

# *Esófago de Barrett*

## *Análisis histopatológico del esófago y del estómago.*

### *Estudio de casos y controles*

Oscar Gutiérrez, Héctor Cardona, Orlando Ricaurte, Alberto Castro · Bogotá, D.C.

El esófago de Barrett (EB) es la primera causa de adenocarcinoma del esófago. Recientemente se han descritos formas "cortas" ("lengüetas") y "ultracortas" (línea Z normal), cuyo significado es aún desconocido. Se ha sugerido que la presencia de *H. pylori* puede proteger de la aparición de EB.

**Objetivo:** comparar los hallazgos del esófago y el estómago en pacientes con y sin EB.  
**Pacientes y métodos:** se estudiaron 78 pacientes con EB, 105 con hernia hiatal (HH) y 100 sin ninguna de estas anomalías (C). En cada grupo el porcentaje de hombres fue de 74%, 47% y 49% y los promedios de edad  $59.7 \pm 14.9$ ,  $50.4 \pm 14.6$  y  $51.8 \pm 16.1$  años respectivamente. Se les practicó una endoscopia alta y biopsias del esófago o cardias y del estómago.

**Resultados:** EB: en 80% existió esofagitis y HH en el 98%. La metaplasia intestinal (MI) del esófago fue del tipo incompleto en el 95%. Se encontró MI en el estómago en el 21.5%, el tipo completo presente en 78% de los casos. La presencia de MI en el EB no se asoció con una probabilidad de encontrar MI en el estómago ( $p=0.4$ ).

HH: se apreció MI en 14.5% de los casos, en 7/14 de tipo completa, de los cuales 6/7 se asociaron a una línea Z regular y en cuatro de ellos existió una gastritis crónica multifocal atrófica. En 4/14 se encontró MI de tipo colónico, en todos con una unión escamocolumnar irregular, en tres de ellos con lengüetas de más de dos cm (EB corto), en ninguno se encontró atrofia gástrica

En el grupo C se diagnosticó MI en la mitad de los casos. El promedio de edad en aquellos con y sin MI fue de  $56.9 \pm 13.2$  años y  $46.6 \pm 15.6$  años respectivamente ( $p=0.0005$ ). La localización de la MI fue en el antro (47%), en el cardias (27%) y finalmente en el cuerpo (25%). Fue del tipo completo en 78% de los casos. La presencia de MI en el cardias en este grupo se asoció significativamente con su presencia en el cuerpo y en el antro ( $p < 0.0001$  para ambas zonas del estómago).

*H. pylori* estuvo presente en el esófago en 1/3 de los casos de EB y en el cardias en el 47% de HH (47%) y 50 % del grupo C. De otra parte estuvo presente en el estómago en el 100%, 80% y 87% de los mismos grupos respectivamente.

**Conclusiones:** la MI esofágica del EB no está en relación con la MI del estómago. El EB se presenta incluso en poblaciones con infección gástrica por *H. pylori*. La MI cardial sin alteraciones de la línea Z representa cambios asociados a una gastritis crónica multifocal atrófica. (*Acta Med Colomb* 2002; 27: 119-124)

**Palabras clave:** esófago de Barrett, hernia hiatal, *Helicobacter pylori*, esofagitis, metaplasia intestinal, histopatología.

### Introducción

El reflujo gastroesofágico (RGE) es el paso involuntario del contenido gástrico hacia el esófago, generalmente se presenta en el período postprandial, por lo regular sin originar síntomas. Por su frecuencia se puede constituir en un verdadero problema de salud pública (1), sus valores reales son difíciles de calcular pues en su evaluación participan diferentes criterios, como la definición o la edad del sujeto: si se toma en cuenta la presencia diaria, semanal o mensual

de pirosis, la misma puede ser del 7, 14 y 44 % respectivamente (2, 3); en nuestro medio la prevalencia anual informada es de 39% (4). Las verdaderas cifras incluso pueden ser mayores pues en las estadísticas generalmente no se

---

Dr Oscar Gutiérrez C.: Profesor Titular, Unidad de Gastroenterología, Depto de Medicina Interna; Dr. Héctor Cardona V.: Gastroenterólogo, Hospital Pablo VI, Bosa; Dr. Orlando Ricaurte G.: Profesor Asistente, Departamento de Patología; Dr. Alberto Castro H.: Gastroenterólogo. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, D.C.

tienen en cuenta las presentaciones clínicas atípicas del RGE y las personas de mayor edad se quejan menos de estos síntomas.

La prevalencia de las lesiones mucosas esofágicas, determinadas por endoscopia, se ha estimado en 2% de los casos (5). En los pacientes con síntomas severos se ha encontrado esofagitis en 40 a 60% de ellos (6, 7), valores que se modifican con la edad, siendo hasta del 81% en mayores de 60 años y del 47% en menores la misma (8). Aunque los síntomas pueden presentarse en forma similar en ambos géneros, las complicaciones como esofagitis y esófago de Barrett (EB) son más comunes en el hombre y en blancos que en mujeres (relación 2 a 3: 1 y 10: 1 respectivamente) (9). El conjunto de hallazgos epidemiológicos permite estimar que la prevalencia de los síntomas es de dos a 15 veces más frecuente que el de la esofagitis (10) y que ésta se asocia a síntomas en sólo 2/3 de los casos (11). Otros estudios han sugerido una prevalencia del 3 al 4% de lesiones por RGE entre la población general, con un aumento de aproximadamente el 5% en personas mayores de 55 años. En las mujeres embarazadas se presenta la mayor frecuencia de síntomas diarios, en 48 a 79% de ellas (12).

El EB es la condición patológica en la cual un epitelio columnar metaplásico reemplaza al epitelio escamoso que normalmente existe en el esófago distal. De acuerdo con su aspecto histológico la mucosa metaplásica se ha dividido en tres tipos: de la unión o cardial, corporal u oxíntico e intestinal o especializado, siendo este último el verdadero EB. La definición clásica de EB considera que la longitud de la mucosa metaplásica debe ser mayor de tres cm e incluir tejido de tipo intestinal. Sin embargo, en los últimos años se han descrito casos con iguales características pero con una distancia menor a la descrita, por lo que se ha denominado al primero de ellos "EB de segmento largo" y a los segundos "EB corto", pero el verdadero significado de este último aún no se ha establecido.

Se considera que el segmento largo de epitelio columnar en el esófago se puede identificar por endoscopia en 10 a 15% de los pacientes a quienes se les realiza este examen por síntomas de RGE (13). Basados en estos hallazgos y en estudios de prevalencia de enfermedad por RGE en la población general, algunos investigadores estiman que en 1993 aproximadamente 700.000 americanos tenían EB y que el costo de seguimiento anual de los mismos sería de 350 millones de dólares (14).

Uno de los aspectos más importantes en la actualidad sobre la patología de la región cardial es el aumento en el número de casos de adenocarcinoma a este nivel. En algunos pacientes puede ser difícil afirmar si los mismos se iniciaron en el esófago distal o en el estómago proximal. En efecto, ambos tumores son indistinguibles morfológicamente y comparten un número de factores epidemiológicos que incluyen: asociación con RGE, mayor predilección por hombres blancos y aumento en la incidencia en países

occidentales (15, 16). Los dos factores más importantes conocidos que pueden afectar esta zona son el RGE y el *Helicobacter pylori*.

En pacientes con EB la colonización por *H. pylori* es menor en la mucosa del epitelio columnar del esófago que en el estómago, con una prevalencia de 15 a 38% (17-22) y cuando se le encuentra allí generalmente también se observa en el estómago, indicando probablemente una extensión de la infección a partir de éste último y no existe una relación con la severidad de la inflamación ni con la presencia de cambios displásicos del esófago.

De otra parte se ha descrito que los pacientes negativos para *H. pylori* en la mucosa gástrica tienen esofagitis más severas y mayor prevalencia de EB (23) y que en los casos de infección, el hallazgo de cepas negativas para la citotoxina CagA se asocia igualmente con enfermedad por RGE más severa (24). Estos factores protectores se asociarían con una menor frecuencia y severidad de una gastritis corporal, sin alteración en los valores de secreción gástrica de ácido

Los objetivos del presente trabajo fueron comparar las características clínicas, endoscópicas e histológicas del esófago y del estómago en pacientes con EB de segmento largo con un grupo de pacientes con HH sin EB y otro sin ninguna de estas patologías, y determinar la frecuencia de infección por *H. pylori* en el esófago y el estómago en estos pacientes.

## Material y métodos

El presente es un estudio prospectivo y controlado en el cual se investigaron los pacientes que acudieron al Servicio de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva del Hospital San Juan de Dios de Bogotá y a quienes se les realizó un examen endoscópico digestivo alto por cualquier causa. Durante el mismo se determinaron las características del esófago, el cardias, la línea Z o unión epitelial esofagogástrica, así como las demás patologías existentes en el estómago y en el duodeno.

Se estudiaron pacientes con EB de segmento largo, es decir, aquellos casos en los cuales existía una distancia de tres o más cm, entre la unión epitelial escamocolumnar y la unión anatómica esofagogástrica. En caso de existir una HH, como generalmente ocurre en estos pacientes, se tomó como punto de referencia distal el inicio del primer pliegue gástrico. Se practicaron por lo menos cuatro biopsias de los cuatro cuadrantes del esófago, inmediatamente distales a la línea Z. Se investigaron sólo los verdaderos casos con EB al confirmarse la presencia de epitelio especializado de metaplasia intestinal (MI). Las Figuras 1 y 2 muestran respectivamente un aspecto endoscópico e histológico típicos de EB. Durante el examen endoscópico se realizaron ocho biopsias del estómago en el cuerpo y el antro, la curva menor y mayor. Las mismas fueron procesadas para análisis histopatológico que incluyó tipo de gastritis, presencia de MI, displasia y *H. pylori*. El proceso histotecnológico consistió en fijación en formol

tamponado neutro al 10%, embebición en parafina de grado histológico y cortes de cinco micras. Se realizó coloración de rutina con Hematoxilina - Eosina (H&E) y para mucinas en casos en los cuales con la H&E es difícil de demostrar la MI: PAS para mucinas neutras y Alcian Blue pH 2.5 y 1.0 para sialo y sulfomucinas respectivamente. Se utilizó la coloración de Giemsa cuando el *H. pylori* no se pudo demostrar con H&E.

Se estudiaron además casos con diagnóstico endoscópico de HH, en quienes se encontró un hiato amplio, con paso de pliegues gástricos y una distancia del mismo a la unión escamocolumnar de por lo menos tres cm. La distancia de ésta con el borde proximal de los pliegues gástricos nunca fue superior a dos cm. Se les practicaron biopsias para análisis histopatológico, así: cardias (n= 3), cuerpo (n= 4) y antro (n= 4).

Se investigó un tercer grupo de pacientes sin historia clínica de RGE y en quienes el examen endoscópico no evidenció la presencia de esofagitis ni de una hernia hiatal. La justificación para su estudio se basó en que en trabajos previos hemos encontrado alteraciones histológicas de la región cardial, no sospechadas por endoscopia, que incluyen metaplasia y linfoma MALT, las cuales no se han comparado con los hallazgos obtenidos en pacientes con RGE; a los mismos se les practicaron biopsias en tres niveles, es decir, cardias, cuerpo y antro, como en los grupos anteriores.

No se estudiaron los pacientes que hubieran recibido inhibidores de bomba de protones en los últimos dos meses ni antagonistas de los receptores H2 en el último mes, así como los que hubieran tenido terapias de erradicación de *H. pylori*.

**Análisis estadístico:** previa depuración de la base de datos, empleando el paquete estadístico EPIINFO 6.0, se realizó la estadística descriptiva calculando medidas de tendencia central y de dispersión para variables continuas y distribución de frecuencias para variables discretas. Para establecer significancia estadística para variables categóricas se empleó la prueba estadística  $\chi^2$ . Se fijó un nivel alfa del 5%. Cuando estaba indicado se estableció la diferencia de promedios y proporciones por medio de pruebas no paramétricas.

El estudio fue aprobado por el Comité de Investigaciones del Depto. de Medicina Interna de la Universidad Nacional de Colombia y se obtuvo un consentimiento informado por parte de los pacientes para ingresar al protocolo.

## Resultados

Se estudiaron 78 pacientes con diagnóstico de EB cuyas principales características se resumen en las Tablas 1 y 2. La línea Z se apreció irregular en la mayoría de ellos (84%) y la longitud del epitelio columnar fue de cuatro a seis cm en el 53% y mayor de seis cm en 35% de los casos. En 80% de los pacientes existió algún grado de esofagitis y en la gran mayoría HH (98%). La MI del esófago predominó del

Tabla 1. Esófago de Barrett: características generales.

	Esófago Barrett N=78	Hernia hiatal N=105
Género	Femenino 25.6% (20)	53% (56)
Edad	59.7±14.9	50.4±14.6
Endoscopia esófago normal	19%	45%
Esofagitis G.I	24%	19%
Esofagitis G.II	45%	33%
Esofagitis G.III	8.1%	3%
Línea Z regular	16%	65%
Línea Z irregular	84%	35%
Gastritis crónica	100%	96%
Duodeno normal	70%	78%
Duodenitis	9.5%	15%
Duodenitis erosiva	18%	4%
Úlcera duodenal	3%	4%

Tabla 2. Esófago de Barrett: hallazgos histológicos.

		Esófago Barrett	Hernia hiatal
<b>Esófago</b>			Cardias
	Metaplasia intestinal	100%	14.5%
	Incompleta	94.8%	36%
	Completa	5.2%	74%
<i>H. pylori</i>	Esófago	33%	47%
<b>Estómago</b>	MI	21.5%	26.8%
	MI completa	78%	70%
Antro	MI	16%	14.5%
Cuerpo	MI	7.6%	12.8%
Dx histológico		G. crónica no atrófica	
<i>H. pylori</i>		100%	84%

tipo incompleto (95%). Por el contrario, la frecuencia de la misma en cualquier sitio del estómago fue de 21.5%, con predominio del tipo completo, presente en 78% de los casos.

Con la metodología utilizada, el hallazgo endoscópico de un EB de más de tres cm de longitud junto con la presencia de HH brinda una probabilidad de encontrar un diagnóstico de epitelio especializado en 89% de los casos ( $p<0.0001$ ).

La presencia de MI en el EB no se asocia con una probabilidad de encontrar MI en el estómago ( $p=0.4$ ).

Entre los hallazgos endoscópicos del estómago, el lago gástrico se apreció de aspecto biliar en sólo 4%; en todos existía una gastritis eritematosa y en un caso se diagnosticó una úlcera gástrica. En la tercera parte de los pacientes existió alguna anomalía en el bulbo duodenal (duodenitis o úlcera).

### Hernia hiatal

Se investigaron 105 pacientes con HH, cuyas características también se resumen en las Tablas 1 y 2. La prevalencia de casos con esofagitis no fue diferente de la del EB.

El *H. pylori* se detectó en el esófago en un tercio de casos de EB y en el cardias de casi la mitad de los casos de HH y se encontró en el estómago en todos los casos de EB y en 80% de los pacientes con HH.

En el grupo de HH se apreció MI en la mucosa cardial en 14.5% de los casos. De ellos 7/14 era de tipo completa, de los cuales 6/7 se asociaron a una línea Z regular y en cuatro existió una gastritis crónica multifocal atrófica; en 4/14 pacientes se encontró MI de tipo colónico y en todos ellos existió una unión escamocolumnar irregular, en tres con lengüetas de más de dos cm y en ninguno se encontró atrofia gástrica; el diagnóstico corresponde por consiguiente a casos de EB corto, de un total de 37 pacientes con HH y como único hallazgo irregularidad de la línea Z.

Cuando se investigó el tiempo de evolución de los síntomas de RGE, así como el antecedente familiar en miembros de primer grado de consanguinidad, no se encontraron diferencias entre el grupo de EB y el de HH (Tabla 3).

### Grupo control

Se estudiaron 100 pacientes sin hallazgo endoscópico de esofagitis ni de HH y sin historia de síntomas de RGE, con edad promedio de 51.8±16.1 años, 51 de ellos del género femenino. En los mismos se practicaron igualmente biopsias de la región cardial (n=3), cuerpo (n=4) y antro (n=4).

Tabla 3. Sintomatología en pacientes con Esófago de Barrett y hernia hiatal.

	Esófago de Barrett	Hernia hiatal
Tiempo evolución agruras	94 ± 99.1 meses	115 ± 145 meses
Tiempo de evolución pirosis	71 ± 99.3	391 ± 1477
Antecedentes familiares RGE	16.7%	30%
Antecedentes familiares HH	5.5%	10%

Tabla 4. Hallazgo y distribución en el estómago de la metaplasia intestinal en el grupo control (n=100).

n=100; edad: 51.8 ± 16.1 años; género femenino: 51%
<b>Localización de la MI por regiones gástricas</b>
Antro = 47
Cardias = 27
Cuerpo = 25
Cardias + cuerpo + antro = 15
Cardias + cuerpo = 3
Cardias + antro = 7
Antro + cuerpo = 5
<b>Localización aislada en una sola zona</b>
Cardias = 2
Cuerpo = 2
Antro = 20

Desde el punto de vista histológico se diagnosticó la presencia de MI en algún sitio en la mitad de los casos investigados. El promedio de edad en aquellos con MI fue de 56.9 ± 13.2 años y en los que la misma estuvo ausente fue de 46.6 ± 15.6 años (p=0.0005).

La localización más frecuente de la MI fue el antro (n=47), seguida del cardias (n=27) y finalmente el cuerpo (n=25). El tipo observado fue del completo en 78% de los casos. En la Tabla 4 se detallan las diferentes distribuciones de la MI en este grupo. El hallazgo de MI en el cuerpo y en el antro se asoció significativamente (p < 0.0001 para ambas zonas del estómago). *Helicobacter pylori* fue diagnosticado en el 87%. El mismo se encontró en las biopsias cardiales en 50% de los pacientes.

### Discusión

El presente trabajo confirma algunos aspectos ya descritos en la literatura en relación con el EB (25, 26) y contribuye a analizar otros factores nuevos aún no estudiados adecuadamente, particularmente en nuestro medio. En efecto, reafirma las características clínicas y endoscópicas previamente informadas de acuerdo con la literatura y en nuestro medio (27). La enfermedad es más común a partir de la sexta década de la vida y se asocia frecuentemente a lesiones erosivas importantes del esófago. Una contribución que realiza esta investigación es la de comparar las características clínicas del RGE en estos pacientes con otros grupos con y sin RGE. Si bien la presencia de una HH y de alteraciones motoras del esófago se han descrito en el EB, es posible que la mayor cronicidad de los síntomas podría explicar en parte la evolución hacia la metaplasia columnar. Nuestros resultados no encuentran esta diferencia (p=0.7) ni tampoco pudimos observar una tendencia familiar diferente en los dos grupos, si bien la frecuencia de HH fue incluso mayor en este mismo grupo.

Desde el punto de vista endoscópico la experiencia nos ha mostrado, al igual que a otros autores nacionales (28), que la coloración vital es difícil, hace más largo el tiempo de endoscopia y no siempre se encuentran cambios evidentes de MI. Parecería adecuado recomendar un número suficiente de biopsias durante el examen convencional, especialmente cerca de la unión epitelial o en las áreas con cambios de relieve de la mucosa. De todos modos, con el número de biopsias realizadas en este estudio, la probabilidad de encontrar tejido especializado es muy alta (cerca de 90%). En aquellos casos en los que la única alteración es la irregularidad de la mucosa, la rentabilidad de las biopsias se hace especialmente cuando se observan "lengüetas" de más de dos cm de longitud.

El análisis histológico del EB confirma igualmente la mayor prevalencia del tejido metaplásico de tipo colónico y el número relativamente bajo de pacientes con displasia.

Una de las causas consideradas en la etiología del EB es el reflujo alcalino duodenogástrico (29-31). Si bien la

endoscopia no es el método más sensible para su diagnóstico, llama la atención la prácticamente ausencia de un lago gástrico de aspecto biliar durante el examen y de gastritis química al análisis histopatológico sugestiva igualmente de dicho mecanismo.

El comparar los tres grupos de pacientes nos ha permitido comprender mejor la distribución de la MI en ellos y la posible relación o no con *H. pylori*.

En efecto, una de las conclusiones importantes es la demostración de la menor frecuencia de infección del esófago metaplásico en el EB y sí por el contrario del alto grado de colonización del estómago, con muy baja prevalencia de MI en este órgano. En el primero de ellos predomina la MI de tipo colónico e inversamente la variedad de intestino delgado en la mucosa gástrica. En el grupo control, al comparar con el EB, la bacteria está con más frecuencia en el cardias, predomina la MI completa en todo el estómago, que por lo regular hace parte de una gastritis crónica multifocal atrófica y se incrementa con la edad, similar a lo descrito por otros autores (32), indicando que demográficamente este tipo de MI es diferente a la del EB (33).

En los pocos casos en los que se encontró en forma aislada MI incompleta en el cardias, correspondieron a diagnósticos de EB corto y ultracorto

### Conclusiones

El examen endoscópico de rutina permite sospechar adecuadamente los casos con mayor probabilidad de presentar un EB. La práctica de biopsias en forma adecuada generalmente lo confirma y permite determinar los casos con displasia que pueden requerir seguimiento.

Las formas cortas generalmente se observan sólo con lengüetas de más de dos cm. La variedad 'ultracorta' es más rara. En ninguna de estas formas se encontraron casos de displasia.

El EB se asocia generalmente con una gastritis no atrófica. Se requieren estudios prospectivos que evalúen la producción de ácido y así determinar si es comparable a la úlcera duodenal, lo que podría explicar en parte la fisiopatogenia de esta enfermedad

La aparición de la MI en el EB no está en relación con la colonización esofágica por el *H. pylori*.

La presencia de MI en la región cardial de pacientes sin RGE generalmente hace parte de una gastritis crónica multifocal atrófica, con más frecuencia que en los otros casos, asociada a infección por *H. pylori* y puede explicar parcialmente la frecuencia de cáncer gástrico a dicho nivel.

### Summary

Barrett's esophagus (BE) is the first etiology of adenocarcinoma of the esophagus. Recently short ("tongues") and ultra-short (normal Z line) types of BE have been described, however the exact meaning of the latter is still unknown.

Also it has been proposed that *H. pylori* infection could protect against BE development.

In this work we compared endoscopic and histological findings of patients with and without BE

**Patients and methods:** 78 patients with BE, 105 cases with a hiatal hernia (HH) and 100 patients with any of these alterations (C) were studied. Percent of males in each group was 74%, 47% and 49%, mean age  $59.7 \pm 14.9$ ,  $50.4 \pm 14.6$  and  $51.8 \pm 16.1$  yr. respectively. An upper endoscopy was done and biopsies from the esophagus and stomach were taken.

**Results:** BE: esophageal IM was of the incomplete type in 95% of cases. Gastric IM was observed in 21.5% of patients, with a complete type in 78%. The presence of IM in BE was not associated with a probability of finding IM in the stomach ( $p=0.4$ )

HH: cardial IM was observed in 14.5% of cases, complete type in 7/14, in 6/7 with a normal Z line and in 4 of them with a chronic multifocal atrophic gastritis. In 4/14 IM was a colonic form and with an irregular Z line

In C group IM was found in half of them. Mean age in those with and without IM was  $56.9 \pm 13.2$  and  $46.6 \pm 15.6$  years respectively ( $p=0.0005$ ). It was located at the antrum (47%), cardias (27%) and body (25%) and it was of the complete type in 78% of cases. Cardial IM was significantly associated to both, corporal and antral IM ( $p < 0.0001$ ).

*H. pylori* was found in the esophagus in 1/3 of patients with BE, in the cardias in 47% of HH cases and 50 % of C group. On the other hand it was present in the gastric mucosa of the same groups in 100%, 80% and 87% respectively.

**Conclusions:** esophageal IM of BE is not related to gastric IM. BE is also observed in patients with *H.pylori* infection. Cardial IM in patients with a normal Z line is due mainly to a multiphocal chronic atrophic gastritis.

**Key words:** Barrett's esophagus, hiatal hernia, Helicobacter pylori, esophagitis, intestinal metaplasia, histopathology.

### Referencias

1. Heading RC. Epidemiology of esophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1989; **24** (suppl) **168**: 33-37.
2. Nebel OT, Forbes MF, Castell DO. Symptomatic gastroesophageal reflux: Incidence and precipitating factors. *Dig Dis Sci* 1976; **21**: 953-956.
3. Gallup Organization: a Gallup survey on heartburn across America. Princetown, NJ. The Gallup Organization, 1988.
4. Angel LA, Amaya A, Perilla C. Prevalencia del síndrome de intestino irritable y factores asociados. *Acta Med Colomb* 1997; **22**:219-224
5. Tibbling L. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1984; **19** (suppl) **109**: 14-18.
6. Knill-Jones RP. The symptoms of gastroesophageal reflux and esophagitis. *Scand J gastroenterol* 1984; **19** (suppl) **106**: 72-76.
7. Collen MJ, Abdulian JD, Chen YK. Gastroesophageal reflux disease in the elderly: more severe disease that requires aggressive therapy. *Am J Gastroenterol* 90: 1053-1057.
8. Sonnenberg A. Esophageal diseases. En: Everhart JE (ed): Digestive diseases in the United States. NIH publication 94-1447. Washington D.C., US Government Printing Office, 1994: 299.
9. Wienbeck M, Barnett J. Epidemiology of reflux disease and reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol* 1989; **24** (suppl) **156**: 7-13.

10. **Rex JC, Anderson HA, Bartholomew LG.** Esophageal hiatal hernia. A 10 - year study of medically treated cases. *JAMA* 1961; **178**: 271-274.
11. **Behar J, Sheahan DG, Bianchi P, et al.** Medical and surgical management of reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1993; 263-268.
12. **Baimbridge ET, Temple JG, Nicholas SP, et al.** Symptomatic gastroesophageal reflux in pregnancy. A comparative study of white europeans and asians in Birmingham. *Br J Clin Pract* 1983; **37**: 53-58.
13. **Winter C Jr, Spurling TJ, Chobanian SJ, et al.** Barrett's esophagus. A prevalent occult complication of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1987; **92**: 118-124.
14. **Provenzale D, Kemp JA, Arora S, Wong JB.** A guide for surveillance of patients with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1994; **86**: 670-80
15. **Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, et al.** Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991; **265**: 1287-1289.
16. **Blot WJ, Devesa SS, Fraumeni JF.** Continuing climb rates of esophageal adenocarcinoma: An update. *JAMA* 1993; **270**: 1320.
17. **Carrick J, Lee A, Hazell A, et al.** *Campylobacter pylori*, duodenal ulcer and gastric metaplasia: possible role of functional heterotopic tissue in ulcerogenesis. *Gut* 1989; **30**: 790-794.
18. **Parsonnet J, Friedmann GN, Chyou Y, et al.** *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; **325**: 1132-1136.
19. **Spechler A J, Wang HH, Cheng YY, et al.** GERD versus *H. pylori* infection as potential causes of inflammation in the gastric cardia. *Gastroenterology* 1997; **112**: A296.
20. **Goldblum JR, Vicari JJ, Flak GW, et al.** Carditis and intestinal metaplasia: it's all *H. pylori*. *Gastroenterology* 1997; **112**: A129.
21. **Ricaurte O, Fléjou JF, Vissuzaine C, et al.** *Helicobacter pylori* infection in patients with Barrett's esophagus: a prospective immunohistochemical study. *J Clin Pathol* 1996; **49**: 176-177.
22. **Abbas Z, Hussainy AS, Ibrahim F, et al.** Barrett's oesophagus and *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; **10**: 331-333.
23. **Schenk BE, Klipers E J, Klinkenberg-Knol EC, Eskes SA.** *H. pylori*, GERD and the efficacy of omeprazole therapy. *Gastroenterology* 1997; **112** (suppl): A282
24. **Schnell JW, Vicari JJ, Perez-Perez GI.** *Helicobacter pylori* CagA- strains predominate in gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus and esophageal dysplasia/adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1997; **112** (suppl) A283.
25. **Nandurkar S, Talley NJ.** Barrett' s esophagus: the long and the short of it. *Am J Gastroenterol* 1999; **94**: 30.40.
26. **Spechler SJ.** The role of gastric carditis in metaplasia and neoplasia at the gastroesophageal junction. *Gastroenterology* 1999; **11**: 218-228.
27. **Gutiérrez O, Cardona H, Cabrera M.** Esófago de Barrett. Estudio clínico, endoscópico e histológico. *Rev Colomb Gastroenterol* 1997; **12**: 177-186
28. **Martínez JD Molano JC, Garzón MA, Rey MH, Guevara LG.** Utilidad de la tención de azul de metileno en el diagnóstico de la metaplasia intestinal del esófago o esófago de Barrett. *Rev Colomb Gastroenterol* 2000; **15**: 238-242.
29. **Attwood SE, Ball CS, Barlow AP, et al.** Role of intragastric and intraoesophageal alkalinisation in the genesis of complications in Barrett's columnar lined lower oesophagus. *Gut* 1993; **334**: 11-15.
30. **Gillen P, Keling P, Byrne PJ, et al.** Implications of duodenogastric reflux in the pathogenesis of Barrett's oesophagus. *Br J Surg* 1988; **75**: 540-543.
31. **Caldwell MT, Lawolor P, Byrne PJ, et al.** Ambulatory oesophageal bile reflux monitoring in Barrett's oesophagus. *Br J Surg* 1995; **82**: 657-660.
32. **Voutilainen M, Färkkilä M, Juhola M, Nuorva K, Mauranen K, Kunnamo I, Sipponen P.** Specialized columnar epithelium of the esophagogastric junction: prevalence and associations. *Am J Gastroenterol* 1999; **94**: 913-918.
33. **Hirota WK, Loughney T, Lazas D, Maydonovitch C, Wong RK.** Specialized intestinal metaplasia, dysplasia and cancer of the esophagus and esophagogastric junction: prevalence and clinical data. *Gastroenterology* 1999; **116**: 277-285.