptados e introducidos en Cuba, desde el año 2000, por el Laboratorio de motilidad del Instituto Nacional de Gastroenterología y adoptados en el año 2002 por el Laboratorio del CNCMA, lugar donde se realiza esta investigación. La prueba se realizó con catéter esofágico Zynetic, Alpine, de 4 canales de registro, a 5 cm y en posición supina.

2.6 Variables del estudio

Las variables de la investigación fueron:

- Edad y sexo del paciente.
- Antecedentes patológicos personales (de interés para la investigación): endocrinopatías, colecistectomía previa o pendiente de dicha cirugía, enfermedades del colágeno, neuropatía central o periférica, alcoholismo).
- Tiempo de evolución de la enfermedad, dado por el criterio personal y retrospectivo del paciente desde el inicio de los síntomas hasta la entrada en este protocolo.
- Índice de masa corporal, calculado por la talla en metros y peso en kilogramos del paciente a través de la fórmula (Peso en Kg/Talla m²), categorizado según valores de la Organización Mundial de la Salud (OMS):¹⁵⁴

Bajo peso: <18,5

Normal: 18,5-24,9

Sobrepeso: 25-29,9

Obeso: ≥ 30

En el caso de los pacientes con edad igual o mayor de 60 años, se siguieron las recomendaciones establecidas por la OMS para estas edades.¹⁵⁵

- Grado de esofagitis erosiva, según clasificación de Los Ángeles.
- Clasificación endoscópica del EB en segmento corto (lesión igual o menor de 3 cm) y segmento largo (lesión mayor de 3 cm), subdividida en 4 grupos, según se describió en Dinámica de trabajo.

A nivel del Esfínter Esofágico Inferior:

- Presión media basal del EEI medida en mmHg.
Presión normal: 14,3-34,5 mmHg
Hipotónico: < 14,3 mmHg
Hipertónico: > 34,5 mmHg.
- Estabilidad del EEI, dado por la presencia o no de RTEEI. Estas son las caídas bruscas de la presión media basal del EEI no relacionadas con la deglución o respiración profunda
- Longitud del EEI medido en cm.
Normal: $\geq 1,5$ cm
Corto: < 1,5 cm.
- Presencia y tamaño de hernia hiatal. Se determina por la distancia medida en cm, desde el Punto de inversión respiratoria hasta el borde distal del EEI.

Cuerpo esofágico:

- Presencia de trastorno motor y categoría. Dado por la amplitud, morfología, prolongación y coordinación de la onda peristáltica, registrada en todo el cuerpo esofágico. Se clasifican en:
Normal: $\geq 90\%$ de ondas normales
Trastorno motor ligero: 60-89% de ondas normales
Trastorno motor moderado: 40-59% de ondas normales
Trastorno motor severo: < 40% de ondas normales.

- Amplitud de la onda en el tercio distal del esófago. Dado por la amplitud de la onda registrada en el 1/3 distal del esófago. Más de un 30% de ondas menores de 30 mmHg se considera trastorno severo
- Porcentaje de fallos de respuestas en el tercio distal del esófago. Más de un 30% de fallos de respuesta a ese nivel, se considera anormal.

2.7 Recolección de la información

Los datos registrados se recogieron en el cuestionario del formato del programa de Polygram.NET, que incluye los datos generales de identificación del paciente, el número asignado en la investigación (números consecutivos) y el IMC. Por protocolo estandarizado de trabajo se incluyen tiempo de evolución de la enfermedad, síntomas, informe de la endoscopia (descripción del esófago), biopsia si la tiene, antecedentes patológicos personales y familiares. De estos datos, las variables en estudio fueron recogidas en una base de datos creada al efecto, en un programa de Excel en WindowsXp, del que se extrajo la información para las evaluaciones periódicas y final. Los datos fueron registrados por la investigadora principal, quien era la encargada de conservarlos y velar porque se llenara adecuadamente cada acápite. Se confeccionaron carpetas que contenían estos datos, copia del informe de la ME de cada paciente que formó parte de la investigación, en formato PDF y la bibliografía revisada, así mismo una copia de seguridad para evitar el extravío o daño de la información.

2.8 Tratamiento de los datos registrados

Con la información obtenida de los registros de cada paciente, se creó una base de datos confeccionada en Excel para el programa estadístico SPSS versión 11.5 para Windows. El procesamiento estadístico de los datos se realizó en este programa empleándose medidas de resumen para las variables cualitativas (porcentajes) y para las cuantitativas (media, desviación estándar). Se calcularon los intervalos de confianza para la media y las proporciones con una confiabilidad del 95% a través del programa para análisis epidemiológico de datos tabulados (EPIDAT 3.0)

Se utilizaron las distribuciones de frecuencias absolutas y relativas para la representación tabular y gráfica de las variables del estudio.

Para el análisis de los factores de motilidad del EEI, según grados de esofagitis se utilizó la media y la desviación ($\bar{X} \pm DS$) para las variables presión, tamaño de la hernia y longitud del EEI así como la prueba estadística ANOVA de un factor (Análisis de varianzas para la comparación de más de dos medias). Se empleó número absoluto y porcentajes para las variables presencia de inestabilidad del EEI y hernia hiatal y la prueba estadística Chi Cuadrado de homogeneidad. (Comparación de proporciones)

Para el análisis de la amplitud de la onda en el tercio distal y los fallos de respuestas en los pacientes con esofagitis erosiva y EB se utilizó la media y la desviación ($\bar{X} \pm DS$) así como para la amplitud del canal distal, mientras que se empleó el porcentaje con su intervalo de confianza al 95%, para los fallos de deglución.

Se realizó un análisis multivariado de regresión ordinal con el objetivo de evaluar la asociación independiente entre los factores de motilidad y la gravedad de la esofagitis y además controlar el efecto confusor de las variables IMC y tiempo de evolución de la enfermedad de los que se conoce tienen asociación con la ERGE y su gravedad. Se utilizaron estas variables como independientes y los grados de esofagitis erosiva como variable de respuesta (dependiente).

Con los resultados obtenidos a través de la regresión ordinal, se pretendió identificar la estructura de las relaciones entre estas variables, con el propósito de encontrar un modelo matemático (de mejor ajuste) que tuviera una finalidad predictiva, capaz de pronosticar la evolución del paciente (grados de esofagitis), teniendo en cuenta los resultados de la manometría (variables independientes o explicativas).

No se empleó el análisis de covarianzas, ni la regresión lineal múltiple, ya que en este tipo de pruebas, aunque también permite la realización de ecuaciones estructurales y modelos matemáticos predictivos, la naturaleza de la variable dependiente es cuantitativa, lo cual no acontece en el estudio.

No se manejó el uso de la regresión logística ni la multinomial, debido a que estas pruebas requieren que la variable de respuesta sea de naturaleza cualitativa nominal, dicotómica en el primer caso y politómica en el segundo, siendo los grados de esofagitis erosiva la variable dependiente que clasifica como cualitativa ordinal.

Para el análisis de los factores de motilidad del EEI en los pacientes con EB se utilizó la media y la desviación ($\bar{X} \pm DS$) para las variables presión, tamaño de la hernia y longitud del EEI y la prueba estadística ANOVA de un factor para el patrón

medio total y para comparar entre grupos la prueba t de Student. (Comparación de dos medias). Se utilizó número absoluto y porcentajes para las variables presencia de inestabilidad del EEI y hernia hiatal y la prueba estadística Chi Cuadrado de homogeneidad.

Para realizar comparaciones entre los diferentes grupos de esofagitis en los pacientes con ERGE y entre los tipos de Barrett, en este subgrupo estudiado, se emplearon pruebas estadísticas de comparaciones de medias (Prueba Anova de un factor cuando las variables eran cuantitativas) y de proporciones (Chi cuadrado en el caso de las cualitativas). Todas las pruebas se realizaron fijando un nivel de significación $\alpha=0.05$.

2.9 Consideraciones éticas del estudio

El estudio se encuentra justificado desde el punto de vista ético, ya que se realizó conforme a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki.¹⁵⁶

1. Los pacientes incluidos tenían un beneficio terapéutico por el mejor seguimiento de su enfermedad.
2. El cuidado y las decisiones adoptadas eran responsabilidad del equipo médico, debidamente calificado, que participaba activamente en la investigación.
3. En este protocolo de estudio, se realizaron sólo estudios aceptados internacionalmente, y consensados por la práctica médica, como los correspondientes a la enfermedad en cuestión. No se realizó ningún

procedimiento que pudiera traer nueva complicación o riesgo al paciente, además de los ya conocidos y aceptados. Si el paciente no deseaba realizarse la ME, se continuó el algoritmo de estudio y tratamiento aceptados para esta enfermedad.

4. Se respetó la integridad de los pacientes dentro de la investigación, asegurando la confidencialidad de toda la información personal recogida.

2.9.1 Información al paciente:

Todos los procedimientos que se realizaron, son los indicados a nivel internacional, para el estudio de la ERGE, lo que se le informó al paciente así como los objetivos, procedimiento del examen y explicación de los resultados.

RESULTADOS

Capítulo III. RESULTADOS

El objetivo de este capítulo es exponer los resultados del análisis a las variables en estudio. Este análisis fue abordado en dos grupos: pacientes con esofagitis erosiva y pacientes con EB.

Entraron en el estudio 248 pacientes, quienes cumplieron los criterios de selección. De ellos, 210 presentaban esofagitis erosiva y 75, EB. Un grupo de 27 pacientes que presentaba ambas lesiones endoscópicas, se analizó en ambos grupos (**Anexo IV Gráfico 1**). Del total de pacientes, 136 (53%) eran mujeres y 121(47%), hombres (**Anexo IV Gráfico 2**).

Como esta investigación abarca dos grupos de pacientes, serán expuestos los resultados de cada uno por separado, manteniendo la secuencia en cuanto a la numeración de las tablas y gráficos correspondientes.

3.1 Resultados del análisis de la esofagitis erosiva

3.1.1 Datos generales

De los 210 pacientes con esofagitis erosiva, 93 (44.3 %) eran hombres y 117 (55.7%) eran mujeres.

Del grupo de pacientes con esofagitis erosiva grado A, se encontraron 74 pacientes, 58 del grado B, 31 del grado C y 47 del grado D. El paciente de menor edad tenía 18 años y el mayor, 80. Al comparar los promedios de edad entre los diferentes grupos de esofagitis erosiva no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. La edad promedio y desviación estándar de los pacientes con esofagitis erosiva fue de **48.6 ± 13.1** años (IC95%:46,7 – 50,4) (**Anexo IV Tabla 1**).

Sobre los antecedentes patológicos personales no hubo asociaciones claras ni importantes con enfermedades que pueden tener una repercusión esofágica. En incidencias menores del 5%, se encontró (en orden de importancia) neuropatía, etilismo, osteoartritis, enfermedades del colágeno, endocrinopatías como *Diabetes mellitus* e hipotiroidismo y colecistopatías, en 45 pacientes que constituyeron el 21,4% del total.

Por criterios de inclusión todos los pacientes estudiados presentaban pirosis y/o regurgitación. Los otros síntomas referidos más frecuentes fueron la epigastralgia, en 88 pacientes (41,9%), dispepsia en 58 (28%), dolor torácico en 36 (17,1%), disfagia en 33 (15,7%) y 7 (3,2%) pacientes con síntomas atípicos. No se realizó estudio en escala, para relacionar la severidad de los síntomas con la severidad de la lesión endoscópica, por no ser objetivo de esta investigación, pero según la causa referida en el informe de endoscopia que motivó la prueba, al 88,9 % de los pacientes les fue indicada por pirosis y/o regurgitación.

3.1.2 Resultados del IMC

Cuando se calculó el IMC para cada paciente, agrupados por edades, los menores índices los presentaban los pacientes menores de 30 años, desde **21.4± 2.0** hasta **25.0± 3.0**, en el límite del normopeso. Se registró una curva a partir de esta edad y hasta los 50 años, con IMC en sobrepeso, un máximo de **26.3± 4.1**, pero estos valores se encuentran más cerca del límite inferior normal del sobrepeso que de sus valores máximos. A partir de los 50 años descendió algo el IMC, con ligero aumento de nuevo en los pacientes de mayor edad; estas diferencias del IMC encontradas

entre los grupos de edad fueron estadísticamente significativas ($p= 0.008$) (**Anexo IV Tabla 2**).

3.1.3 Factores de motilidad del EEI

Predominó la hipotonía del EEI para todos los grados de esofagitis con una media en la presión basal de reposo de 12.2 ± 5.1 mmHg, más importante en los pacientes con grados de esofagitis C y D, pero sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. La inestabilidad del EEI, entendiendo como tal la presencia de las RTEEI patológicas, estuvo presente en 80,5 % de los pacientes con esofagitis erosiva, pero tuvo mayor importancia en los grados de esofagitis A y B, que constituyeron el 50,5% de los pacientes. Respecto a la presencia de la hernia hiatal el 86,7% de los pacientes con esofagitis erosiva la presentaban, pero entre el grado A y el B estaban el 53,4% de los pacientes que la presentaban. En cuanto al tamaño de la hernia hiatal no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grados, con una media de 2.2 ± 1.5 cm de tamaño, aunque las hernias más pequeñas estaban entre los pacientes con grado A y B. En relación a la longitud del EEI, la media fue de 1.69 ± 0.70 cm para todos los grupos, pero el tamaño fue menor en los pacientes con esofagitis de grado B y estas diferencias resultaron ser estadísticamente significativas ($p= 0.013$) (**Anexo IV Tabla 3**). Se realizó la prueba de análisis de varianzas (ANOVA) de un factor para la comparación de medias, encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre la longitud del EEI y los grupos de esofagitis, $p < 0.05$. La mayor amplitud se encontró en el grado A de la enfermedad.

3.1.4 Peristalsis esofágica

De los pacientes del estudio, 174 (83%) presentaban algún grado de trastorno motor (**Anexo IV Gráfico 3**). Al realizar el análisis cuantitativo de los trastornos motores con relación a los diferentes grados de esofagitis, se encontró que el 62,1% de los pacientes con cualquier tipo de trastorno motor, estaban entre los grados A y B. Al tipificar el trastorno motor, de los 174 pacientes, 89 (51,1%) presentaban un trastorno motor de tipo severo. Pero el 31 % del total de pacientes se encontraba entre los grados de esofagitis A y B, con un trastorno motor severo, siendo el grupo más afectado (**Anexo IV Tabla 4**).

Cuando se analiza la amplitud de la onda peristáltica en el 1/3 distal y el porcentaje de fallos a ese nivel, se puede identificar con mayor detalle el trastorno motor cualitativo presente. La media para todos los grados fue de 52.2 ± 27.1 mmHg (sin diferencias importantes entre los mismos), pero se registró **28,7 %** (IC- 95%:26,8 - 30,6) de fallos de respuesta, ligeramente mayor para los pacientes del grado D de esofagitis (**Anexo IV Tabla 5**).

3.1.5 Asociación del Tiempo de evolución y los grados de esofagitis

Sobre el tiempo de evolución de la enfermedad, referido por los pacientes, el promedio y la desviación estándar fue de **6.0 ± 5.7** años, sin diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grados de esofagitis, aunque el grupo de pacientes con esofagitis grado B fue el de menor tiempo de evolución (IC95%:5,2 – 6,7) (**Anexo IV Tabla 6**).

3.1.6 Asociación del IMC y los grados de esofagitis

Al relacionar el IMC con los diferentes grados de esofagitis se halló una mayor diferencia con el grupo de pacientes que presentaba esofagitis grado A, con un IMC medio de 24.8 ± 3.8 , cercano al límite superior del normopeso. Se realizó la prueba de Análisis de Varianzas (ANOVA) de un factor, encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre el IMC y los grados de esofagitis y demostró ser menor el IMC en el grupo A, $p < 0.05$. En cambio los pacientes con grado de esofagitis B, C y D, no tenían diferencias apreciables entre ellos y la media de IMC en estos grupos estaba en el sobrepeso, más cercano a sus límites inferiores. Las diferencias encontradas en el IMC entre los tipos de esofagitis fueron estadísticamente significativas ($p = 0.012$). El IMC promedio fue de **$25,7 \pm 3,7$** (IC95%:25,2 – 26,2) (**Anexo IV Tabla 7**).

3.1.7 Relación entre las variables

Se realizó un análisis multivariado para buscar relaciones entre los factores de motilidad obtenidos a través de la Manometría esofágica, y algunas variables clínicas como el tiempo de evolución y el IMC, con los grados de esofagitis erosiva. En una primera corrida del modelo con la introducción solamente de aquellas variables cuya asociación con los grados de esofagitis resultó significativa en el análisis univariado (longitud del EEI, porcentaje de fallos de deglución e IMC) se encontró que solamente la primera de ellas mostró un valor de p con significación estadística. Al analizar el ajuste del modelo a través de la prueba bondad de ajuste Chi cuadrado de Pearson, la misma no resultó significativa ($p = 0.419$), así como los pseudo R

cuadrados de Cox y Snell, Nagelkerke y McFadden por debajo de 0.50 con valores de (0.042, 0.045 y 0.016 respectivamente). En el caso de la longitud del esfínter se aprecia que el parámetro exhibe un signo negativo y se traduce en una influencia positiva en la variable de respuesta dada por la disminución en las categorías de la misma (menores grados de esofagitis) cuando se incrementan las unidades de la misma (cm), y se mantienen constantes las otras dos variables analizadas. Anexo VII

En una segunda corrida del modelo se introdujeron todas las variables previstas (factores de motilidad, IMC y tiempo de evolución) con excepción de la edad y el sexo de las que se conoce no tienen asociación con la esofagitis erosiva y su gravedad empleándose las mismas solamente con fines descriptivos y apreciar que su distribución se comportó de manera homogénea en los diferentes grados de severidad de la ERGE. No se apreció un ajuste del modelo dado por una prueba de bondad de ajuste Chi cuadrado de Pearson que no fue significativa ($p=0.334$), así como los pseudo R cuadrados de Cox y Snell, Nagelkerke y McFadden por debajo de 0.50 con valores de (0.061, 0.066 y 0.024 respectivamente).

En cuanto a las estimaciones de los parámetros se puede señalar que la estabilidad, presión y longitud del EEI así como la amplitud de la onda peristáltica en el canal distal resultaron negativos en relación con la severidad de la enfermedad, lo que se traduce en una influencia en la variable de respuesta dada por la disminución en las categorías de la misma o sea menores grados de esofagitis cuando existe un aumento de estas variables independientes, en el caso de la estabilidad se tomó como referencia la presencia de un esfínter estable, a mayor estabilidad menor

severidad de la enfermedad. Lo contrario ocurre con el porcentaje de fallos, tiempo de evolución, IMC y tamaño de la hernia que al resultar positivos y aumentar los mismos se produce un efecto en la variable dependiente de empeoramiento o aumento de los grados de esofagitis. No obstante este efecto de variables explicativas en la severidad de la esofagitis no resultó significativo. Solo la longitud de esfínter mostró un valor de p cercano a la significación (0,075), seguido en orden de frecuencia por las variables IMC y estabilidad del esfínter con iguales valores de significación (0.133). Todos ellos por encima del valor de α prefijado para la prueba, no existiendo evidencias suficientes para rechazar la hipótesis nula de no existencia de relación entre las variables explicativas relacionadas con los factores de motilidad y la variable de respuesta, manteniendo constante el efecto de las variables confusoras IMC y tiempo de evolución de la ERGE. (**Anexo IV Tabla 8**). Las salidas del programa SPSS que permitieron conformar esta tabla se ofrecen en el **Anexo VI**.

3.2 Resultados del análisis del EB

Se estudiaron 75 pacientes con diagnóstico de EB, confirmado por histología, de los cuales 61 correspondieron al grupo de segmento corto y 14, al grupo de segmento largo. Al subdividir en los grupos propuestos, 66,6% de los pacientes presentaban la variedad de lengüeta corta, en segundo lugar, la presentación en islotes, y los otros 14 se dividían igualmente entre los pacientes con lengüetas mayores de 3 cm y los que tenían Barrett que ascendía de forma circunferencial (**Anexo V Tabla 9**).

3.2.1 Datos generales

El paciente de menor edad fue de 20 años y el mayor de 79. El mayor número de pacientes se encontró entre las edades de 41 y 60 años (**Anexo V Tabla 10**). La media de edad fue de **47,7 ± 13,6** años (IC 95%:44,5 – 50,8). Cuando se calculó la media para las diferentes presentaciones endoscópicas estudiadas, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la edad y los diferentes tipos de Barrett ($p= 0,351$), aunque el grupo con un promedio de edad menor, fue el de mayor daño de la mucosa (**Anexo V Tabla 11**).

Se estudiaron 29 mujeres (38,7%) y 46 hombres (61,3%) (**Anexo V Tabla 12**). Sólo en el grupo de pacientes que presentaba daño en forma de Islotes, predominaron las mujeres. En todas las otras formas, predominaron los hombres con una diferencia más marcada en el grupo de pacientes que tenían lengüeta corta.

Al interrogatorio, 29% de estos pacientes habían sido colecistectomizados por litiasis vesicular o estaban pendientes de esta cirugía. Otro 29% padecía de enfermedades del colágeno. Menos del 5% presentaban otros antecedentes como hipotiroidismo y un portador del virus C de la hepatitis.

Del grupo de 75 pacientes, todos refirieron pirosis o regurgitaciones (pero en escalas muy variables), 8 (11,76%) pacientes se quejaban de disfagia, también 8 (11,76%) presentaban epigastralgia y 2 (8,82%), dolor torácico. Sin embargo, en 22 (29,41%), los síntomas de pirosis y regurgitación, no fueron la causa del estudio endoscópico, y en 15 (20,5 %) estos síntomas sólo fueron informados al interrogatorio directo, ya que el paciente los consideraba de tan poca importancia que no los había referido. En el grupo de pacientes en quienes los síntomas de pirosis o regurgitación fueron

la causa del estudio endoscópico, estaban todos los pacientes con diagnóstico endoscópico de EB de segmento largo.

3.2.2 Factores de motilidad del EEI

Al analizar los registros de ME en estos pacientes (**Anexo V Tabla 13**), se observó que la presión media de reposo del EEI fue de 13.6 ± 5.6 mmHg, ligeramente por debajo del límite inferior normal aceptado por los laboratorios de motilidad en Cuba. Sin embargo, en el grupo de pacientes con Barrett de segmento largo, predominaban las presiones más bajas (9.6 ± 2.9 mmHg). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las presiones basales que resultaron mayores en el segmento corto ($p=0.015$). El 64% de los pacientes presentaban inestabilidad del EEI, entendiéndose como tal la presencia de RTEEI, en número patológico. El grupo de pacientes con Lengüetas cortas presentó mayor incidencia de este fenómeno. También fue este grupo el que tuvo mayor porcentaje de hernia hiatal asociadas: en 81,3 % de todos los pacientes, con un tamaño medio de 1.9 ± 1.3 cm. Aunque no existieron diferencias marcadas entre todos los grupos, los pacientes con segmento largo con daño circunferencial, presentaron las hernias hiatales más grandes. La longitud del EEI se comportó de manera homogénea entre los distintos grupos, con una media de 1.89 ± 0.72 cm.

3.2.3 Peristalsis esofágica

Respecto a la presencia de trastornos motores, 81% de los pacientes, presentaban un trastorno motor (**Anexo V Gráfico 4**). Un 65,6% de estos pacientes fueron diagnosticados como un trastorno motor esofágico de tipo severo (**Anexo V Tabla**

14). Pero de todos los subgrupos de EB, los pacientes con segmento corto en forma de lengüeta fueron los más afectados.

Al analizar la amplitud de las ondas peristálticas en el 1/3 distal y el porcentaje de fallos de respuestas a ese nivel, se registró una presión media de **53.2 ± 24.6** mmHg, pero un **32,9%** (IC 95%:29,6 - 36,4) de fallos de respuestas (**Anexo V Tabla 15**). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre estas dos variables y el tipo de Barrett.

3.2.4 Asociación del Tiempo de evolución y EB

Sobre el tiempo de evolución de la enfermedad, considerando el tiempo transcurrido aproximado, referido por el paciente, desde que aparecieron los síntomas hasta el momento del estudio, transcurrió una media de **6.5 ± 5.9** años (IC 95%:5,1 – 7,8). El menor tiempo de evolución fue de un año, y el mayor tiempo, hasta 20 años. Mayor que este tiempo se consideró demasiado subjetivo como para tenerlo en cuenta. Al relacionar las presentaciones endoscópicas con el tiempo de evolución de la enfermedad, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, aunque el tiempo de evolución fue ligeramente menor, en el grupo que presentaba daño circunferencial del esófago (**Anexo V Tabla 16**).

3.2.5 Asociación del IMC y EB

Al relacionar el Índice de Masa Corporal, con la presentación endoscópica, se registró una media de **25.3 ± 3.3**, (IC 95%:24,5 – 26,1), apenas en el límite inferior del sobrepeso, sin diferencias significativas, desde el punto de vista estadístico al comparar los grupos entre sí. Sin embargo, el grupo de pacientes con segmento

corto, en forma de islotes, presentó una ligera diferencia con respecto a los otros, con pacientes en sobrepeso (26.2 ± 4.0) (**Anexo V Tabla 17**).

DISCUSIÓN

Capítulo IV. DISCUSIÓN

En este capítulo se discuten los resultados, comparando con los elementos conocidos en la literatura, internacional y nacional, sobre los factores de motilidad de la ERGE y se intentaron encontrar asociaciones que expliquen el desarrollo de la enfermedad.

4.1 Factores de motilidad de la Esofagitis erosiva

En el grupo estudiado existió un ligero predominio de mujeres sobre hombres, sin marcada diferencia entre los grupos. Se considera que la enfermedad es más frecuente en mujeres a nivel mundial, pero en estudios realizados en pacientes cubanos y países de esta área geográfica tampoco se encuentra mucha diferencia entre ambos grupos.^{1,5,30,157-159}

La forma más común de esofagitis fue el grado A de la enfermedad. En la mayoría de los estudios de ERGE se distribuyen los grupos de esofagitis no erosiva y erosiva en proporciones bastantes similares, como el estudio de Foroutan, con distribuciones semejantes para ambos grupos (esofagitis erosiva (45,2% / esofagitis no erosiva, 45,7%, $p=0.97$).¹⁶⁰ Pero en la forma erosiva la mayoría de los reportes informan que son más frecuentes las formas ligeras de la enfermedad.¹⁶¹ Aunque se encontraron pacientes de todas las edades, según los rangos incluidos en el diseño de la presente investigación, el mayor grupo estuvo entre los 40 y los 60 años. Esto coincide con resultados anteriores de la misma autora y también con los reportes internacionales sobre la enfermedad.^{15,30} Un reciente estudio brasileño evalúa un grupo de pacientes con ERGE y encuentra una media de edad de 46 años, con un

ligero aumento en el número de mujeres con respecto a los hombres (58% vs 42%).¹⁶²

Sobre las patologías asociadas cerca de la cuarta parte de los pacientes presentaba alguna afectación conocida, pero la distribución era amplia y no permitía establecer asociaciones.¹⁶³ En el año 2004, se celebró un consenso canadiense, precursor del Consenso de Montreal del 2006, que utilizó igualmente el Método de Delphi para analizar los datos existentes sobre la progresión y desarrollo de la enfermedad. Entre sus conclusiones afirmaba que era necesario investigar más las asociaciones de la ERGE con otras enfermedades, así como los factores de riesgo y sus complicaciones.¹⁶⁴

Con respecto al cuadro clínico además de los síntomas típicos se registraron en mucho menor grado otros síntomas relacionados con la enfermedad, inclusive asociación con dispepsia, lo que demuestra la dificultad de establecer clínicamente la diferencia entre el reflujo funcional y el orgánico.¹⁶⁵ Al comparar un grupo de pacientes con esofagitis no erosiva, con otro con esofagitis erosiva, grados A y B de la enfermedad, no es frecuente encontrar diferencias relacionadas con la edad, sexo o síntomas.¹⁶⁵

En relación con el IMC el total de los pacientes estuvo en el límite inferior del sobrepeso. Los menores de 30 años, se mantuvieron en normopeso o apenas en el límite inferior del sobrepeso, pero se registra una curva de crecimiento, con un mayor ascenso en los 50 años de edad, para un ligero decrecimiento después y esto se corresponde al propio patrón de IMC para la población cubana. El sobrepeso parece ser una tendencia actual en la población cubana mayor de 40 años. El

estudio de la obesidad en Cuba reporta cifras de 7,95 % para hombres y 15,4 % para mujeres, mientras que el sobrepeso se presenta en 29,7% de los hombres y 31,5% de las mujeres, describiendo una curva que aumenta con la edad, más evidente cerca de los 50 años, con un máximo entre 50-65 años, para descender posteriormente.¹⁶⁶ De esta manera, la mayor parte de los pacientes estudiados coincidió también con el grupo más sensible al sobrepeso en la población cubana. Resultados similares son reportados por algunos autores, mientras otros informan mayor grado de evidencia del papel del IMC en el desarrollo de la enfermedad.¹⁶⁷

Sobre las variables en estudio a nivel del EEI, se comprobó una media de presión del EEI por debajo de los valores normales y así se comportó para todos los grados de la enfermedad, aunque según aumentó su severidad, el esfínter se volvió algo más hipotónico, pero sin cambios significativos. De parecida manera evolucionó la longitud del EEI que, aunque su media se mantuvo en el límite inferior aceptable para la competencia del EEI, disminuyó su longitud según progresó la severidad de la enfermedad. La inestabilidad del EEI, dada por la presencia patológica de las RTEEI y la presencia de hernia hiatal, estuvieron presentes en la mayoría de los pacientes, pero fueron más importantes en los grupos con menor daño endoscópico, lo que se correspondería al hecho de que estos elementos pueden estar entre aquellos que predisponen al inicio de la enfermedad. Luego, según aumenta la severidad del daño diagnosticado por endoscopia, la inestabilidad disminuye al volverse más hipotónicos los esfínteres; éstos sufren un proceso de inflamación (correspondiendo a la esofagitis) que lleva por el camino “edema-fibrosis-acortamiento”^{125,126} y la inestabilidad aparenta dejar de ser un mecanismo importante

para el empeoramiento de la enfermedad. De igual modo se comportó el aumento de tamaño de la hernia; su presencia fue más importante para los grupos más ligeros de la enfermedad, pero luego aumentó su tamaño para los grupos más severos, aunque sin diferencias de significación estadística, pero apreciable en una curva de progresión.

Un estudio escandinavo que siguió por más de 20 años a un grupo de pacientes con ERGE, informa un empeoramiento de las lesiones endoscópicas y desarrollo de Barrett.¹⁶⁸ Pero aunque en la fase inicial de este estudio la esofagitis erosiva estaba presente en 40% de los pacientes y al final, en 72,5%, no se registraron cambios significativos en los registros de manometría sobre el estudio del EEI y tampoco hubo cambios de importancia en el resultado de la pHmetría. Una vez establecido el reflujo patológico, este permanece sin marcado empeoramiento de las barreras fisiológicas que lo determinan y así se comportó en esta presente investigación.

Sin embargo, otra investigación que seguía a un grupo de pacientes con ERGE, dividido en esofagitis no erosiva, esofagitis erosiva moderada, esofagitis erosiva severa y EB, informa que los pacientes con esofagitis severa o EB tienen una mayor prevalencia de HH, bajas presiones de reposo del EEI y más exposición del esófago al ácido. Concluyen que en correspondencia con grados más severos de la enfermedad hay una mayor pérdida de los mecanismos de la barrera antirreflujo, dada por la mayor afectación de los factores de motilidad del EEI y la presencia de hernia hiatal.¹⁶⁹

Un estudio de Taiwán que evalúa pacientes con ERGE, a través de Impedancia Intraluminal y ME convencional, reporta que los mayores cambios no estaban en el

EEl, sino que la amplitud de la contracción distal es significativamente más baja en pacientes con ERGE que en sujetos controles (58.3 +/- 7.3 mmHg versus 82.4 +/- 4.1 mmHg, $p = 0.005$). Esto determina que el tránsito del bolo es mucho más lento en pacientes con ERGE que en los sujetos sanos (58.3 +/- 7.3 mmHg versus 82.4 +/- 4.1 mmHg, $p = 0.005$).¹⁷⁰ Un grupo de investigadores japoneses no encuentra diferencias significativas entre la presión del EEl, la amplitud de la onda y la peristalsis primaria, pero encuentra diferencias en relación con la peristalsis secundaria, lo que favorece un mayor tiempo de contacto del material refluido con la mucosa esofágica.¹⁷¹ Sus conclusiones afirman que las relajaciones transitorias son el mayor mecanismo de reflujo, tanto para sujetos sanos como para pacientes con ERGE, pero no encuentran diferencia en el rango de estas o en el rango del ácido refluido entre sujetos sanos y pacientes con ERGE.

En cuanto al papel de la HH, un grupo de estudio que realizó ME a pacientes con esofagitis erosiva informa un tamaño de la HH de 4,14 cm como promedio y encuentra una relación inversamente proporcional entre el tamaño de la hernia y la presión del EEl.¹⁷²

En realidad son varios los estudios que no encuentran diferencias importantes entre las presiones de reposo del EEl en la esofagitis erosiva, con respecto a la forma no erosiva, sino una disminución progresiva de esta presión más evidente en las formas severas de la enfermedad.¹⁷³ En otro grupo de estudio se registra una media de 10.7 mmHg de presión del EEl, sin encontrar diferencias entre los grados de esofagitis.¹⁸

Un grupo europeo que compara factores de motilidad en los grados ligeros de la enfermedad, registra en la ME patrones similares, excepto la longitud del EEI con un acortamiento del mismo (1,6 cm vs 1,1 cm; $p < 0.05$).¹⁷⁴

En otro estudio con manometría de alta resolución en pacientes con esofagitis erosiva, 91% tenían HH y 54,7%, motilidad anormal, por lo que los autores consideran a la HH como el mayor mecanismo de RGE.¹⁷⁵ Se han realizado comparaciones entre la manometría esofágica convencional y manometría de Alta Resolución, específicamente en la presión de reposo, longitud abdominal y longitud total del EEI y no se han encontrado diferencias en el registro de ambas técnicas, aunque la medición de la longitud del EEI se considera sobrestimada por la manometría de Alta Resolución (por las propias características de la técnica), con un error de significación estadística (1,8 vs 0,9 cm, $p = 0.027$), por lo que en general no se considera que la introducción de este nuevo medio diagnóstico modifique el conocimiento sobre los factores de motilidad a nivel del EEI, cuyo estudio ya está bien establecido por la ME convencional.¹⁷⁶ Sin embargo, la Manometría de Alta Resolución ha aumentado significativamente los conocimientos sobre la peristalsis del cuerpo esofágico y vinculado al desarrollo de esta técnica, se propuso una nueva clasificación de motilidad, conocida como la Clasificación de Chicago.¹⁷⁷

A nivel de cuerpo esofágico predominaron los trastornos motores y el trastorno motor severo fue el más frecuente. Pero esta característica volvió a ser más evidente en los grados ligeros de la enfermedad, por lo que en la presente investigación se consideró que esta importante afectación de la peristalsis puede constituir uno de los elementos que interviene en el inicio de la enfermedad. Al analizar el trastorno motor

se observó que la afectación de la amplitud de onda media en el canal distal no fue severa, con amplitudes medias por encima de los 30 mmHg necesarios para considerar un trastorno motor severo, pero se registró una importante presencia de fallos de respuesta.

Un estudio de 755 pacientes con síntomas de RGE, divididos en esofagitis no erosiva, erosiva, Barrett y reflujo funcional, reporta que los estudios manométricos registran una disminución de la presión de reposo del EEI, según aumenta la severidad de la enfermedad, mayor prevalencia de hernia hiatal y mayor afectación de peristalsis inefectiva. Este estudio concluye que la anomalía de la función peristáltica es el elemento de máxima importancia en el desarrollo del daño a la mucosa.¹⁷⁸ También el estudio de Fornaris concluye que en la ME de pacientes con esofagitis erosiva los mayores daños están en la motilidad esofágica inefectiva, la HH y el EEI hipotónico. La dismotilidad esofágica, para estos autores, resulta ser un factor independiente en asociación con mayores grados de esofagitis erosiva.¹⁶² Un estudio que comprueba la motilidad esofágica asociada a la edad para determinar si existe realmente tal degeneración y si esta es influenciada por la ERGE, concluye que la edad deteriora la peristalsis esofágica, pero no la amplitud de la onda en el tercio distal del esófago. Por ejemplo, en pacientes con esofagitis erosiva decrece la amplitud de la onda con la edad, pero los grupos controles muestran similares amplitudes de ondas para todos los grupos de edad. En ese estudio la peristalsis del cuerpo esofágico es evaluada por porcentaje, acorde con los valores de Kahrilas.^{41,46} La motilidad para estos autores es considerada normal si menos del 60% de las degluciones son seguidos por contracciones peristálticas, con una media de amplitud

mayor de 40mmHg en el 1/3 distal. No encuentran diferencias significativas en la presión de reposo del EEI entre las formas erosivas y no erosivas, aunque las formas erosivas presentan las presiones más bajas y no encuentra diferencias en la longitud del EEI.¹⁷⁹ Un estudio chino reporta resultados parecidos. En el mismo, la peristalsis inefectiva y la baja presión del EEI (10 mmHg) son más comunes en pacientes con esofagitis erosiva y existe una correspondencia entre el número de episodios de reflujo y el incremento de la severidad de la esofagitis, la disminución de la amplitud en la onda esofágica distal y la disminución de la presión del EEI. Pero no se encuentra asociación entre la peristalsis inefectiva, dado por el grado de trastorno motor que afecta todo el cuerpo esofágico y el grado de esofagitis.¹⁸⁰ Sin embargo, uno de los trabajos de Savarino reporta que la severidad de la ERGE se incrementa según disminuye la presión del EEI ($P < 0.05$) y la amplitud de la onda esofágica distal ($P < 0.01$) y se relaciona directamente con la prevalencia de la HH pero también con la peristalsis inefectiva ($P < 0.01$).¹⁷⁸ Los resultados de los trabajos de Bresadola y una excelente revisión latinoamericana apoyan el empeoramiento de la presión basal del EEI, asociado a una menor amplitud en las ondas distales esofágicas.^{181,182}

Otro estudio japonés también reporta que en sus pacientes eran frecuentes la HH, la baja presión e inestabilidad del EEI en la ME y el retraso en el aclaramiento esofágico, lo que correlacionaban con trastornos motores de grado moderado o severo.¹⁸³

Sobre los trastornos motores, como factores independientes, Pandolfino afirma que existen desordenes motores esofágicos que predisponen al paciente a desarrollar

formas más severas de la enfermedad pero considera que esta es un área de la investigación que se beneficia con la introducción de la manometría de Alta Resolución.¹⁸⁴ La manometría de Alta Resolución, se valida con respecto a los estudios convencionales para la ERGE en un 86,3% de agudeza diagnóstica pero esta es una tecnología de reciente introducción, por lo que según se adquiera mayor experiencia, puede aumentar su especificidad diagnóstica.¹⁸⁵

Sobre la relación entre el tiempo de evolución de la enfermedad y los diferentes grados de esofagitis no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ellos. Esto es un elemento que puede apoyar la hipótesis sobre las diferentes expresiones fenotípicas de la enfermedad, independientemente del tiempo de exposición a la injuria del RGE.^{51,52} Esto sería también un elemento, que ayudaría a entender por qué la evidente disociación entre severidad de la lesión endoscópica y la repercusión sintomatológica del paciente (excepto en los casos de complicaciones). Esta disociación, que ha carecido de una explicación definitiva ha sido considerada como consecuencia de la diferencia en la sensibilidad visceral (papel de los mecanorreceptores) y otros factores que involucran aspectos psicológicos del paciente, pero los resultados de las pruebas de sensibilidad visceral son limitados y en general se carece de una explicación concluyente, satisfactoria y con un grado de evidencia aceptable.^{60,167}

Al relacionar el IMC con el grado de esofagitis, tampoco se encontraron diferencias entre los grupos. Como se dijo anteriormente, al relacionar el IMC con los grupos etarios, el patrón de curva del IMC se asemeja más al propio patrón de curva de IMC en la población cubana en general, formando parte de una tendencia para dicha

población y sin que se halle relación entre el grado de severidad de la enfermedad y el IMC. Curvas de IMC parecidas se observan por igual en otras enfermedades en Cuba, con curvas que aumentan a partir de los 40 años de vida y aunque hoy se le presta especial importancia a este fenómeno, en el caso de esta investigación no fue posible establecer con certeza que este fenómeno esté en relación directa con el progreso de la enfermedad. Se ha considerado el aumento del IMC como un elemento que puede detonar la aparición de la enfermedad y así le pareció a esta autora, ya que sólo en el grupo con grado A de esofagitis, existió una ligera diferencia, por lo que pudiera ser este uno de los elementos que inciden en la aparición de la enfermedad, pero ya una vez establecida, no pareció ser un elemento significativo para el agravamiento de las lesiones endoscópicas.

Sin embargo, el IMC se ha considerado por algunos autores como un factor de riesgo independiente. Un estudio que relaciona el IMC con las diferentes formas de presentación de la enfermedad reporta un mayor valor del mismo para los pacientes con esofagitis erosiva, pero no se asocia con la hipersensibilidad esofágica o el reflujo funcional.¹⁶⁸ Otro estudio que correlaciona diferentes factores de motilidad en la ERGE, encuentra que el IMC para sus pacientes fue de 27 +/- 3.9, con un sobrepeso más evidente.¹⁸⁶ Aunque este es un tema todavía en estudio y se debe continuar considerando el papel mecánico del aumento de peso sobre el reflujo, la comprensión más actual del papel del IMC parece relacionarlo más con el papel de las adiponectinas de la grasa abdominal y perivisceral sobre la respuesta inflamatoria del esófago.^{66,167}

Al analizar en la presente investigación la relación de las variables estabilidad, presión y longitud del EEI así como la amplitud de la onda peristáltica en el canal distal, resultaron negativos en su asociación con la severidad de la enfermedad y expresan menores grados de esofagitis cuando existe un aumento de las mismas. El efecto contrario ocurrió con el porcentaje de fallos, tiempo de evolución, IMC y el tamaño de la hernia que al aumentar los mismos se produjo un empeoramiento o aumento en los grados de esofagitis. Pero el efecto de todas estas covariables y factores en la variable de respuesta no resultó estadísticamente significativo. Solo la longitud de EEI mostró un valor de p cercano a la significación, seguidos de la estabilidad e IMC, pero estos resultados no fueron suficientes para corroborar la hipótesis de que estas variables se asocien positivamente a la ERGE y su gravedad obteniéndose un pobre ajuste del modelo propuesto para establecer la estructura de relaciones entre estas variables.

Otro grupo de investigación ha encontrado correlaciones entre los factores de motilidad, por ejemplo, una correlación negativa entre la HH y la presión del EEI, así como entre la HH y la longitud del EEI. Así reportan que el tamaño de la HH afectaba la presión y la longitud del EEI.¹⁸⁶ Sin embargo autores como Conrado plantean la falta de consenso en la existencia de una asociación entre la dismotilidad esofágica y la hernia hiatal en pacientes con ERGE.¹⁸⁷ Este autor considera también el límite de 30 mmHg como mínimo para la amplitud de la onda peristáltica en el tercio distal y/o menos de 80% de efectividad, para considerar un trastorno motor severo. Divide grupos de estudio entre pacientes con HH y sin HH. La prevalencia de dismotilidad en el grupo con HH fue de 14,8% y en los que no tenían HH, de 7,7%

($p=0.041$). Los pacientes con HH también demostraron menores presiones del EEI (10.4 versus 13.10; $p<0.001$). Pero la asociación de las variables, al relacionar la HH con la edad, grados de esofagitis y bajas presiones del EEI, no fue significativa ($p=0.257$).

En este momento, se considera que aún se carece de un concepto comprensible del EEI. La evidencia morfológica acumulada en las últimas tres décadas indica que esta estructura anatómica difiere marcadamente de los típicos esfínteres del aparato digestivo (por ejemplo, esfínter esofágico superior, esfínteres anales). Recientes estudios de impedancia y manometría arrojan nueva luz sobre la anatomía funcional del EEI.¹⁸⁷ Estos datos corroboran el concepto de que el EEI es una doble lámina, enroscada y estirada, que requiere tensión de los tejidos para una óptima función y sobre la que actúan diferentes eventos, no totalmente bien comprendidos, para iniciar un daño que conduce al desarrollo de la ERGE. El aumento de los conocimientos de la biomecánica del EEI, debe hacer avanzar el tratamiento para estas afectaciones.¹⁸⁸

4.2 Factores de motilidad del esófago de Barrett

El diagnóstico de EB es más frecuente en adultos de mediana edad, pero no dejan de existir reportes en personas jóvenes, quizás como una consecuencia del avance de la tecnología y la “búsqueda consciente” de la enfermedad por mayor número de personal especializado en su diagnóstico. La exploración cuidadosa y la descripción de las lesiones son de gran importancia, sobre todo para orientar hacia las zonas donde se deben obtener mayor cantidad de muestras para estudio histológico.

Aunque los Criterios de Praga es la clasificación más actual para el EB, todavía no es aplicada de forma regular por los endoscopistas.¹⁸⁹

Sobre el tipo endoscópico de EB que se reporta, un estudio italiano encuentra predominio de EB de segmento corto, sobre el largo (75/25), al igual que en los pacientes de esta investigación. Los estudios de pHmetría de ese estudio italiano hallan que los episodios de reflujo ácido fueron gradualmente en incremento, desde el grupo control, en sujetos sanos, a pacientes con esofagitis erosiva, EB de segmento corto y los mayores picos en los pacientes con EB de segmento largo. También en los pacientes con segmento largo se registró un mayor porcentaje de episodios de reflujo hasta el esófago proximal comparado con los pacientes con EB de segmento corto.¹⁹⁰ Esto es compatible con el pensamiento de que los pacientes con EB de segmento largo muestran mayor afectación de los mecanismos de motilidad.

En Europa y Estados Unidos predomina el EB de segmento largo, pero en Japón aumenta el diagnóstico del segmento corto, con un incremento del adenocarcinoma derivado de este segmento. Un grupo de investigadores japoneses encuentra diferencias en la mucosa, que pueden tener un importante papel en la determinación de un grupo de alto riesgo de carcinogénesis en el caso del segmento corto y añadieron el concepto de segmento ultra-corto a la clásica clasificación de Sharma.^{134,142,191} Esta es hoy una de las líneas más actuales del estudio del EB y uno de los grandes retos para el endoscopista.

En un estudio multinacional entre China, Malasia e India, en la que se analizan las endoscopias realizadas a 1985 pacientes en centros de atención terciaria,

encuentran un 88% de los pacientes con esofagitis erosiva, entre los grados A o B, Esófago de Barrett de segmento largo en 1,6% de pacientes y segmento corto en 4,6%. Registran una fuerte asociación entre la presencia de hernia hiatal y esofagitis erosiva, asociados al diagnóstico de Barrett, pero el patrón general demuestra diferencias entre estos países y la conclusión de los autores es que el papel de las diferencias étnicas en las formas de expresión de la ERGE deberían ser estudiadas más profundamente.¹⁹² Con esto, dejan un paréntesis abierto a la posibilidad de un mayor papel genético en el desarrollo de la enfermedad.

Se considera que los elementos diagnósticos para la sospecha endoscópica del EB varían entre países de diferente desarrollo, principalmente por la dificultad en el diagnóstico del segmento corto, mientras que el segmento largo es más fácil de identificar. Sin embargo tanto las lesiones pequeñas como las mayores tienen la misma potencialidad biomolecular de evolucionar al cáncer. Para la búsqueda del segmento Ultra corto es necesario el estudio con luz blanca, NBI, tinción química o magnificación y estos elementos técnicos no están disponibles por igual para todos los países o en un mismo país para todos los servicios endoscópicos.¹⁹³

Por estas circunstancias es necesaria la exploración más cuidadosa en los pacientes con factores de riesgo para la evolución del EB al cáncer de esófago. Un estudio que se centra en la identificación de estos factores de riesgo halla que largos períodos de evolución de la enfermedad, las lesiones mayores de 3 cm, la hernia hiatal igual o mayor de 4 cm y el género masculino, se asocian más con la evolución al cáncer.¹⁹⁴

No parece existir dudas que el grupo más afectado son los adultos de mediana edad, con predominio de hombres y al igual se comportó el presente grupo de

estudio.^{195,196} Esto difiere de las características generales de la ERGE para Cuba, donde se ha reportado una mayor incidencia de mujeres que hombres en estudios publicados pero no hay suficientes reportes sobre el diagnóstico de Esófago de Barrett en el país.^{15,30}

Sin embargo, por la experiencia de diferentes servicios y Trabajos de Terminación de Residencia parece que el segmento corto es mucho más frecuente que el largo.^{14,15} Esto obliga a prestar una especial atención a las lesiones pequeñas en el tercio distal del esófago, tanto a las lesiones que pudieran corresponder a islotes, como las que impresionan pequeñas lengüetas o asimetrías de la unión esófago-gástrica. La toma de muestras para estudio histológico es imprescindible ante la menor sospecha de EB.

Sobre las patologías asociadas está comprobado el daño del contenido duodenal en la mucosa del esófago, reflujo que se produce con frecuencia en los pacientes con diagnóstico (o cirugía) de litiasis vesicular, aunque esta asociación no ha sido completamente evaluada.¹⁹⁷ Estudios en animales demuestran que los ácidos biliares conjugados producen mayor daño en presencia de ácido y pepsina, lo que se considera posible por un sinergismo entre ambos. No parece discutible que el reflujo duodeno gástrico en el esófago predispone a formas más severas de la ERGE, como el EB y esto coincide con múltiples investigaciones en pacientes gastrectomizados.¹⁹⁸⁻²⁰¹

La correlación clínica es incierta, ya que los pacientes presentan pirosis o regurgitación en diferentes grados. Los llamados “síntomas típicos” de la enfermedad, la pirosis y/o regurgitación, se pueden encontrar en el interrogatorio

directo de los pacientes con diagnóstico de EB, aunque estos no hayan sido tan importantes o preocupantes para el paciente, como para ser la causa que motivó la endoscopia.

Cifras hasta 60 % de existencia de síntomas de RGE se encuentran en pacientes con Barrett.²⁰² Sin embargo, en esta investigación se encontró una correlación más clara entre la importancia que el paciente le atribuía a sus síntomas y las formas de Barrett con mayor daño endoscópico visible: las lengüetas mayores de 3 cm y el daño de mayor cantidad de cuadrantes en la circunferencia. Igual correlación no se comprobó para los pacientes con segmento corto, por lo que en ellos la percepción del reflujo pudiera no haber sido tan evidente.

En relación con los valores registrados en la ME, el grupo de pacientes con EB de segmento corto, mantenía presiones de reposo del EEI, apenas en el límite inferior normal. Esto no se corresponde con la descripción habitual del EB por manometría, que describe la hipotonía del EEI sin encontrar cambios que correspondan a diferentes presentaciones endoscópicas. Sin embargo en esta investigación, según aumentaba la severidad de la lesión descrita en la endoscopia, se incrementaba de forma directamente proporcional la hipotonía del EEI. Los estudios de motilidad que comparan grupos de pacientes con esofagitis erosiva y no erosiva, demuestran que ambos grupos pueden registrar baja presión de reposo del EEI, sin que se demuestre reflujo patológico por pHmetría, aunque los pacientes con esofagitis erosiva muestran presiones más bajas, como los estudios de Kahrilas y los de Parrilla.^{203,204} Este mismo patrón de esofagitis erosiva severa se ha considerado que corresponde a los pacientes con EB quienes registran las presiones más bajas para

el EEI, pero en esta investigación esto sólo fue válido para lesiones mayores de 3 cm, por lo que no se obtuvo un patrón único. Un estudio que divide a los pacientes con EB en segmento corto y segmento largo, de forma similar a la presente investigación, no encuentra diferencias estadísticamente significativas en la presión basal de reposo del EEI entre ambos grupos, sino que lo describe como muy semejante a la que se registra en pacientes con esofagitis erosiva severa.²⁰⁵ Lo que es criterio bastante unánime entre los resultados de múltiples estudios es que la presión basal del EEI se comporta de forma inversamente proporcional a la severidad de la enfermedad.²⁰⁶ Pero no existe evidencias de la progresión o modificación de una lesión de segmento corto a segmento largo. Al igual que los estudios de Kahrilas y otros autores, queda la duda a esta investigadora si la baja presión del EEI predispone al reflujo severo y está presente desde el inicio o es un daño secundario al reflujo.²⁰⁷ Sin embargo, el hecho de que en esta investigación se encontraron dos patrones diferentes de presión de reposo del EEI, asociados a la presentación endoscópica, orienta hacia otras posibles causas para el EB que no es únicamente el reflujo patológico.

El fenómeno de las RTEEI se presentó en todos los grupos, pero constituyó el mecanismo de mayor incidencia en los pacientes con segmento corto. También la longitud del EEI tuvo un comportamiento similar, pero inverso a la severidad del daño endoscópico, disminuyendo su longitud, hasta el tamaño más corto, en los pacientes con daño circunferencial. En cuanto a la presencia de Hernia Hiatal, también su presencia y tamaño fue en aumento directamente proporcional, desde los pacientes con lengüeta corta, hasta los que tenían EB con afectación circunferencial.

En la literatura se describe la fuerte asociación del EB con la hernia hiatal, con una media de 2 cm o mayor, para los pacientes con EB.²⁰⁸ Algunos autores como Jones, le dan a la presencia de hernia hiatal, el mayor papel protagónico en el desarrollo del EB.²⁰⁹ Esto pudiera corresponder con los resultados del presente estudio para el grupo de pacientes con segmento largo, donde predominaron las mayores hernias hiatales, la hipotonía del EEI y los fallos de respuestas de la peristalsis en el 1/3 distal.

Estos resultados coinciden con otros estudios de pacientes con EB, que reportan que en la ME los factores de motilidad más afectados son la disminución de la presión de reposo del EEI y de la amplitud de la onda peristáltica en el cuerpo esofágico, además de las relajaciones patológicas de este.²¹⁰

Holloway considera que el cuerpo esofágico es el elemento más importante del mecanismo antirreflujo. La integridad de la peristalsis es esencial para el aclaramiento del bolo esofágico y para arrastrar la saliva deglutida hacia el esófago distal.²¹¹⁻²¹³ Cuando se comparan pacientes con todos los grados de esofagitis por reflujo, pero sin EB, con pacientes con EB, estos tienen tiempos de aclaramiento esofágico más largos y un aumento en el número de episodios de reflujo, registrados por pHmetría. Este fallo en el aclaramiento esofágico corresponde a anomalías en la peristalsis primaria y secundaria.^{214,215} En el presente grupo de estudio los trastornos motores estaban presentes en más de la mitad de los pacientes y estos fueron de tipo severo, con mayor incidencia en los pacientes con segmento corto, con EB en forma de lengüeta. Pero la mayor afectación no fue la amplitud de las ondas del 1/3 distal, sino el predominio de fallos de respuestas a ese nivel.

Los estudios demuestran que la presión media de la amplitud de las ondas es menor en pacientes con EB, que en los sujetos normales y en pacientes con grados moderados de esofagitis.^{207,215-219} La frecuencia de la disfunción peristáltica aumenta progresivamente con la severidad del reflujo, desde 25% en pacientes con reflujo moderado a 48% en pacientes con esofagitis severa, pero la peristalsis inefectiva en el EB no ha sido estudiada a profundidad.¹⁷¹ Sin embargo, existen reportes de estudios a largo plazo, antes y después de terapia farmacológica, cirugía antirreflujo y terapia fotodinámica para el EB, que reportan las anomalías en la peristalsis antes y después del tratamiento. Aunque estos estudios tienen muestras escasas, predominan los pacientes con trastorno motor severo, de tipo inespecífico.²⁰⁰ La comparación entre EB de segmento corto y segmento largo demuestra una mayor reducción de la amplitud de la onda peristáltica en los pacientes con segmento largo.^{221,222} Al igual que lo referente a la presión del EEI, permanece poco claro si la disfunción peristáltica es un defecto primario, independiente de los cambios de la mucosa, o se desarrolla por el daño a esta, inducido por el reflujo.

Los estudios a través de la manometría de Alta-Resolución, que miden la latencia de la contracción entre el músculo liso en pacientes con ERGE, ha encontrado tiempos de latencia más prolongados, especialmente en el EB, que sería un elemento para explicar el predominio de trastornos motores severos en estos pacientes.²²³

Sobre la relación entre el diagnóstico de Esófago de Barrett y el IMC, en el grupo no hubo una relación clara con el aumento del IMC, aunque el sobrepeso predominó, sobre todo en los pacientes con segmento corto. Pero se corresponde con la

tendencia actual en la población cubana mayor de 40 años y se comporta de manera similar a la esofagitis erosiva.¹⁶⁶ El grupo de mayor IMC fue el grupo de segmento largo, con daño circunferencial, pero no hubo una diferencia significativa con respecto al grupo de segmento corto y solamente se situó por encima del límite inferior del sobrepeso, por lo que el IMC no parece ser un factor de riesgo que se cumpliera en los pacientes de este estudio. Sin embargo, un grupo australiano ha elaborado un modelo de pronóstico bien calibrado para el EB, que incluye edad, sexo, hábito de fumar, IMC, nivel educacional y frecuencia de uso de medicamentos antiácidos.²²⁴ Un grupo europeo también encuentra IMC significativamente mayor, aunque su muestra está conformada por hombres de mayor edad que en esta investigación (media de 54,2 vs. 47,7 años).²²²

Como resultado de esta investigación se identificaron dos patrones de motilidad que difieren entre las presentaciones del EB de segmento corto y largo, predominando en el primer grupo mayor conservación de la barrera antirreflujo. Esto tiene dos inferencias: en primer lugar, en estos pacientes pueden existir otros mecanismos que favorecen el desarrollo de la enfermedad, que no se relacionan necesariamente con la presencia de reflujo patológico, aunque su presencia no puede ser descartada al no poder realizarles pHmetría esofágica; en segundo lugar, si la barrera antirreflujo está conservada estos pacientes no son candidatos a tratamiento quirúrgico antirreflujo. En cambio en los pacientes con segmento largo, los cambios en los factores de motilidad se asemejan más a los grados avanzados de la esofagitis erosiva, con similares alteraciones en la barrera antirreflujo, por lo que puede ser valorada la cirugía antirreflujo como parte importante del tratamiento,

asociado al seguimiento de la AGA según la presencia del grado de displasia (**Anexo VII**).

Hoy, en el 2012, la ME sigue siendo un elemento útil en el estudio del EB, para enriquecer los conocimientos sobre una enfermedad que dista de estar totalmente aclarada y como herramienta de ayuda para considerar la cirugía antirreflujo.²²⁵

4.3 Factores de motilidad de la ERGE en Cuba

Los trabajos precedentes en Cuba, ya mencionados, describían esfínteres hipotónicos en la esofagitis erosiva, con poca longitud del EEI, importante predominio de HH, poca frecuencia de las relajaciones transitorias y trastornos motores severos, estos últimos en los grados más severos de la enfermedad.⁵³⁻⁵⁹

Aunque no es posible comparar valores por los cambios tecnológicos ya explicados, se compararon resultados generales y el patrón reportado hace más de 20 años se corresponde con los grados avanzados de la enfermedad para la presente investigación, pero no así con los grados más ligeros, aunque sin duda, la coincidencia más relevante fue que el trastorno motor esofágico más común para pacientes cubanos con ERGE, es el severo, con porcentaje importante de fallos de respuestas.

Conclusiones

- En el grupo de pacientes estudiados con esofagitis erosiva la caracterización de los factores de motilidad por manometría determinó un patrón con hipotonía del EEI, la longitud apenas se acorta e inestabilidad del Esfínter Esofágico Inferior, asociado a hernia hiatal de mediano tamaño, más importante en los grados leves de la esofagitis, pero que aumenta su tamaño, según empeora el grado endoscópico.
- Predominio de un trastorno motor de tipo severo para todos los grados de esofagitis erosiva, dado por los fallos de respuestas en tercio distal.
- No hubo relación entre el tiempo de evolución y los grados de esofagitis. Los pacientes estuvieron en el borde del normopeso y el sobrepeso, pero menores IMC se asociaron a menores grados de esofagitis.
- No se identificó una estructura de relaciones entre las variables aunque la longitud y estabilidad del EEI así como el IMC mostraron valores cercanos a la significación, pero esto no aportó la evidencia suficiente para corroborar la hipótesis de que estas variables se asocian positivamente a la Esofagitis erosiva y su gravedad.
- En los pacientes con EB se encontraron dos patrones diferentes de presión a nivel de EEI. La inestabilidad del EEI se comportó igual para ambos grupos, mientras que la presencia y tamaño de la HH fueron algo mayor en el grupo de segmento largo. No se demostraron cambios en la longitud del EEI. Predominaron trastornos motores severos en el cuerpo esofágico, dados por fallos de respuestas, más evidente en los pacientes con segmento corto. No

se encontraron diferencias en el tiempo de evolución de la enfermedad y el IMC en los diferentes grupos de pacientes con EB.

Recomendaciones

- Continuar el estudio de los factores de motilidad de la ERGE en Cuba, con más variables y estudios multicéntricos.
- Por el predominio de los trastornos motores severos, profundizar en su estudio, desde poblaciones más jóvenes y sin síntomas de reflujo.
- Considerar la necesidad de formar más laboratorios de motilidad en el país, que permitan aplicar sus resultados, para la mejor elección de tratamiento en pacientes con ERGE.

Referencias Bibliográficas

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R and Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1900–20.
2. Gisbert JP, Cooper A, Karagianis D, Hatlebakk J, Agreus L, Jablonowski H, et al. Impact of gastroesophageal reflux disease on patient's daily lives: a European observational study in the primary care setting. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2009 [consultado 2 Jul 2012];7:60. Disponible en: <http://www.hqlo.com/content/7/1/60>
3. Berndt U, Philipsen L, Bartsch S, Hu Y, Rocken C, Bertram W, et al. Comparative Multi-Epitope-Ligand-Cartography reveals essential immunological alterations in Barrett's metaplasia and esophageal carcinoma. *Mol Cancer* [Internet]. 2010 [consultado 18 Jul 2012] Jul 6;9:177. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2909181/>
4. Kang JY. Systematic review: geographical and ethnic differences in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:705-17.
5. Fass R. Symptom assessment tools for gastroesophageal reflux disease (GERD), treatment. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41:437-44.
6. Cheng T, Lu M, Wang X, Yang Y, Zhang J, Jin L, et al. Prevalence and risk factors of gastroesophageal reflux symptoms in a Chinese retiree cohort. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2012 [consultado 18 Nov 2012] Nov 15;12(1):161. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-230X/12/161>

7. Ruíz de León A, Sevilla MC, Pérez de la Serna J. Manometría esofágica. En: Díaz-Rubio M, Rey E. Trastornos motores del aparato digestivo. Madrid: Editorial Panamericana; 2007. p.49.
8. Fass R, Fennerty MB, Vakil N. Non erosive reflux disease-current concepts and dilemmas. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:303-14.
9. Yousef R, Cardwell C, Cantwell MM, Galway K, Johnston BT, Murray L. The incidence of esophageal cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2008;168:237-49.
10. Kandulski A, Malfertheiner P. Gastroesophageal reflux disease-from reflux episodes to mucosal inflammation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;9:15-22.
11. Kahrilas PJ. GERD pathogenesis, pathophysiology, and clinical manifestations. *Cleve Clin J Med.* 2003 Nov;70 Suppl 5:S4-S19.
12. Klikinberg-Knoll E, Castell DO. Clinical spectrum and diagnosis of gastroesophageal reflux disease. In: Castell DO. *The Esophagus.* 2nd ed. Boston: Little, Brown; 1995. p. 435-42.
13. Ozin Y, Dagli U, Kuran S, Sahin B. Manometric findings in patients with isolated distal gastroesophageal reflux. *World J Gastroenterol.* 2009 Nov 21;15(43):5461-4.

14. Ang D, Blondeau K, Sifrom D, Tack J. The spectrum of motor function abnormalities in gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. *Digestion*. 2009;79:158-68.
15. Anido V, Martínez R, Díaz-Canel Fdez O, García Menocal J, Pernía L, Díaz Z. Enfermedad por reflujo gastroesofágico: factores de motilidad. *Rev Endoscopia de México*. 2008;20(2):120-8.
16. Crookes PF. Physiology of reflux disease: role of the lower esophageal sphincter. *Surg Endosc*. 2006;20 (Suppl 2):S462-6.
17. Brasseur JG, Ulerich R, Dai Q, Patel DK, Soliman AM, Miller LS. Pharmacological dissection of the human gastro-oesophageal segment into three sphincteric components. *J Physiol*. 2007 May 1;580(Pt.3):961-75.
18. Martinek J, Benes M, Hucl T, Drastich P, Stirand P, Spicak J. Non-erosive and erosive gastroesophageal reflux disease: No difference with regard to reflux pattern and motility abnormalities. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43:794-800.
19. César L, Dib J, Artiz A, Suárez D. Longitud esofágica: estudio prospectivo en pacientes adultos con enfermedad por reflujo gastroesofágico. *GEN*. 2009;63(4):262-5.
20. Orlando RC. The integrity of the esophageal mucosa. Balance between offensive and defensive mechanisms. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(6):873-82.

21. Boeckxtaens GE, Rydholm H, Lei A, Adler J, Ruth M. Effect of lesogaberan, a novel GABA beta-receptor agonist, on transient lower oesophageal sphincter relaxations in male subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:1208-17.
22. Babaei A, Bhargava V, Mittal RK. Upper esophageal sphincter during transient lower esophageal sphincter relaxation: effects of reflux content and posture. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010 May;298(5):G601-7.
23. Saegusa Y, Takeda H, Muto S, Oridate N, Nakagawa K, Sadakane C, et al. Decreased motility of the lower esophageal sphincter in a rat model of gastroesophageal reflux disease may be mediated by reductions of serotonin and Acetylcholine Signaling. *Biol Pharmaceut Bull.* 2011;32(5):704-11.
24. Jorge JX, Almeida CC, Borges CI, Delgado FJ, Simoes MA, Sila AL, et al. Effects of gastroesophageal reflux on esophageal motility. *Rom J Intern Med.* 2012 Jul-Sep;50(3):233-9.
25. Tsuboi K, Hoshino M, Sundaram A, Yano F, Mittal SK. Role of the lower esophageal sphincter on esophageal acid exposure-a review of over 2000 patients. *Trop Gastroenterol.* 2012 Apr-Jun;33(2):107-11.
26. Hershcovici T, Mashimo H, Fass R. Review. The lower esophageal sphincter. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23(9):819-30.
27. Han SH, Hong SJ. Transient lower esophageal sphincter relaxations and the related esophageal motor activities. *Korean J Gastroenterol.* 2012 Mar;59(3):205-10.

28. Sherman PM, Hassall E, Fagundes-Neto U, Gold BD, Kato S, Koletzko S, et al. A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1278-95.
29. Campanozzi A, Boccia G, Pensabene L, Panetta F, Marseglia A, Strisciuglio P, et al. Prevalence and natural history of gastroesophageal reflux: pediatric prospective survey. *Pediatrics*. 2009 Mar;123(3):779-83.
30. Anido V, Martínez R, Brizuela E, García Menocal J, Díaz Z, García E. Estudio por manometría esofágica de pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico en Cuba. *GEN*. 2011;65(3):177-82.
31. Diener U, Patti MG, Tamburini A, Molena D, Way L. Esophageal dysmotility and gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg*. 2001;5:260-5.
32. Herbella FA, Patti MG. Gastroesophageal reflux disease: from pathophysiology to treatment. *World J Gastroenterology*. 2010;16(30):3745-9.
33. Wong BC, Kinoshita Y. Systematic review on epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Asia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:398-407.
34. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2005;54:710-7.
35. Ho Sc, Chang CS, Wu CY, Chen GH. Ineffective esophageal motility is a primary motility disorder in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci*. 2002;47(3):652-6.

36. Booth MI, Stratford J, Jones L, Dehn TC. Randomized clinical trial of laparoscopic total (Nissen) versus posterior partial (Toupet) fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease based on preoperative oesophageal manometry. *Br J Surg.* 2008;95:57-63.
37. Clouse RE, Staiano A, Alrawaki A, Haroian L. Application of topographical methods to clinical esophageal manometry. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:2720-30.
38. Gatopoulou A, Mimidis K, Giatromanolaki A, Papadopoulos V, Polychronidis A, Lyratzopoulos N, et al. Impact of hiatal hernia on histological pattern of non-erosive reflux disease. *BMC Gastroenterol.* 2005 [consultado 2 Julio 2012];5:2. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC546187/>
39. Mederos R, Brizuela R, García I, Arús E, Gálvez A, Franco S y col. Hernia hiatal y enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Rev Cub Med.* 1991;30(3):157-62.
40. Murray JA, Camilleri M. The fall and the rise of hiatal hernia. *Gastroenterology.* 2000;119:1779-81.
41. Savas N, Dagli U, Sahin B. The effect of hiatal hernia on gastroesophageal reflux disease and influence on proximal and distal esophageal reflux. *Dig Dis Sci.* 2008;53:2380-6.
42. Cameron AJ. Barrett's esophagus: prevalence and size of hiatal hernia. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:2054-9.

43. Van Herwaarden MA, Samsom M, Smout AJ. Excess gastroesophageal reflux in patients with hiatus hernia is caused by mechanism other than transient LES relaxations. *Gastroenterol.* 2000;119(6):1439-46.
44. Kahrilas PJ, Lin S, Chen J, Manka M. The effect of hiatus hernia on gastroesophageal junction pressure. *Gut.* 1999;44:476-82.
45. Sloan S, Rademaker AW, Kahrilas PJ. Determinants of gastroesophageal junction incompetence: hiatal hernia, lower esophageal sphincter or both? *Ann Intern Med.* 1992;117: 977-82.
46. Sloan S, Kahrilas PJ. Impairment of esophageal emptying with hiatal hernia. *Gastroenterology.* 1991;100:596-605.
47. Helman L, Biccas BN, Lemme EM, Novais P, Fittipaldi V. Esophageal manometry findings and degree of acid exposure in short and long Barrett's esophagus. *Arq Gastroenterol.* 2012 Jan-Mar;49(1):64-8.
48. Moayyedi P. Barrett's esophagus and obesity: the missing part of the puzzle. *Am J Gastroenterol,* 2008 Feb;103(2):301-3.
49. De Jonge PJ, Steyerberg EW, Kuipers EJ, Honkoop P, Wolters LM, Kerkhof M, et al. Risk factors for the development of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1421-29.
50. Akiyama T, Yoneda M, Inamori M, Iida H, Endo H, Hosono K. Visceral obesity and the risk of Barrett's esophagus in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterology.* 2009;9(56):1-7.

51. Oh DS, DeMeester SR. Pathophysiology and treatment of Barrett's esophagus. *World J Gastroenterol*, 2010 Aug 14;16(30):3762-72.
52. Kandulski M, Malfertheiner P. Gastroesophageal reflux disease-from reflux episodes to mucosal inflammation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011 Nov;9(1):15-22.
53. González Griego A. El Esófago y sus esfínteres: Estudio fisiológico experimental y aplicado a la esofagitis en el humano [Tesis]. Ciudad Habana: Instituto Superior de Ciencias Médicas "Victoria de Girón"; 1978.
54. Arús E, Pentón I, Cubero O. Alteraciones manométricas del EEI y valores de la acidez gástrica en la esofagitis por reflujo. *Rev Cubana Cir*, 1984;23:34-43.
55. Brizuela RA. La función esofágica en sujetos sanos y en pacientes con enfermedades del esófago. Valoración manométrico-peachimétrica [Tesis]. Ciudad Habana: Facultad Hospital "Luis Díaz Soto", Instituto Superior de Ciencias Médicas "Victoria de Girón". Ciudad Habana; 1989.
56. Brizuela RA, Cabrera P, García Freyre I. La Peachimetría de corta duración en el diagnóstico de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico. *Rev Cubana Cir*. 1990; 29 (2): 263-70.
57. Brizuela RA, García I, León C, Arús E. Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico. Enfoque terapéutico. *Rev Cubana Med*. 1991;30(3):149-56.
58. Brizuela RA, Cabrera P, García Freyre I. Tratamiento de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico con Cisaprida, Ranitidina y Terapéutica mixta. *Rev Cubana Med Militar*. 1995;24(2):97-104.

59. Brizuela RA, García I, León C. Efectos del café sobre la mucosa esofágica. *Rev Cubana Med Militar*. 1995;24(1):17-20.
60. Salís G. Revisión sistemática: epidemiología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en Latinoamérica. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2011;41:60-69.
61. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: A systematic review. *Gut*. 2005;54:710-7.
62. Djarv T, Wilkman A, Nordensted H, Johar A, Lagergren J, Lagergren P. Physical activity, obesity and gastroesophageal reflux disease in the general population. *World J Gastroenterol*. 2012 Jul 28;18(28):3710-4.
63. Fass R. Distinct phenotypic presentations of gastroesophageal reflux disease: a new view of the natural history. *Dig Dis*. 2004;22:100-7.
64. Jeon SW, Jung MK, Lee MH, Kwon JG. Is there a relationship between leptin and the phenotype of gastroesophageal reflux disease?. *Korean J Gastroenterol*. 2010 Jul;56(1):15-9.
65. Fitzgerald RC, Onwuesgbusi BA, Bajaj-Elliot M, Saeed IT, Burnham WR, Farthing MJ. Diversity in the oesophageal phenotypic response reflux: immunological determinants. *Gut*. 2002;50:451-9.
66. Quigley EM. Factors that influence therapeutic outcomes in symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(3 Suppl):S24-30.

67. Labenz J, Nocon M, Jaspersen D, Meyer-Sabellek W, Stolte M, Lind T, et al. Prospective follow-up data from the pro GERD study suggest that GERD is not a categorical disease. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2457-62.
68. Díaz Rubio M. Enfermedad por reflujo gastroesofágico. ¿Una enfermedad esofágica o gástrica? En: De Portugal J, Díaz-Rubio M, editores. *Perspectivas en Medicina Interna*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1996. p. 67-78.
69. Richter JE. Gastroesophageal Reflux Disease and its complications. In: Felman M, Friedman LS, Brand LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's. Gastrointestinal and Liver Disease*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p. 905-36.
70. Barham CP, Gotley DC, Mills A, Alderson D. Precipitating causes of acid reflux episodes in ambulant patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut*. 1995;36:505-10.
71. Ingelfinger FJ. Esophageal motility. *Physiol Rev*. 1958 Oct;38(4):533-84.
72. Code CF, Fyke FE, Schlegel JF. The gastroesophageal sphincter in healthy human beings. *Gastroenterol*. 1956;86(3):135-50.
73. Boyle JT, Altshuler SM, Nixon TE. Role of the diaphragm in the genesis of lower esophageal sphincter pressure in the cat. *Gastroenterology*. 1985;88:723.
74. Shezhang L, Brasseur JG, Poudroues P, Kahrilas PK. The phrenic ampulla: distal esophagus or potential hiatal hernia. *Am J Physiol*. 1995;268(2 Pt 1):G320-7.

75. Liu J, Parashar V, Mittal RK. Asymmetry of the lower esophageal sphincter pressure: is it related to the muscle thickness or its shape? *Am J Physiol.* 1997;272(6 Pt 1):G1509-7.
76. Thor KB, Hill LD, Mercer DD, Kozarek RD. Reappraisal of the flap valve mechanism in the gastroesophageal junction: A study of a new valvuloplasty procedure in cadavers. *Arch Chir Scand.* 1987 Jan;153(1):25-8.
77. Delattre JF, Palot JP, Ducasse A, Flament JB, Hureau J. The crura of the diaphragm and diaphragmatic passage. Applications to gastroesophageal reflux, its investigation and treatment. *Anat Clin.* 1985;7(4):271-83.
78. Klein WA, Parkman HP, Dempsey DT, Fisher RS. Sphincter-like thoraco-abdominal high pressure zone after esophagogastrectomy. *Gastroenterology.* 1993 Nov;105(5):1362-9.
79. Dent J, Dodds WJ, Sekiguchi T, Hogan WJ, Andorfer RC. Interdigestive phasic contractions of the human lower lower esophageal sphincter. *Gastroenterology.* 1983 Mar;84(3):453-60.
80. Mittal RK, Rochester DF, McCallum RW. Electrical and mechanical activity in the human lower esophageal sphincter during diaphragmatic contraction. *J Clin Invest.* 1988 Apr;81(4):1182-9.
81. Mittal RK, Fisher M, McCallum RW, Rochester DF, Dent J, Siuss J. Human lower esophageal sphincter response to increase abdominal pressure. *Am J Physiol.* 1990 Apr;258(4 Pt1):G624-30.

82. Ravinder KM . Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. Motility factors. In : Castell DO, editor. The Esophagus. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams &Wilkins; c1999. p.397-408.
83. McNally EF, Kelly JE, Ingelfinger FJ. Mechanism of belching: effects of gastric distension with air. *Gastroenterology*. 1964 Mar;46:254-9.
84. Dent J, Dodds WJ, Friedman RH, Sekiguchi T, Hogan WJ, Andorfer RC, et al. Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. *J Clin Invest*. 1980 Feb;65(2):256-67.
85. Holloway RH, Penagini R, Ireland AC. Criteria for the objective definition of transient lower esophageal sphincter relaxation. *Am J Physiol*. 1995 Jan;268(1 Pt 1):G128-33.
86. Mittal RK, McCallum RW. Characteristics of transient lower esophageal sphincter relaxation in humans. *Am J Physiol*. 1987 May;252(5 Pt 1):G636-41.
87. Sifrim D, Jansens, Vamtrappen G, Tokuhara T. Is the esophageal body inhibited during inappropriate LES relaxations? [abstract]. *Gastroenterology*. 1992;102:A514.
88. Mittal RK, Fisher MJ. Electrical and mechanical inhibition of the crural diaphragm during transient relaxation of the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology*. 1990 Nov;99(5):1265-8.
89. Penagini R, Carmagnola S, Cantu P, Allocca M, Bianchi PA. Mechanoreceptors of the proximal stomach: role in triggering transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology*. 2004 Jan;126(1):49-56.

90. Ergun GA, Kahrilas PJ, Lin S, Longeman JA, Harig JM. Shape, volume and content of the deglutitive pharyngeal chamber imaged by ultrafast computerized tomography. *Gastroenterology*. 1993 Nov;105(5):1396-405.
91. Franzi S, Martin C, Cox M, Dent J. Response of canine lower esophageal sphincter to gastric distension. *Am J Physiol*. 1990 Sep;259(3 Pt 1):G380-5.
92. Holloway RH, Kocyan P, Dent J. Provocation of transient lower esophageal sphincter relaxations by meals in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci*. 1991;36(8):1034-9.
93. Penagini R, Bartesaghi B, Conte D, Bianchi P. Rate of transient lower oesophageal sphincter relaxations of healthy humans after eating a mixed nutrient meal: time course and comparison with fasting. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1992;4:35.
94. Ireland AC, Dent J, Holloway RH. Preservation of postural suppression of belching in patients with reflux esophagitis. *Gastroenterology*. 1992;102:A87.
95. Ireland AC, Dent J, Holloway RH. Preservation of postural control of transient lower oesophageal sphincter relaxations in patients with reflux oesophagitis. *Gut*. 1999;44:313-16.
96. Little A, Cox MR, Martin CJ, Dent J, Franzi SJ, Lavelle R. Influence of posture on transient lower oesophageal sphincter relaxation and gastroesophageal reflux in dogs. *J Gastroenterol Hepatol*. 1989 Jan-Feb;4(1):49-54.
97. Miller AJ. Neurophysiology basis of swallowing. *Dysphagia*. 1986;1:91-100.

98. Mittal RK, Stewart WR, Schirmer BD. Effect of a catheter in the pharynx on the frequency of transient lower esophageal relaxations. *Gastroenterology*. 1992;103:1236-40.
99. Freidin N, Fisher MJ, Taylor W, Boyd D, Surratt P, McCallum RW, et al. Sleep and nocturnal acid reflux in normal subjects and patients with reflux esophagitis. *Gut*. 1991 Nov;32:1275-9.
100. Cox M, Martin C, Dent J, Westmore M. Effect of general anaesthesia on transient lower oesophageal sphincter relaxations in dogs. *Aust NZ J Surg*. 1988 Oct.;58:825-30.
101. Penagini R, Bartsaghi B, Bianchi PA. Effect of cold stress on postprandial lower esophageal sphincter competence and gastroesophageal reflux in healthy subjects. *Dig Dis Sci*. 1992 Aug;37:1200-5.
102. Orlando RC. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. Esophageal Epithelial. In: Castell DO, editor. *The Esophagus*. 3rd ed. Philadelphia : Lippincott, William & Wilkins; c1999. p. 397-420.
103. Díaz-Rubio M, Díaz-Rubio R. Enfermedad por reflujo gastroesofágico. En: Díaz-Rubio M, Díaz-Rubio R. *Trastornos motores del Aparato Digestivo*. Madrid: Editorial Médica Panamericana. 2007, p. 113-31.
104. Kongara K, Varilek G, Soffer ES. Salivary growth factors and cytokines are not deficient in patients with gastroesophageal reflux disease or Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci*. 2001;46(3):606-9.

105. Orr WC, Chen CL, Sloan S. The role of age and salivation in acid clearance in symptomatic patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15:1385-8.
106. Oh DS, DeMeester SR. Pathophysiology and treatment of Barrett's esophagus. *World J Gastroenterology.* 2010;6(30):3762-72.
107. Cameron AJ, Lagergren J. Gastroesophageal reflux disease in monozygotic and dizygotic twins. *Gastroenterology.* 2002 Jan;122(1):55-9.
108. Mohamed I, Cherkas LF, Riley SA, Spector TD, Trudgill NJ. Genetic influence in gastro-oesophageal reflux disease: a twin study. *Gut.* 2003 Aug;52(8):1085-9.
109. Hu FZ, Preston RA, Post JC, White GJ, Kikuchi LW, Wang X, et al. Mapping of a gene for severe pediatric gastroesophageal reflux to chromosome 13q14. *JAMA.* 2000 Jul;284(3):325-34.
110. Orenstein SR, Shalaby TM, Finch R, Pfuetzer RH, DeVandry S, Chensny LJ, et al. Autosomal dominant infantile gastroesophageal reflux disease: exclusion of a 13q14 locus in five well characterized families. *Am J Gastroenterol.* 2002 Nov;97(11):2725-32.
111. Ford AC, Forman D, Reynolds PD, Cooper BT, Moayyedi P. Ethnicity, gender and socioeconomic status as risk factors for esophagitis and Barrett's esophagus. *Am J Epidemiol.* 2005 Sep;162(5):454-60.

112. Johson DA, Fennerty MB. Heartburn severity underestimates erosive esophagitis severity in elderly patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2004 Mar;126(3):660-4.
113. Barham CP, Gotley DC, Mills A, Alderson D. Precipitating causes of acid reflux episodes in ambulant patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut*. 1995 Apr;36(4):505-10.
114. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med*. 2005;143:199-211.
115. Raghunath AS, Hungin AP, Wooff D, Childs S. Systematic review: the effect of *Helicobacter pylori* and its eradication on gastro-oesophageal reflux disease in patients with duodenal ulcers or reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:733-44.
116. Farre R, Sifrim D. Regulation of basal tone, relaxation and contraction of the lower oesophageal sphincter. Relevance to drug discovery for oesophageal disorders. *Br J Pharmacol*. 2008 March;153(5):858-69
117. Farre R, Auli M, Lecce B, Estrada O, Sunol X, Clave P. Mechanical controlling function in the clasp and sling regions of porcine lower oesophageal sphincter. *Br J Surg*. 2007;94:1427-36
118. Farre R, Auli M, Lecce B, Estrada O, Sunol X, Clave P. Pharmacologic characterization of intrinsic mechanisms controlling tone and relaxation of porcine lower esophageal sphincter. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;316:1238-48

119. Gonzalez AA, Farre R, Clave P. Different responsiveness of excitatory and inhibitory enteric motor neurons in the human esophagus to electric field stimulation and to nicotine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004;287:G299-G306
120. Cheng L, Cao W, Fiocchi C, Behar J, Biancani P, Harnett KM. In vitro model of acute esophagitis in the cat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2005;289:G860-9
121. Harnett KR, Rieder F, Behar J, Biancani P. Viewpoint on acid-induced inflammatory mediators in esophageal mucosa. *J Neurogastroenterol Motil.* 2010 October;16(4):374-88.
122. Shute JK, Rimmer SJ, Akerman CL, Church MK, Holgate ST. Studies of cellular mechanisms for the generation of superoxide by guinea-pig eosinophils and its dissociation from granule peroxidase release. *Biochem Pharmacol.* 1990 Nov 1;40(9):2013-21
123. Cheng L, Cao W, Behar J, Fiocchi C, Biancani P, Harnett KM. Acid-induced release of platelet-activating factor by human esophageal mucosa induces inflammatory mediators in circular smooth. *Pharmacol Exp Ther.* 2006;319:117-26
124. Yiangou Y, Facer P, Dyer NH, Chan CL, Knowles C, Williams NS, et al. Vanilloid receptor 1 immunoreactivity in inflamed human bowel. *Lancet.* 2001;375:1338-9
125. McInnes IB, Liew FY. Cytokine networks-towards new therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2005;1:31-9

126. Schmitz T, Chew LJ. Cytokines and myelination in the central nervous system. *Scientif World J.* 2008;8:1119-47
127. DeMeester SR, Vallbohmer D, Mori R, Kuramochi H, Hagen JA, Liphman J, et al. Reduction of interleukin 8 gene expression in esophagitis and Barrett's esophagus with antireflux surgery. *Arch Surg.* 2007;142:554-9
128. Vesper BJ, Jawdi A, Altman KW, Haines GK, 3rd, Tao L, Radosevich JA. The effect of proton pump inhibitors on the human microbiota. *Curr Drug Metab.* 2009;10:84-9
129. Si J, Behar J, Wands J, Beer DG, Lambert D, Chin YE, et al. STAT5 mediates PAF-induced NADPH oxidase NOX₅-S expression in Barrett's esophageal adenocarcinoma cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2008;294:G174-83.
130. Díaz-Rubio M. Enfermedad por reflujo gastroesofágico. En: Díaz-Rubio M, Rey Díaz Rubio E, editores. *Recursos diagnósticos y su aplicación a las enfermedades del Aparato Digestivo.* Madrid: You & Us; 2006. p.1-10.
131. Netinatsunton N, Attararanya S, Ovarlarnporn B, Sangnil S, Boonviriyaya S, Piratvisuth T. The value of Carlsson-Dent Questionnaire in diagnosis of gastroesophageal reflux disease in area with low prevalence of gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 2011 Apr;17(2):164-8.
132. Hani de Ardila AC, Guzmán Rojas GA. Laringitis crónica asociada a reflujo gastroesofágico. La perspectiva del gastroenterólogo. *Rev Col Gastroenterol.* 2011;26(3):195-7.

133. Fennerty MB. The continuum of GERD complications. *Cleve Clin J Med*. 2003;70Suppl 5:S33-50.
134. Sharma P. Clinical practice. Barrett's esophagus. *N Engl J Med*. 2009 Dec;361(26):2548-56.
135. Matsuzaki J, Suzuki H, Asakura K, Saito Y, Hirata K, Takebayashi T, et al. Etiological difference between ultrashort and short segment Barrett's esophagus. *J Gastroenterol*. 2011 Mar;46(3):332-8.
136. Prach AT, MacDonald TA, Hopwood DA, Johnston DA. Increasing incidence of Barrett's oesophagus: education, enthusiasm, or epidemiology? *Lancet*. 1997;350:933.
137. De Jonge PJF, van Blankenstein M, Looma CWN, Casparie MK, Meijer GA, Kuipers EJ. Risk of malignant progression in patients with Barrett's oesophagus: a Dutch nationwide cohort study. *Gut*. 2010 Aug;59(8):1030-36.
138. Gerson LB, Shetler K, Triadafilopoulos G. Prevalence of Barrett's esophagus in asymptomatic individuals. *Gastroenterology*. 2002;123:461-7.
139. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galniche JP, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut*. 1999 Aug;45(2):172-80.
140. Hongo M. Minimal changes in reflux esophagitis: red ones and white ones. *J Gastroenterol*. 2006 Feb;41(2):95-9.
141. Shaheen NJ. Should women with heartburn undergo screening upper endoscopy for prevention of cancer? *Am J Gastroenterology*. 2011;106:261-3.

142. Sharma P. Short segment Barrett's esophagus: the need for standardization of the definition and endoscopic criteria. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:1033-6.
143. Lewis JD. Barrett's esophagus: the long and short of it. *Gastroenterology.* 2000;119:1165-6.
144. Souza RF, Freschi G, Taddei A, Ringressi MN. Barrett's esophagus: genetic and cell changes. *Ann NY Acad Sci.* 2011 Sep;1232:18-35.
145. Hahabzadeh B, Seetharam AB, Cook MC, Wanj S. Validation of the Prague C&M criteria for the endoscopic grading of Barrett's esophagus by gastroenterology trainees: a multicenter study. *Gastrointest Endosc,* 2012;75(2):236-41.
146. Castell JA, Gideon RM. Esophageal Manometry. In: Castell DO, editor. *The Esophagus.* 3rd ed. Philadelphia : Lippincott, William & Wilkins; c1999. p.101-18.
147. Ciriza de los Ríos C. Motilidad y sensibilidad esofágica normal. En: Díaz-Rubio M, Rey E. *Trastornos motores del aparato digestivo.* Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007. p. 35-44.
148. Andorfer RC, Stef IJ, Dodds WJ, Linehan JH, Hogan WJ. Improved infusion system for Intraluminal esophageal manometry. *Gastroenterology.* 1977;73:23-7.
149. Bodger K, Trudgill N. *Guidelines in Gastroenterology.* Guidelines for oesophageal manometry and pH monitoring. BSG. 2006, p.1-11.
150. Martínez, MA, Roque R, Torres R, Fernández A, Barreras J, Anido V. Repercusión de los trastornos de la motilidad esofágica sobre la disfagia

- postoperatoria en las funduplicaturas laparoscópicas de Nissen y Nissen-Rossetti. *Cirugía Endoscópica de México*. 2010;11(1):12-9.
151. Pandolfino JE, Kahrilas PJ. American Gastroenterology Association medical position statement: clinical use of esophageal manometry. *Gastroenterology*. 2005;128(1):207-8.
 152. Bansal A, Kahrilas PJ. Has high-resolution manometry changed the approach to esophageal motility disorders? *Curr Opin Gastroenterol*. 2010;26(4):344-51.
 153. Kahrilas PJ. Esophageal motor disorders in terms of high-resolution esophageal pressure topography. What has changed? *Am J Gastroenterol*. 2010;105(5):981-7.
 154. McDowell MA, Fryar CD, Ogden C, Flegal K. Anthropometric reference data for children and adults: United States, 2003-2006. *National Health Statistics Reports*. 2008;10:1-48.
 155. Organización Mundial de la Salud. El estado físico: uso e interpretación de la antropometría. Adultos de 60 o más años de edad. Informe de un Comité de Expertos de la OMS. Serie de 854 informes técnicos. Ginebra: OMS; 1995. p. 441-80. [Internet]. 2009 [consultado 5 Agosto 2010] Disponible en http://www.who.int/childgrowth/publications/physical_status_es/en/index.html
 156. World Medical Association. 7th revision of the Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. Adopted by the 59th WMA General Assembly, Seoul, October 2008. [Internet]. 2008 [consultado 2 Jul 2010] Disponible en <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf>

157. Veitía G, Sandoval C, Paredes R, Armas V, Guzmán M, Del Valle D, et al. Prevalencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico en población adulta del área metropolitana de Caracas, Venezuela. *GEN*. 2008;63:109-13.
158. Chioca JC, Olmos JA, Salis GB, Soifer LO, Higa R, Marcolongo M, et al. Prevalence, clinical spectrum and atypical symptoms of gastro-oesophageal reflux in Argentina: a nationwide population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:331-42.
159. Manterola D, Bustos L, Vial G. Prevalencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico en población general urbana adulta. *Rev Chil Cir*. 2005;57(6):476-82.
160. Foroutan M, Doust HM, Jodeiri B, Derakshant F, Mohaghegh H, Mousapour H, et al. Relevance of ineffective esophageal motility with erosive and non erosive gastroesophageal reflux disease. *Indian J Gastroenterol*. 2008;27(2):58-61.
161. Pose AC, Reyes L, Saona G, Umpierre V. Manometría esofágica en pacientes con disfagia, reflujo gastroesofágico y dolor torácico no cardíaco. Utilidad diagnóstica. *Rev Méd Urug*. 2009;25(1):34-44.
162. Fornaris F, Callegari-Jacques SM, Scussel PJ, Madalosso LF, Barros EF. Is ineffective oesophageal motility associated with reflux esophagitis? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19(9):783-8.

163. Locke GR, Tally NJ. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 1997;112(5):1448-56.
164. Armstrong D, Marshall JK, Chiba N, Enns R, Fallone CA, Hollingworth R, et al. Canadian Consensus Conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults-update 2004. *Can J Gastroenterol*. 2005;19(1):15-35.
165. Rey E, Elola-Olasco CM, Rodríguez-Artalejo F, Locke GR, Díaz-Rubio M. Prevalence of atypical symptoms and their association with typical symptoms of gastroesophageal reflux in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18:969-75.
166. Jiménez S, Díaz ME, Barroso I, Bonet M, Cabrera A, Wong I. Estado nutricional de la población cubana adulta. *Rev Esp Nutrición Comunitaria*. 2005;11:18-28.
167. Savarino E, Zentilin P, Marabotto E, Bonfanti D, Inferrera S, Assandril L, et al. Overweight is a risk factor for both erosive and non erosive reflux disease. *Dig Liver Dis*. 2011;43(12):940-5.
168. Falkenback D, Oberg S, Johson F, Johanson J. Is the course of gastroesophageal reflux disease progressive? A 21-year follow-up. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(11):1277-87.
169. Lord RV, DeMeester SR, Peters JH, Hagen JA, Elyssnia D, Sheth CT, et al. Hiatal hernia, lower esophageal sphincter incompetence and effectiveness of Nissen fundoplication in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg*. 2009;13(4):602-10.

170. Chen CL, Yi CH. Utility of esophageal impedance in identifying dysmotility in patients with erosive esophagitis. *Dis Esophagus*. 2008;21(6):539-43.
171. Iwakiri K, Tanaka Y, Kawami N, Sano H, Sakamoto S. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: motility factors. *Nihon Rinsho*. 2007;65(5):829-35.
172. Koch OO, Kaindlstorfer A, Antoniou SA, Asche KU, Granderrath FA, Pointner R. Influence of the esophageal hiatus size on the lower esophageal sphincter, on reflux activity and on symptomatology. *Dis Esophagus*. 2012;25(3):201-8.
173. Rodríguez L, Rodríguez P, Neto MG, Ayala JC, Saba J, Berel D, et al. Short-term electrical stimulation of the lower esophageal sphincter increases sphincter pressure in patients with gastroesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2012 May;24(5):446-50.
174. Grande M, Silero P, Attina GM, De Luca E, Ciano P, Ciangola CI, et al. Non erosive gastroesophageal reflux disease and mild degree of esophagitis: Comparison of symptoms, endoscopic, manometric and pH-metric patterns. *W J Surg Oncology*. 2012;10(84):1-6.
175. Salvador R, Dubecz A, Polomsky M, Gellerson O, Jones CE, Raymond DP, et al. A new era in esophageal diagnostic: the image-based paradigm of high-resolution manometry. *J Am Coll Surg*. 2009;208(6):1033-44.
176. Avazi S, Hagen JA, Zehetner J, Ross O, Wu C, Oezcelik A, et al. The value of high-resolution manometry in the assessment of the resting characteristics of the lower esophageal sphincter. *J Gastrointest Sur*. 2009;13(12):2113-20.

177. Bredenoord AJ, Fox M, Kahrilas PJ, Pandolfino JE, Schwitzer W, Smout AJ, International High Resolution Manometry Working Group. Chicago classification criteria of esophageal motility disorders defined in high resolution esophageal pressure topography. *Neurogastroenterol Motil.* 2012 Mar;24 Suppl 1:57-65.
178. Savarino E, Gemignani L, Pohl D, Zentilin P, Dulbecco P, Assandri L, et al. Oesophageal motility and bolus transit abnormalities increase in parallel with the severity of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Aug;34(4):476-86.
179. Gustchow CA, Leers JM, Schroder W, Prenzel KL, Fuchs H, Bollschweiler E, et al. Effect of aging on esophageal motility in patients with and without GERD. *Ger Med Sci [Internet].* 2011 [consultado 18 Ago 2011];9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3159207/>
180. Wang H, Tian Y, Ding Y. Esophageal motor function of gastroesophageal reflux disease. *Zhonq Y Xue.* 2010;32(4):465-9.
181. Hani de Ardila A. Fisiopatología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Rev Col Gastroenterol.* 2009;24(1):87-94.
182. Bresadola V, Adani GL, Londero F, Leo CA, Cherchi V, Lorenzin D, et al. Non-erosive and uncomplicated erosive reflux disease: Difference in physiopathological and symptoms pattern. *W J Gastrointest Pathol.* 2011;2(3):42-8.
183. Oshima T, Miwa H. Pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *Nihon Rinsho.* 2007;65(5):797-801.

184. Pandolfino JE, Romans S. High-resolution manometry: an atlas of esophageal motility disorders and findings of GERD using esophageal pressure topography. *Thorac Surg Clin.* 2011;21(4):465-75
185. Wang YT, Yazaki E, Sifrim D. High-resolution Manometry: Esophageal Disorders Not Addressed by the Chicago classification. *J Neurogastroenterol Motil.* 2012 Oct;18(4):365-72.
186. Batirel HF, Uygur-Bayramicli O, Giral A, Ekici B, Bekiroglu N, Yildiseli B, et al. The size of the esophageal hiatus in gastroesophageal reflux pathophysiology, outcome of intraoperative measurement. *J Gastrointest Surg.* 2010;14(1):38-44.
187. Conrado LM, Gurski RR, da Rosa AR, Simic AP, Callegari-Jacques SM. Is there an association between hiatal hernia and ineffective esophageal motility in patients with gastroesophageal reflux disease? *J Gastrointest Surg.* 2011;15(10):1756-61.
188. Stelzner F, Stelzner M. Manometry data support a novel concept of the lower esophageal sphincter system. *Lang Arch Surg.* 2010;395(8):1083-91.
189. Vahabzadeh B, Seetharam AB, Cook MB, Wani S, Rastogi A, Bansal A, et al. Validation of the Prague C&M criteria for the endoscopic grading of Barrett's esophagus by gastroenterology trainees: a multicenter study. *Gastrointest Endosc.* 2012;75(2):236-41.
190. Savarino E, Zentino P, Frazzoni M, Cuoco DL, Pohl D, Dulbecco P, et al. Characteristics of gastro-esophageal reflux episodes in Barrett's esophagus,

- erosive esophagitis and healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22(10):1061-80.
191. Fujiyama Y, Ishizuka I, Kovama S. Histochemical diagnosis of short segment Barrett's esophagus. *Nihon Rinsho.* 2005;63(8):1420-6.
 192. Rajendra S, Kutty K, Karim N. Ethnic differences in the prevalence of endoscopic esophagitis and Barrett's esophagus: the long and short of it all. *Dig Dis Sci.* 2004;49(2):237-42.
 193. Ishimura N, Amano Y, Uno G, Yuki T, Ishihara S, Kinoshita Y. Endoscopic characteristics of short segment Barrett's esophagus, focusing on squamous islands and mucosal folds. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27 Suppl 3:82-7.
 194. Anandasabapathy S, Jhamb J, Davila M, Wei C, Morris J, Bresalier R. Clinical and endoscopic factors predict higher pathologic grades of Barrett dysplasia. *Cancer.* 2007;109(4):668-74.
 195. Cameron AJ. Epidemiology of columnar-lined esophagus and adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am.* 1997;26:487-94.
 196. Hassall E. Esophageal metaplasia: Definition and prevalence in childhood. *Gastrointest Endosc.* 2006;64:667-76.
 197. Matsuzaki J, Suzuki H, Asakura K, Saito Y, Hirata K, Takebayashi T, et al. Gallstones increase the prevalence of Barrett's esophagus. *J Gastroenterology.* 2010;45(2):171-8.
 198. Stein HJ, Feussner H, Coger W. Alkaline gastroesophageal reflux: assessment by ambulatory esophageal aspiration and pH monitoring. *Am J Surg.* 1994 Jan;167(1):163-8.

199. Matei D, Dadu R, Prundus R, Danci I, Ciobanu L, Mocan T, et al. Alkaline Reflux Esophagitis in patients with total gastrectomy and Roux en Y esophagojejunostomy. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2010;19(3):247-52.
200. Vaezi MF, Richter JE. Role of acid and duodenogastro-esophageal reflux in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 1996 Nov;111(5):1192-9.
201. Champion G, Richter JE, Vaezi MF, Singh S, Alexander R, et al. Duodenogastro-esophageal reflux: Relationship to pH and importance in Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 1994;107(3):747-54.
202. Park JJ, Kim JW, Cheng MG, Park SM, Chung MG, Park SM, Baik GH, et al. The prevalence of risk factors for Barrett's esophagus in a Korean population: A nationwide multicenter prospective study. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43(10):907-14.
203. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ, Kern M, Arndorfer RC, Reece A, et al. Esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis. *Gastroenterology.* 1986;91:897-904.
204. Parrilla P, Ortiz A, Martimex de Haro LF, Aguayo JL, Ramirez P. Reevaluation of the magnitude of gastro-esophageal reflux in Barrett's oesophagus. *Gut.* 1990;31:964-7.
205. Iwakiri K, Sugiura T, Hayashi Y, Kotoyori M, Kawakami A, Makino H, et al. Esophageal motility in japanese patients with Barrett's esophagus. *J Gastroenterol.* 2003;38:1036-41.
206. Thrift AP, Kendall BJ, Pandeya N, Vaughan TL, Whiteman DC, Study of Digestive Health. A clinical risk prediction model for Barrett's esophagus. *Cancer Prev Res (Phila).* 2012 Sep;5(9):1115-23.

207. Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Enfermedad por reflujo gastro-esofágico y sus complicaciones, incluida la metaplasia de Barrett. En: Feldman M, Friedman L, Brandt LJ, editores. Sleisenger y Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas: Fisiopatología, Diagnóstico y Tratamiento. 9na ed. Philadelphia: Saunders; 2009. p. 638-62.
208. Caum LC, Bizinelli SL, Pisani JCI, Amarantes HM, Ioshii SO, Carmes ER. Metaplasia especializada de esófago distal na doença do refluxo gastroesofagico: prevalencia e aspectos clinico-epidemiologicos. Arq Gastroenterol. 2003;40(4):220-6.
209. Jones MP, Sloan SS, Rabine JC, Ebert CC, Huang CF, Kahrilas PJ. Hiatal hernia size is the dominant determinant of esophagitis presence and severity in gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol. 2001;96:1711-17.
210. Rosztoczy A, Izbeki F, Nemeth IB, Dulic S, Vadaszi K, Roka R, et al. Detailed esophageal function and morphological analysis shows high prevalence of gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus in patients with cervical inlet patch. Dis Esophagus. 2011;25(6):498-504.
211. Holloway RH. Esophageal body motor response to reflux events: secondary peristalsis. Am J Med. 2000 Mar 6;108 Suppl 4a:20S-26S.
212. Dinning PG, Arkwright JW, Gregersen H, O'Grady G, Scott SM. Technical advances in monitoring human motility patterns. Neurogastroenterol Motil. 2010 Apr;22(4):366-80.
213. Bernhard A, Pohl D, Fried M, Castell DO, Tutuian R. Influence of bolus consistency and position on esophageal high-resolution manometry findings. Dig Dis Sci. 2008;53(5):1198-1205.

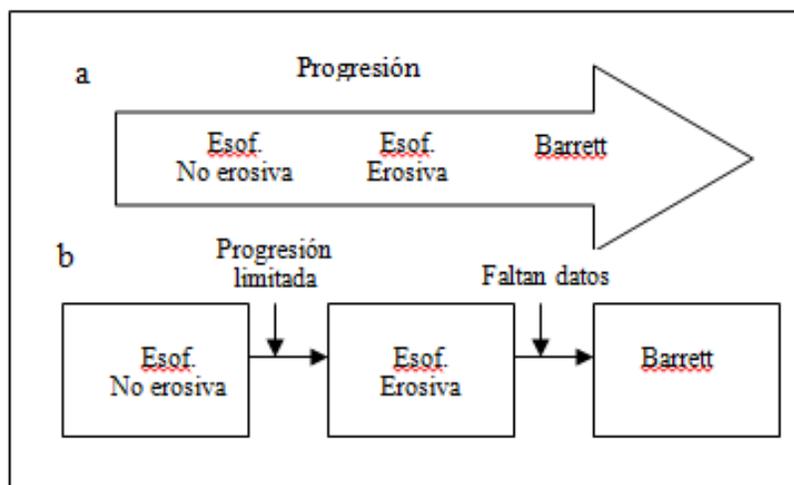
214. Roman S, Pandolfino JE, Woodland P, Sifrim D, Lenglinger J. Testing for gastroesophageal reflux in the 21st century. *Ann NY Acad Sci.* 2011 Sep;1232:358-64.
215. Campos GM, DeMeester SR, Petres JH, Oberg S, Crookes PF, Hagen JA, et al. Predictive factors of Barrett's esophagus: multivariate analysis of 502 patients with gastroesophageal reflux disease. *Arch J Surg.* 2001;136(11):1267-73.
216. Brandt MG, Darling GE, Miller L. Symptoms, acid exposure and motility in patients with Barrett's esophagus. *Can J Surg.* 2004;47:47-51.
217. Chrysos E, Prokopakis G, Athanasakis E, Pechlivanides G, Tsiaous J, Mantides A, et al. Factors affecting esophageal motility in gastroesophageal reflux disease. *Arch Surg.* 2003;138(3):241-6.
218. Frazzoni M, Manno M, DeMicheli E, Savarino V. Pathophysiological characteristics of the various forms of gastroesophageal reflux disease. Spectrum disease or distinct phenotypic presentations? *Dig Liver Dis.* 2006;38(9):643-8.
219. Meneghetti AT, Tedesco P, Damani T, Patti MG. Esophageal mucosal damage may promote dysmotility and worsen esophageal acid exposure. *J Gastrointest Surg.* 2005;9(9):1313-7.
220. Shah AK, Wolfsen HC, Hemminger LL, Shag AA, DeVault KR. Changes in esophageal motility after porfimer sodium photodynamic therapy for Barrett's dysplasia and mucosal carcinoma. *Dis Esophagus.* 2006;19(5):335-9.
221. Dickman R, Kim JL, Camargo L, Green SB, Sampliner RE, Garewal HS, Fass R. Correlation of gastroesophageal reflux disease symptoms characteristics with long-segment Barrett's esophagus. *Dis Esophagus.* 2006;19(5):360-5.

222. Zentilin P, Coonio M, Mele MR, Mansi C, Pandolfo N, Dulbecco P, et al. Comparison of the main esophageal pathophysiological characteristics between short and long segment Barrett's esophagus. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(5):893-8.
223. Kumar N, Porter RF, Chanin JM, Gyawali CP. Analysis of intersegmental trough proximal latency of smooth muscle contraction using high-resolution esophageal manometry. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(5):375-81.
224. Larrosa Haro A. Gastroesophageal reflux disease. *Gac Med Mex.* 2011;147 (Suppl 1):51-6.
225. Broeders JAJL, Mauritz FA, Ahmed U, Draaisma WA, Ruurda JP, Gooszen HG, et al. Systematic review and meta-analysis of laparoscopic Nissen (posterior total) *versus* Toupet (posterior partial) fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease. *B J of Surgery.* 2010;97:1318-30.

ANEXOS

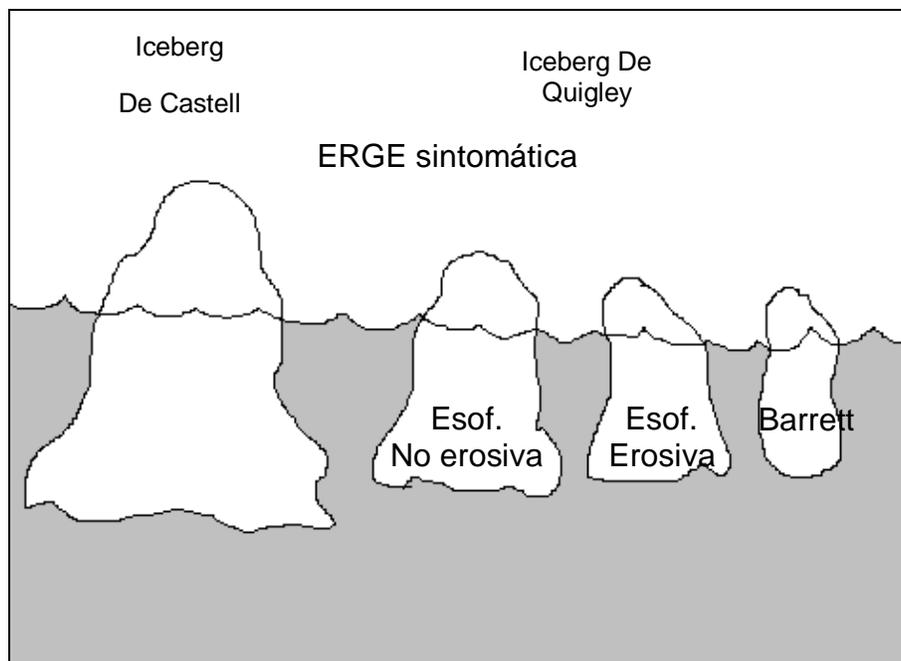
Anexo I. Historia natural de la ERGE

Gráfico 1. Modelo a) ERGE como una progresión continua, desde síntomas leves hasta formas severas de la enfermedad. Modelo b) La ERGE no es un obligado todo continuo, progresión de la forma no erosiva es limitada o nula, progresión de la forma erosiva no está bien documentada.



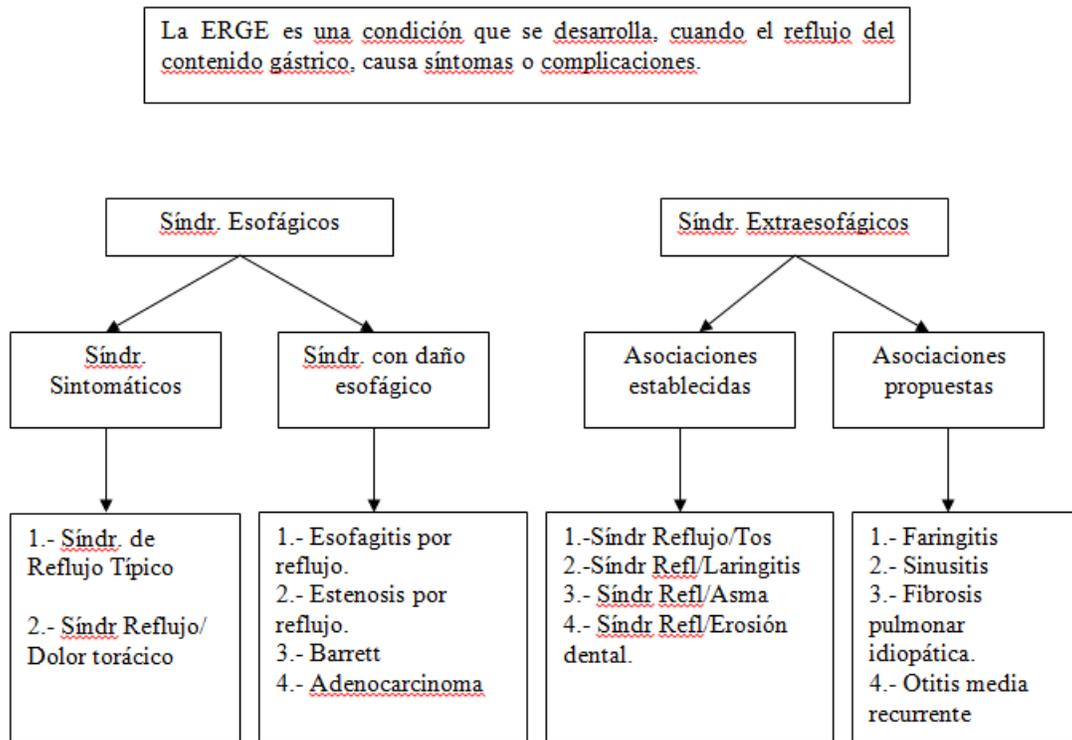
Fenotipos de la enfermedad

Gráfico 2. La ERGE está representada por tres fenotipos diferentes, la forma no erosiva la erosiva y el Barrett (modificado de Castell y Quigley).



Anexo II. Clasificación de la ERGE

Gráfico 1. Clasificación de la ERGE por el Consenso de Montreal, 2006.



Anexo III. Clasificación de Los Ángeles de la esofagitis erosiva

Tabla 1. Clasificación de los Los Angeles para la esofagitis erosiva.

Grado	Descripción endoscópica
A	Una o más roturas de la mucosa, de menos de 5mm de longitud, limitadas a los pliegues de la mucosa
B	Una o más roturas de la mucosa de más de 5 mm de longitud, limitadas a los pliegues de la mucosa, pero no continuadas entre las partes superiores de dos pliegues.
C	Roturas de la mucosa continuadas entre las partes superiores de dos o más pliegues que afectan menos del 75% de la circunferencia esofágica.
D	Roturas de la mucosa que afectan al 75% o más de la circunferencia.

Anexo IV. Tablas y Gráficos de los pacientes con Esofagitis erosiva

Gráfico 1. Distribución de pacientes según tipo de lesiones endoscópicas.

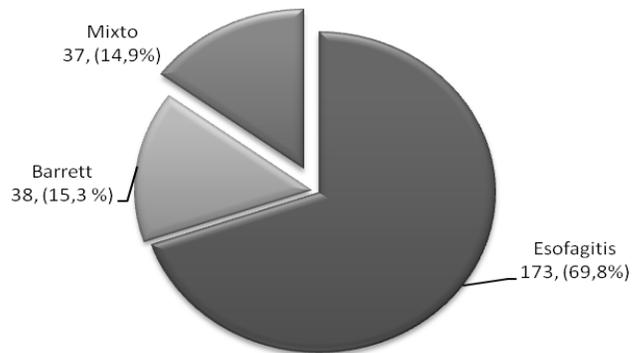


Gráfico 2. Distribución por sexo del total de pacientes.



Tabla 1. Distribución de la edad de los pacientes según grado de esofagitis.

Grados de esofagitis	No. de pacientes	Edad ($\bar{X} \pm DS$)	Intervalo de Confianza (95%) para la \bar{X}
A	74 (35,2%)	47,9 \pm 12,8	(44,9 – 50,9)
B	58 (27,6%)	47,2 \pm 13,1	(43,7 – 50,6)
C	31 (14,7%)	50,5 \pm 14,7	(45,1 – 55,9)
D	47(22,3%)	50.2 \pm 12.8	(46,3 – 53,9)
Total	210	48.6 \pm 13.1	(46,7 – 50,4)

Tabla 2. Comportamiento del IMC según grupos de edad.

Grupos de edad	IMC ($\bar{X} \pm DS$)	Intervalo de Confianza (95%) para la \bar{X}
11-20	21,4± 2,0	(19,9 – 22,8)
21-30	25,0± 3,0	(23,5 – 26,4)
31-40	26,3± 4,1	(24,9 – 27,7)
41-50	26,2± 4,1	(25,1 – 27,2)
51-60	25,8± 3,6	(24,9 – 26,6)
61-70	25,4± 3,3	(24,3 – 26,4)
71-80	26,6± 2,1	(24,6 – 28,5)
Total	25,7± 3,7	(25,2 – 26,2)

Tabla 3. Características del Esfínter Esofágico Inferior de los pacientes según grado de esofagitis.

Grados de esofagitis	Presión	Inestabilidad	Hernia Hiatal	Tamaño Hernia Hiatal (cm)	Longitud (cm)
A	12,4± 4,4	58 (27,6)	60 (28,6)	2,1 ± 1,9	1,85 ± 0,79
B	13,0± 6,1	48 (22,9)	52 (24,8)	2,1 ± 1,2	1,52 ± 0,53
C	11,3± 3,1	28 (13,3)	29 (13,8)	2,5 ± 1,4	1,84 ± 0,86
D	11,2± 5,5	35 (16,7)	41 (19,5)	2,3 ± 1,3	1,54 ± 0,55
Patrón medio	12,2± 5,1	169 (80,5)	182 (86,7)	2,2 ± 1,5	1,69 ± 0,70
Valores de las Pruebas estadísticas	F=1,504 p= 0,215	X ² = 4,977 p= 0,083	X ² = 3,730 p= 0,292	F=0,626 p= 0,599	F=3,687 p= 0,013*

Gráfico 3. Presencia de trastornos motores del cuerpo esofágico en pacientes con esofagitis erosiva.

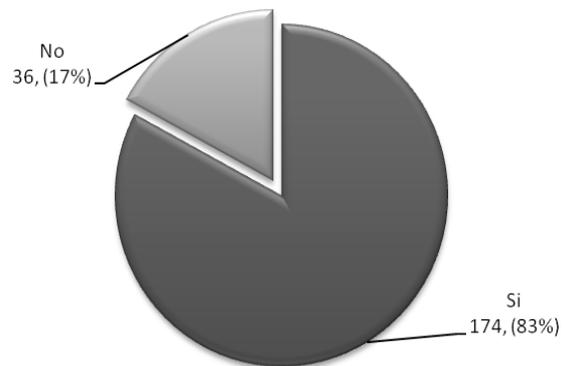


Tabla 4. Trastornos motores del cuerpo esofágico según grado de esofagitis.

Grado de esofagitis	Ligero		Moderado		Severo		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
A	1	0,6	23	13,2	35	20,1	59	33,9
B	2	1,1	28	16,1	19	10,9	49	28,2
C	2	1,1	12	6,9	11	6,3	25	14,4
D	-	-	17	9,8	24	13,8	41	23,6
Total	5	2,9	80	46,0	89	51,1	174	100,0

Tabla 5. Amplitud del canal y fallos de deglución según grados de esofagitis.

Grados de esofagitis	Amplitud del Canal distal (mmHg) ($\bar{X} \pm DS$)	% Fallos de deglución Intervalo de Confianza (95%)
A	56,3 ± 30,5	32,0 (28,5 - 35,3)
B	48,0 ± 23,7	21,5 (18,1 - 24,9)
C	56,3 ± 23,7	28,3 (23,1 - 33,5)
D	48,2 ± 26,9	32,7 (28,4 - 37,0)
Total	52,2 ± 27,1	28,7 (26,8 - 30,6)
Valores de las Pruebas estadísticas	F=1,626 p= 0,184	X ² =22,03 p= 0.0001

Tabla 6. Comportamiento del tiempo de evolución de la enfermedad según grado de esofagitis.

Grados de esofagitis	Tiempo de evolución ($\bar{X} \pm DS$)	Intervalo de Confianza (95%) para la \bar{X}
A	5,8 ± 5,6	(4,5 – 7,1)
B	4,9 ± 4,8	(3,6 – 6,1)
C	8,2 ± 7,4	(5,5 – 10,9)
D	6,1 ± 5,5	(4,4 – 7,6)
Total	6,0 ± 5,7	(5,2 – 6,7)

F=0.737 p= 0.531

Tabla 7. Comportamiento del índice de masa corporal (IMC) según grado de esofagitis.

Grados de esofagitis	IMC ($\bar{X} \pm DS$)	Intervalo de Confianza (95%) para la \bar{X}
A	24,8± 3,8	(23,8 – 25,6)
B	26,9± 4,0	(25,8 – 27,9)
C	26,0± 3,6	(24,6 – 27,3)
D	26,0± 2,7	(25,2 – 26,8)
Total	25,8± 3,7	(25,3 – 26,3)

F=3.713 p= 0.012*

Tabla 8. Resultados del análisis multivariado de regresión ordinal en los pacientes con esofagitis erosiva.

Estimación de los parámetros	Variables	Estimación	Significación estadística	Intervalo de Confianza 95 %	
				Límite inferior	Límite superior
Grado de esofagitis	A	-1,145	0,366	-3,625	1,335
	B	0,084	0,947	-2,390	2,559
	C	0,823	0,515	-1,657	3,302
Longitud del esfínter esofágico inferior		-0,345	0,075	-0,724	,034
Índice de Masa Corporal		0,054	0,133	-0,016	0,124
Amplitud de la onda del canal distal		-0,007	0,217	-0,017	0,004
Tiempo de evolución		0,011	0,650	-0,035	0,056
Presión del esfínter esofágico inferior		-0,040	0,173	-0,098	0,018
Tamaño de la hernia		0,031	0,737	-0,151	0,213
Porcentaje de fallos de deglución		0,004	0,459	-0,014	0,006
Estabilidad del EEI		-0,609	0,133	-1,403	0,185

Anexo V. Tablas y Gráficos de los pacientes con Esófago de Barrett.

Tabla 9. Distribución por formas endoscópicas de presentación.

Tipo de Barrett		No. de ptes
Segmento	Islotes	11 (14,66%)
Corto	Lengüeta corta	50 (66,66%)
Segmento	Lengüeta larga	7 (9,33%)
Largo	Circunferencial	7 (9,33%)
Total		75

Tabla 10. Distribución por grupos de edades.

Tipo de Barrett		Menores de 30 años	31-40 años	41-50 años	51-60 años	61-70 años	Mayores De 71 años
Segmento	Islotes	1	1	3	4	2	-
Corto	Lengüeta corta	7	5	13	12	10	3
Segmento	Lengüeta larga	1	-	3	2	1	-
Largo	Circunferencial	2	1	3	1	-	-
Total		11	7	22	19	13	3

Tabla 11. Comportamiento de la edad según tipo de Barrett.

Tipo de Barrett		Edad ($\bar{X} \pm DS$)	Intervalo de Confianza (95%) para la \bar{X}
Segmento	Islotes	47,3 ± 12,5	(38,9 – 55.6)
Corto	Lengüeta corta	48,7 ± 14,0	(44,7 – 52.6)
Segmento	Lengüeta larga	50,2 ± 12,8	(36,7 – 63.6)
Largo	Circunferencial	39,0 ± 12,6	(27,4 – 50.6)
Total		47,7 ± 13,6	(44,5 – 50,8)

F=1.109 p= 0.351

Tabla 12. Comportamiento del sexo según tipo de Barrett.

Tipo de Barrett		Sexo				Total	
		Masculino		Femenino			
		No.	%	No.	%	No.	%
Segmento	Islotes	5	6,7	6	8,0	11	14,7
Corto	Lengüeta corta	29	38,7	21	28,0	50	66,7
Segmento	Lengüeta larga	7	9,3	-	-	7	9,3
Largo	Circunferencial	5	6,7	2	2,7	7	9,3
Total		46	61,3	29	38,7	75	100,0

$\chi^2=6.118$ $p= 0.106$

Tabla 13. Características del Esfínter Esofágico Inferior de los pacientes según tipo de Barrett.

Tipo de Barrett		Presión	Inestabilidad	Hernia Hiatal	Tamaño Hernia Hiatal (cm)	Longitud del EEI (cm)
Segmento	Islotes	16,2 ± 6,0	5 (6,7%)	8 (10,7%)	1,8 ± 1,4	1,89 ± 0,74
Corto	Lengüeta corta	13,9 ± 5,5	34 (45,3%)	41 (54,7%)	1,9 ± 1,3	1,89 ± 0,73
	Patrón Medio Del grupo	14,3 ± 5,6	39 (63,9%)	49 (80,3%)	1,8 ± 1,3	1,89 ± 0,72
Segmento	Lengüeta larga	9,6 ± 2,9	5 (6,7%)	6 (8,0%)	2,0 ± 1,4	1,77 ± 0,64
Largo	Circunferencial	11,1 ± 5,5	4 (5,3%)	6 (8,0%)	2,6 ± 1,3	1,97 ± 0,81
	Patrón Medio Del grupo	10,3 ± 4,3	9 (64,3%)	12 (85,7%)	2,3 ± 1,3	1,87 ± 0,71
Valores de las pruebas estadísticas entre los grupos		$t = 2,481$ $p = 0,015$	$\chi^2 = 0,001$ $p = 0,980$	$\chi^2 = 0,007$ $p = 0,931$	$t = -1,138$ $p = 0,259$	$t = 0,080$ $p = 0,936$
Patrón Medio total		13,6 ± 5,6	48 (64,0%)	61 (81,3%)	1,9 ± 1,3	1,89 ± 0,72
Valores de las Pruebas estadísticas (total)		F=2,664 $p = 0,054$	$\chi^2 = 2,299$ $p = 0,513$	$\chi^2 = 0,728$ $p = 0,867$	F=0,653 $p = 0,583$	F=0,090 $p = 0,965$

Gráfico 4. Presencia de Trastornos Motores del cuerpo esofágico en pacientes con Esófago de Barrett.



Tabla 14. Trastornos motores según tipo de Barrett.

Tipo de Barrett		Ligero		Moderado		Severo		Total	
		No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Segmento	Islotes	-	-	4	6.6	6	9.8	10	16.4
Corto	Lengüeta corta	2	3.3	11	18.0	27	44.3	40	65.6
Segmento	Lengüeta larga	1	1.6	1	1.6	4	6.6	6	9.8
Largo	Circunferencial	-	-	2	3.3	3	4.9	5	8.2
Total		3	4.9	18	29.5	40	65.6	61	100.0

Tabla 15. Amplitud de las ondas del tercio distal y fallos de deglución según tipo de Barrett.

Tipo de Barrett		Amplitud de ondas del tercio distal (mmHg)	% Fallos de deglución Intervalo de Confianza (95%)
Segmento Corto	Islotes	54,9 ± 22,5	34,5 (25,2 - 43,9)
	Lengüeta corta	53,3 ± 26,0	32,3 (28,1 - 36,5)
Segmento Largo	Lengüeta larga	43,6 ± 18,0	34,3 (22,5 - 46,1)
	Circunferencial	60,0 ± 24,4	34,3 (22,5 - 46,1)
Total		53,2 ± 24,6	32,9 (29,6 - 36,4)
Valores de las Pruebas estadísticas		F=0,545 p= 0,653	X ² = 0,343 p= 0,952

Tabla 16. Tiempo de evolución de la sintomatología según tipo de Barrett.

Tipo de Barrett		Tiempo de evolución años ($\bar{X} \pm DS$)	Intervalo de Confianza (95%) para la \bar{X}
Segmento	Islotes	6,1 ± 5,0	(2,7 – 9,4)
Corto	Lengüeta corta	6,6 ± 6,5	(4,8 – 8,5)
Segmento	Lengüeta larga	7,0 ± 6,2	(1,3 – 12,7)
Largo	Circunferencial	5,6 ± 2,4	(3,4 – 7,8)
Total		6,5 ± 5,9	(5,1 – 7,8)

F=0.096 p= 0.962

Tabla 17. Índice de Masa Corporal (IMC) según tipo de Barrett.

Tipo de Barrett		IMC ($\bar{X} \pm DS$)	Intervalo de Confianza (95%) para la \bar{X}
Segmento	Islotes	26,2 ± 4,0	(23,3 – 29,1)
Corto	Lengüeta corta	25,2 ± 3,2	(24,3 – 26,1)
Segmento	Lengüeta larga	24,2 ± 3,4	(20,0 – 28,4)
Largo	Circunferencial	25,6 ± 3,0	(22,5 – 28,7)
Total		25,3 ± 3,3	(24,5 – 26,1)

F=0.446 p= 0.721

Anexo VI. Resultados del análisis multivariado

PLUM: Regresión ordinal (Primera corrida del modelo)

Resumen del procesamiento de los casos

	N	Porcentaje marginal
Grado de esofagitis A	72	35,6%
B	57	28,2%
C	30	14,9%
D	43	21,3%
Válidos	202	100,0%
Perdidos	8	
Total	210	

Información sobre el ajuste de los modelos

Modelo	-2 log de la verosimilitud	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Sólo intersección	479,833			
Final	471,187	8,646	3	,034

Función de vínculo: Logit.

Bondad de ajuste

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Pearson	452,504	447	,419
Desviación	420,515	447	,811

Función de vínculo: Logit.

Pseudo R-cuadrado

Cox y Snell	,042
Nagelkerke	,045
McFadden	,016

Función de vínculo: Logit.

Estimaciones de los parámetros

		Estimación	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Intervalo de confianza 95%	
							Límite inferior	Límite superior
Umbral	[GESOF = 1]	,311	1,000	,097	1	,756	-1,648	2,270
	[GESOF = 2]	1,507	1,005	2,248	1	,134	-,463	3,477
	[GESOF = 3]	2,253	1,012	4,953	1	,026	,269	4,237
Ubicación	LONGEE	-,380	,174	4,779	1	,029	-,721	-,039
	PORCFALL	,000	,005	,003	1	,960	-,009	,009
	IMC	,060	,035	2,932	1	,087	-,009	,129

Función de vínculo: Logit.

PLUM: Regresión ordinal (Corrida final del modelo)

Resumen del procesamiento de los casos

		N	Porcentaje marginal
Grado de esofagitis	A	70	35,2%
	B	57	28,6%
	C	29	14,6%
	D	43	21,6%
EEI estable	0	164	82,4%
	Inestable	35	17,6%
Válidos		199	100,0%
Perdidos		11	
Total		210	

Información sobre el ajuste de los modelos

Modelo	-2 log de la verosimilitud	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Sólo intersección	532,272			
Final	519,730	12,542	8	,129

Función de vínculo: Logit.

Bondad de ajuste

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Pearson	600,100	586	,334
Desviación	519,730	586	,977

Función de vínculo: Logit.

Pseudo R-cuadrado

Cox y Snell	,061
Nagelkerke	,066
McFadden	,024

Función de vínculo: Logit.

Estimaciones de los parámetros

		Estimación	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Intervalo de confianza 95%	
							Límite inferior	Límite superior
Umbral	[GESOF = 1]	-1,145	1,266	,818	1	,366	-3,625	1,335
	[GESOF = 2]	,084	1,263	,004	1	,947	-2,390	2,559
	[GESOF = 3]	,823	1,265	,423	1	,515	-1,657	3,302
Ubicación	LONGEE	-,345	,193	3,178	1	,075	-,724	,034
	IMC	,054	,036	2,257	1	,133	-,016	,124
	ACDMMHG	-,007	,005	1,526	1	,217	-,017	,004
	TEVOL	,011	,023	,206	1	,650	-,035	,056
	PRESEEI	-,040	,030	1,857	1	,173	-,098	,018
	HH	,031	,093	,113	1	,737	-,151	,213
	PORCFALL	,004	,005	,549	1	,459	-,014	,006
	[ESTABLE=0]	-,609	,405	2,261	1	,133	-1,403	,185
	[ESTABLE=1]	0(a)	.	.	0	.	.	.

Función de vínculo: Logit.

a Este parámetro se establece en cero porque es redundante.

Anexo VII. Guías para el seguimiento y tratamiento del Esófago de Barrett.

Histología	Guías de la ACG*
Esófago de Barrett, sin displasia	Dos endoscopias con biopsia en un año y seguimiento con endoscopias cada 3 años.
Esófago de Barrett, con displasia de Bajo grado	Dos endoscopias con biopsia en 6 meses. Seguimiento por endoscopia cada año hasta que la displasia esté ausente en dos exámenes seguidos.
Esófago de Barrett con displasia de Alto grado.	Repetir endoscopias con biopsia en 3 meses. Seguimiento con resección endoscópica de mucosa ante cualquiera irregularidad de la mucosa, entonces seguimiento intensivo con endoscopia cada 3 meses o intervención terapéutica como esofagectomía o ablación endoscópica, si es lesión plana de mucosa.

* Colegio Americano de Gastroenterología, 2008.

Sagar S, Keilin S et al. Ther Adv Gastroenterol. 2010;3(4) 227-238.

Anexo VIII. Producción científica de la autora relacionada con el tema

- Anido V, Martínez R, et al. Enfermedad por reflujo gastroesofágico: factores de motilidad. *Endoscopia de México*. 2008;20(2):120-128.
- Anido V, Martínez R, et al. Estudio por manometría esofágica de pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico, en Cuba. *Rev GEN de Venezuela*. 2011;65(3)177-182.
- Anido V, Cathcart F, Brizuela R, et al. Differences at motility factors in Barrett's Esophagus, according to different endoscopic presentation. En proceso de arbitraje por la *J Neurogastroenterology and Motility*.
- Conferencia "Motility factors in Gastroesophageal Reflux Disease in Cuba". XIX Congreso de la IASGO, Beijing, China, Sep, 2009.
- Conferencia "Factores de motilidad en la ERGE en Cuba", Congreso Internacional de Cirugía Endoscópica CIRENDOSC 2010, La Habana.
- Conferencia "Esófago de Barrett. ¿Cirugía siempre?" Taller Internacional de Lesiones Pre-Malignas del tractus digestivo superior. CIMEQ, La Habana, 2011.
- Conferencia "Diagnóstico de la ERGE con manifestaciones esofágicas y extraesofágicas", Congreso GASTRONICA, León, Nicaragua, 2012.

