

## ARTÍCULO ORIGINAL

# Asociación entre reflujo gastroesofágico sintomático y esófago de Barrett

Dr. Omar Edel Trujillo-Benavides,\* Dr. Pablo Baltazar-Montúfar,\* Dr. Ulises Ángeles-Garay,\*\*

Dr. Pablo Ramírez-Mendoza,\*\*\* Dra. Ana María Navarro-García,\*\*\*\* Dr. Enrique Paredes-Cruz,\*

Dra. Reyna Méndez del Monte,\* Dra. Margarita Guerrero-Hernández\*

\* Servicio de Endoscopia Gastrointestinal, \*\* Servicio de Epidemiología, \*\*\* Servicio de Patología. Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza, IMSS. \*\*\*\* Departamento de Medicina Familiar. Universidad Nacional Autónoma de México.

Correspondencia: Omar Edel Trujillo Benavides. Segundo piso del edificio de Consulta Externa del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza. Seris y Zaachila S/N, Col. La Raza, Del. Azcapotzalco. México, D.F. Tel.: 5724-5900, Ext. 24101 y 24102. [omaredel@hotmail.com](mailto:omaredel@hotmail.com)

Recibido para publicación: 12 de agosto de 2004.

Aceptado para publicación: 20 de enero de 2005.

**RESUMEN** **Antecedentes.** el esófago de Barrett es el desplazamiento proximal de la unión escamocolumnar a la unión esofagogástrica con presencia de metaplasia intestinal, se asocia con la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Sin embargo, también se ha observado en sujetos sin síntomas de reflujo gastroesofágico con una prevalencia hasta de 25% en hombres mayores de 50 años. **Objetivo:** determinar la asociación entre reflujo gastroesofágico sintomático y esófago de Barrett. **Material y métodos:** se estudiaron pacientes consecutivos que acudieron a nuestro servicio para realización de endoscopia; previo al estudio se les aplicó el cuestionario de Carlsson-Dent para dividir dos grupos (pacientes con y sin síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico). En aquellos con imagen endoscópica sugestiva de esófago de Barrett, se realizó biopsias en busca de metaplasia intestinal. Se comparó la prevalencia de esófago de Barrett entre los dos grupos. **Resultados:** se analizaron los datos de 109 pacientes. Tuvieron síntomas de reflujo gastroesofágico, 37.6%. No hubo diferencia entre la prevalencia de esófago de Barrett en pacientes con y sin síntomas de reflujo gastroesofágico, 9.7% y 9.6%, respectivamente ( $p = 0.87$ ). El género y la edad fueron similares para los dos grupos. La prevalencia de hernia hiatal fue mayor en los pacientes con esófago de Barrett (90 vs. 42%) ( $p = 0.004$ ). **Conclusión:** el estudio no mostró asociación entre el reflujo gastroesofágico sintomático diagnosticado por un cuestionario y esófago de Barrett.

**Palabras clave:** esófago de Barrett, enfermedad por reflujo gastroesofágico.

**SUMMARY** **Background data:** Barrett esophagus is a proximal displacement of the squamocolumnar junction relative to the gastroesophageal junction with intestinal metaplasia, it has been linked to gastroesophageal reflux disease. However, it has been observed in individuals without gastroesophageal reflux symptoms, with prevalence up to 25% in 50 years older men. **Objective:** Assess the association between symptomatic gastroesophageal reflux and Barrett's esophagus. **Methods:** Consecutive patients undergoing endoscopy at our center were studied. Before endoscopy, through a direct interview all subjects were asked to complete the Carlsson-Dent questionnaire for determining 2 groups (patients with and without gastroesophageal reflux symptoms). Those subjects with suggestive image of Barrett's esophagus, biopsy specimens were obtained from the distal esophageal mucosa with the intention of find intestinal metaplasia. We compared prevalence of Barrett's esophagus between groups. **Results:** One hundred and nine patients were studied. Prevalence of symptomatic gastroesophageal reflux disease was 37.6%. Barrett's esophagus was found in 9.7% of symptomatic gastroesophageal reflux disease patients and in 9.6% of subjects without symptoms of gastroesophageal reflux disease ( $p = 0.87$ ). Gender and age were similar between groups. Prevalence of hernia hiatal was bigger in patients with Barrett's esophagus (90 vs. 42%) ( $p = 0.004$ ). **Conclusion:** Our study didn't show association between symptomatic gastroesophageal reflux detected by a questionnaire and Barrett's esophagus.

**Key words:** Gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus.

## INTRODUCCIÓN

Se considera al esófago de Barrett (EB) como un desplazamiento de la unión escamocolumnar sobre la unión esofagogástrica, con metaplasia intestinal especializada. Puede ser reconocido por endoscopia y debe ser confirmado histológicamente.<sup>1</sup> El EB está asociado con el reflujo gastroesofágico, los estudios endoscópicos en pacientes con síntomas frecuentes de reflujo gastroesofágico, al menos una vez a la semana, muestran que 5% de ellos tienen EB.<sup>2</sup> La prevalencia aumenta con la edad, se ha encontrado en cerca de 1% de los adultos mayores de 60 años en quienes se ha realizado una gastroscopia por cualquier indicación.<sup>2</sup>

Se ha sugerido que la búsqueda y vigilancia de EB debería enfocarse a pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) con factores de riesgo como: género masculino, raza blanca, edad mayor de 50 años y síntomas de larga evolución, porque la metaplasia intestinal esofágica es la lesión precursora para adenocarcinoma de esófago y de la unión esofagogástrica. Sin embargo, tal estrategia tendría un impacto limitado en el promedio de decesos por esta neoplasia, debido a que más de 40% de pacientes con adenocarcinoma esofágico no tienen antecedente de enfermedad por reflujo gastroesofágico.<sup>3,4</sup>

El incremento de adenocarcinoma esofágico no parece ser atribuible solamente a un aumento en la prevalencia de ERGE, es posible que muchos casos de EB ocurran en adultos sin síntomas de reflujo gastroesofágico o que no buscan atención médica por este motivo. Aunque los estudios de autopsia han mostrado una mayor prevalencia de EB comparado con casos clínicos, recientemente se ha demostrado que el EB puede ocurrir hasta en 25% de individuos sin síntomas de reflujo gastroesofágico principalmente hombres mayores de 50 años.<sup>5</sup>

La incidencia de adenocarcinoma de esófago ha aumentado rápidamente en países con estilo de vida occidental. El reflujo crónico es la principal causa de EB, y este tipo de epitelio ha sido asociado con un riesgo incrementado de adenocarcinoma.

Algunos estudios apoyan la asociación entre los síntomas de reflujo gastroesofágico y EB. En un estudio de casos y controles realizado en Suecia<sup>4</sup> se detectó la presencia de síntomas de reflujo gastroesofágico en 60% de pacientes con adenocarcinoma esofágico vs. 16% de sujetos control (OR 7.7 IC<sub>95%</sub> 5.3-11.4); Winter Ch. y cols.<sup>6</sup> mostraron que el EB era una complicación del reflujo gastroesofágico, una década después Lieberman DA

y cols.<sup>7</sup> en un estudio prospectivo y observacional basado en la comunidad encontraron que la razón de momios para EB en pacientes con síntomas de reflujo entre uno y cinco años de duración era de tres, la cual se incrementó a 6.4 en pacientes con persistencia de síntomas mayor a 10 años, llegando a la conclusión de que el EB está fuertemente asociado con la duración de los síntomas de reflujo gastroesofágico. Estos datos apoyan la asociación entre los síntomas de reflujo gastroesofágico y EB. Sin embargo, otros autores han observado que los síntomas de reflujo gastroesofágico están disminuidos en pacientes con EB.<sup>8,9</sup>

La vigilancia endoscópica e histológica de los pacientes con EB es un lineamiento establecido debido a que se puede disminuir la mortalidad por adenocarcinoma esofágico. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con EB no son detectados en la práctica clínica diaria, además, la mayoría de los pacientes con adenocarcinoma esofágico no entran a un programa de búsqueda y vigilancia debido a que no se les reconocen factores de riesgo antes de desarrollar disfagia asociada a cáncer.<sup>10</sup> En un estudio de población general se encontró EB en 5.6% de sujetos sin síntomas de reflujo gastroesofágico, y 8.3% de pacientes con síntomas, por lo que los autores establecieron que el EB no se asoció con la presencia de síntomas.<sup>11</sup>

El éxito de los programas de búsqueda y vigilancia endoscópica en EB depende de la habilidad para identificar a los pacientes antes de que desarrollen cáncer incurable. Actualmente los resultados son pobres, porque la mayoría de los pacientes que desarrollan adenocarcinoma esofágico no se conocieron portadores de EB antes del desarrollo del cáncer. Si asumimos que el adenocarcinoma de esófago se origina del EB, el bajo promedio de su detección antes de que ocurra el cáncer puede ser causado por alguna de las siguientes razones:

1. Los programas de búsqueda y vigilancia endoscópica son insuficientemente populares y disponibles para el acceso de todos los sujetos con síntomas crónicos de reflujo gastroesofágico, antes del desarrollo del cáncer.
2. Muchos de los sujetos que desarrollan cáncer no tienen síntomas significativos de reflujo gastroesofágico, por lo tanto, no son considerados para programas de búsqueda y vigilancia endoscópica.

El objetivo del presente trabajo es determinar la asociación entre el reflujo gastroesofágico sintomático y esófago de Barrett.

## MATERIAL Y MÉTODOS

La población de estudio se basó en pacientes consecutivos derechohabientes del Instituto Mexicano de Seguro Social (IMSS) que acudieron para realización de estudio endoscópico a la consulta del Servicio de Endoscopia Gastrointestinal del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, hombres y mujeres adultos de cualquier edad. Se excluyó a los pacientes con alguna de las siguientes condiciones: diagnóstico de esófago de Barrett, que requirieron estudio endoscópico urgente, con estenosis esofágica que acudieron a dilatación endoscópica, con cáncer esofágico y/o con várices esofágicas. Se les invitó a participar con previo consentimiento informado, mediante entrevista directa se les aplicó el cuestionario de Carlsson-Dent diseñado y validado para el diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico.<sup>12</sup>

### Cuestionario

El cuestionario de Carlsson-Dent fue estructurado para el diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico, se basa en preguntas dirigidas y ha sido validado en diferentes poblaciones, incluso la mexicana;<sup>13</sup> consiste en siete preguntas de opción múltiple, cada opción da un puntaje; cuando la suma de los puntos obtenidos por las respuestas es igual o mayor de cuatro, la sensibilidad y el valor predictivo positivo para ERGE son elevados. El cuestionario se aplicó mediante entrevista directa; se identificaron los casos que acumularon un puntaje igual o mayor a cuatro para dividir dos grupos:

1. Con reflujo gastroesofágico sintomático.
2. Sujetos sin síntomas de reflujo gastroesofágico.

### Endoscopia

Posterior a la aplicación del cuestionario, se realizó esofagogastroduodenoscopia y se identificaron los siguientes puntos de referencia:

1. Unión escamocolumnar, definida como la yuxtaposición de un epitelio escamoso de color rosa pálido y el epitelio columnar rojizo.
2. Unión esofagogastrica, definida como la terminación proximal de los pliegues gástricos donde el esófago se une con el estómago.

3. El hiato diafragmático.<sup>3,11,14</sup> En quienes se identificó un desplazamiento proximal de la unión escamocolumnar sobre la unión esofagogastrica  $\geq$  de 10 mm, medido por la apertura de la pinza de biopsia (5 mm), les fueron realizadas biopsias de la mucosa, una de cada cuadrante en segmentos circunferenciales, o al menos una biopsia en casos donde se observó una lengüeta de mucosa de color rosa asalmonado.

### Histología

Las biopsias fueron fijadas en formaldehído al 10%, se incluyeron por separado y se realizaron al menos ocho cortes de cuatro micras que se tiñeron con hematoxilina y eosina. Todas las preparaciones fueron revisadas por un patólogo (PRM) que no conocía los datos clínicos ni endoscópicos de los pacientes, en busca de metaplasia intestinal especializada.

### Análisis estadístico

El tamaño de la muestra se estableció con base en los resultados de estudios previos cuyos márgenes de prevalencia para EB van desde 1%<sup>2</sup> hasta 25%.<sup>5</sup> Y para un margen de error de 10%, se despejó la siguiente fórmula para establecer la magnitud de la diferencia entre dos prevalencias:<sup>15</sup>

$$\begin{aligned} n &= (Z^2 \alpha_{/2} x [P_1(1-p_1) + P_2(1-p_2)]) / L^2 \\ n &= (1.96^2 x [.25 (1-0.25) + 0.05 (1-0.05)]) / 0.1^2 \\ n &= 90 + 10\% \\ n &= 99 \end{aligned}$$

La prevalencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico determinada mediante el cuestionario de Carlsson-Dent<sup>12</sup> en un estudio realizado en una población similar a la actual fue de 37%;<sup>16</sup> por lo que la distribución de los pacientes con reflujo gastroesofágico con y sin síntomas fue: 37 y 63%, respectivamente.

Se definió enfermedad por reflujo gastroesofágico al puntaje igual o mayor a cuatro del cuestionario de Carlsson-Dent.<sup>12</sup> Y esófago de Barrett a la presencia de metaplasia intestinal en epitelio esofágico.

Para el análisis estadístico se usaron frecuencias simples, medidas de dispersión y de tendencia central, prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov, U de Mann-Whitney, prueba de independencia de  $\chi^2$ , prueba exacta de Fisher y regresión múltiple.

El estudio fue aprobado por el comité local de investigación y se obtuvo consentimiento informado por escrito de los pacientes.

## RESULTADOS

Se incluyeron para el análisis un total de 109 pacientes, 66 mujeres (60%) y 43 hombres (40%), con una edad promedio de 51.4 años  $\pm$  14.5 años (rango, 18-84 años). Los principales diagnósticos de envío fueron: dispepsia 36.7%, ERGE 32.1%, hemorragia de tubo digestivo alto 13.8%, disfagia 9.2% y otros 8.2%. En la endoscopia se observó imagen sugestiva de esófago de Barrett en 22 pacientes, pero sólo en 10 se confirmó la presencia de metaplasia intestinal histológicamente, lo que correspondió a una prevalencia de 9.2% (10/109). La distribución por género fue: mujeres 8.3% (5/66) y hombres 12.5% (5/43) ( $p = 0.51$ ). No hubo diferencia en la edad promedio de los pacientes con esófago de Barrett y los pacientes sin esófago de Barrett ( $p = 0.64$ ).

El número de pacientes con síntomas de reflujo gastroesofágico determinado por el cuestionario de Carlsson-Dent fue de 41 (37.6%), 25 mujeres (60.9%) y 16 hombres (39.4%). La prevalencia de síntomas de reflujo gastroesofágico por género fue 37.8% en mujeres y 37.2% en hombres. La prevalencia de esófago de Barrett en pacientes con síntomas de reflujo gastroesofágico fue de 9.7% (IC 95%, 5.1-14.3), y de 9.6% (IC 95%, 6.1-13.1) en pacientes sin síntomas ( $p = 0.87$ ).

Se observó hernia hiatal en 51 pacientes (46.8%), la prevalencia de hernia hiatal en pacientes con esófago de Barrett fue de 90%, y de 42% en pacientes sin esófago de Barrett ( $p = 0.006$ ) (Figura 1). La longitud en centímetros de la hernia hiatal en pacientes con y sin esófago de Barrett fue de 4.1 cm.  $\pm$  3.2 (rango, 2-12) y 3.3 cm,  $\pm$  1.4 (rango, 2-8) respectivamente ( $p = 0.25$ ). Con base en los factores analizados sobre edad, género, presencia de hernia hiatal y tiempo de evolución de los síntomas, en el modelo de regresión logística, únicamente la presencia de hernia hiatal se asoció con esófago de Barrett ( $p = 0.02$ ).

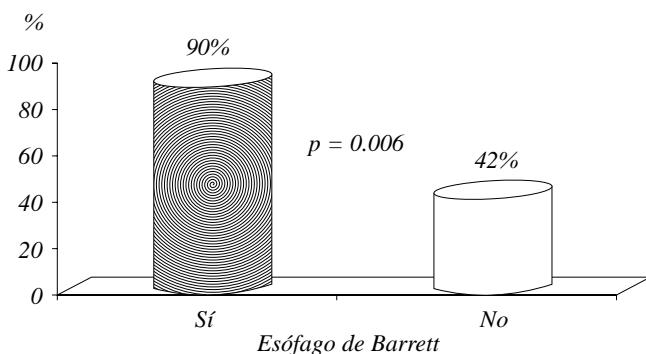


Figura 1. Prevalencia de hernia hiatal.

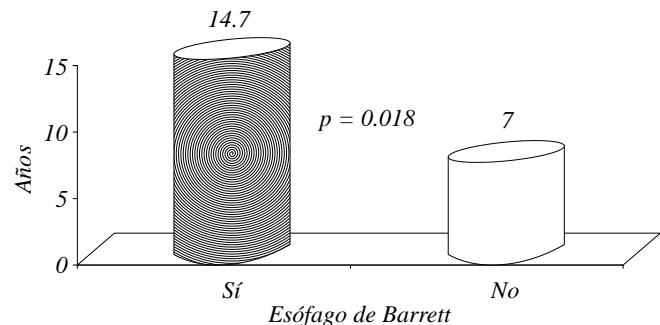


Figura 2. Tiempo de evolución de síntomas de ERGE.

El tiempo de evolución de síntomas de reflujo gastroesofágico en pacientes con esófago de Barrett fue de 14.7 años, el de los pacientes sin esófago de Barrett fue de siete años ( $p = 0.018$ ) (Figura 2).

## DISCUSIÓN

El esófago de Barrett tradicionalmente ha sido asociado con la enfermedad por reflujo gastroesofágico, como una complicación,<sup>3,6</sup> que se presenta después de un tiempo determinado.<sup>7,14</sup> En este estudio no se observó asociación entre el reflujo gastroesofágico sintomático detectado mediante un cuestionario y el EB. La falta de asociación entre las dos enfermedades ya ha sido descrita por otros autores.<sup>5</sup> La prevalencia de EB en este estudio (9.2%), concuerda con los márgenes observados a nivel mundial (1-25%).

En el estudio de Gerson LB y cols. la prevalencia de EB en pacientes sin síntomas de reflujo gastroesofágico se determinó sólo en hombres de raza blanca mayores de 50 años, además, no se determinó la prevalencia de EB en pacientes con síntomas del aparato digestivo superior. En este estudio se incluyeron pacientes consecutivos y se dividieron en dos grupos: con síntomas de reflujo gastroesofágico y sin síntomas de reflujo gastroesofágico; determinados con base en el puntaje obtenido por el cuestionario de Carlsson-Dent,<sup>12</sup> para medir la prevalencia de cada grupo y compararlas entre sí.

El propósito de identificar al EB es crear un método estandarizado para detectarlo antes del desarrollo de adenocarcinoma esofágico. Es de suma importancia el reconocimiento endoscópico y la confirmación histológica de la presencia de metaplasia intestinal.<sup>17</sup>

A la fecha se desconoce la historia natural del EB en sujetos sin síntomas de reflujo gastroesofágico, probablemente esta condición implique un riesgo diferente de cáncer al de las cohortes de pacientes con sínto-

mas de reflujo gastroesofágico. La prevalencia de adenocarcinoma esofágico encontrado en pacientes sin antecedente de síntomas de reflujo gastroesofágico es alta (40%),<sup>3,4</sup> por lo que podría suponerse que el riesgo de desarrollo de cáncer en pacientes sin síntomas de reflujo gastroesofágico es similar al de los pacientes con síntomas, o incluso mayor.

Algunos autores han encontrado una mayor asociación del EB con la esofagitis erosiva, sin embargo, otros no la han observado.<sup>18</sup> El cuestionario de Carlsson-Dent tiene una sensibilidad alta (70%) con una especificidad baja (46%) para esofagitis erosiva y la mayoría de nuestros pacientes presentaba enfermedad no erosiva. Una limitante de este trabajo es que todos los pacientes elegibles sufren de síntomas del aparato digestivo superior. Además, no se puede excluir un sesgo de selección en el presente estudio, porque si bien el uso de cuestionarios con interrogatorio directo permite identificar un mayor número de pacientes con ERGE, más de 90% de los episodios de reflujo ácido no son percibidos a nivel consciente; el hecho de no haber utilizado monitoreo de pH esofágico de 24 horas puede haber producido un sesgo de selección en el cual hayamos excluido sujetos con reflujo gastroesofágico asintomático.

Otra explicación para la baja asociación entre EB y ERGE sintomático diagnosticado mediante un cuestionario puede estar en relación con el mayor umbral sensitivo al ácido que ha sido bien descrito en pacientes con esta metaplasia, cuya razón no es bien conocida. Se ha sugerido que en los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico erosiva, la sensibilización de las vías aferentes sensitivas por el reflujo ácido u otros mediadores inflamatorios es el probable mecanismo subyacente generador de los síntomas.<sup>19</sup> La forma propuesta para que el reflujo ácido llegue a las terminaciones nerviosas sensitivas del esófago es la del incremento en la permeabilidad paracelular.<sup>20</sup> Fletcher J, y cols. han demostrado que la gravedad de los síntomas inducidos por exposición al ácido está disminuida en pacientes con EB, comparado con pacientes con ERGE sin EB.<sup>8</sup> Se ha sugerido que el epitelio columnar del EB, de manera similar al epitelio columnar gástrico, tiene una tolerancia mayor al ácido que el epitelio escamoso de la mucosa esofágica, datos basados en la observación de la menor permeabilidad a los iones de hidrógeno por parte del epitelio columnar del EB. Otra posible explicación a la sensibilidad disminuida al ácido en pacientes con EB, es que se determine genéticamente. Romero Y y cols. han encontrado un porcentaje alto de pacientes con esofagitis asintomática, sin EB en familiares

de pacientes con EB.<sup>21</sup> Con base en estos datos es claro que los pacientes con EB muestran una respuesta sintomática diferente al reflujo ácido que los pacientes con ERGE sin EB, aunque el mecanismo responsable no está completamente dilucidado.

El hallazgo de la asociación entre la hernia hiatal y el esófago de Barrett ya ha sido descrito previamente,<sup>22</sup> Cameron AJ observó una prevalencia de hernia hiatal en 96% de los pacientes con esófago de Barrett y en 42% de los sujetos control, comparado con 90% de pacientes con esófago de Barrett y 42% de pacientes sin esófago de Barrett encontrados en este estudio.

Otro factor de riesgo para el desarrollo de esófago de Barrett es el tiempo de evolución de los síntomas de reflujo gastroesofágico;<sup>7</sup> este factor de riesgo también mostró asociación con esófago de Barrett en los pacientes con reflujo gastroesofágico sintomático diagnosticados mediante un cuestionario en este estudio, porque el tiempo de evolución de los síntomas en los pacientes con esófago de Barrett fue significativamente mayor comparado con el tiempo de evolución de los síntomas de reflujo gastroesofágico en pacientes sin esófago de Barrett.

En conclusión, en el presente estudio no se encontró asociación entre el reflujo gastroesofágico sintomático diagnosticado mediante un cuestionario y esófago de Barrett. No se pueden excluir algunos sesgos de selección como la falta de utilización de monitoreo de pH esofágico de 24 horas para el diagnóstico de ERGE. Entre los factores analizados como fueron la edad, género, presencia o no de hernia hiatal, sólo el último tuvo una asociación con la existencia de esófago de Barrett.

## AGRADECIMIENTO

A los doctores Jaime García Juárez, Andrés Santiago Hernández Ángeles, Julio Ernesto Gutiérrez Mayorga, José de Jesús Pérez Pérez y Edwin Ángel Morales Suárez por su valiosa contribución en la recolección de datos.

## REFERENCIAS

1. Sampliner RE. Practice guidelines on the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(7): 1028-32.
2. Cameron AJ. Epidemiology and genetics in Barrett's esophagus: is there really ethnic predominance? *AGA Postgraduate course* 1999 May 15-16; 121-4.
3. Spechler SJ. Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2002; 346(11): 836-42.
4. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 825-31.

5. Gerson LB, Shetler K, Triadafilopoulos G. Prevalence of Barrett's esophagus in asymptomatic individuals. *Gastroenterology* 2002; 123: 461-7.
6. Winters Ch, Spurling TJ, Chobanian SJ, et al. Barrett's esophagus. A prevalent, occult complication of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1987; 92: 118-24.
7. Lieberman DA, Oehlke M, Helfand M. And the George Consortium. Risk factors for Barrett's esophagus in community-based practice. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1293-7.
8. Fletcher J, Gillen D, Wirz A, McColl K. Barrett's esophagus evokes a quantitatively and qualitatively altered response to both acid and hypertonic solutions. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1480-6.
9. Koop H. Reflux disease and Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2000; 32: 101-7.
10. Rytter P, Christensen PB, Damkier P, et al. Adenocarcinoma of the esophagus and Barrett's esophagus: A population-based study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 86-91.
11. Rex DK, Cummings OW, Shaw M, et al. Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. *Gastroenterology* 2003; 125: 1670-7.
12. Carlsson R, Dent J, Bolling-Sternevald E, et al. The usefulness of a structured questionnaire in the assessment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 1023-9.
13. Gómez-Escudero O, Remes-Troche JM, Ruiz JC, et al. Utilidad diagnóstica del cuestionario de Carlsson-Dent para enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Rev Gastroenterol Mex* 2003; 68 Supl. 3: 87.
14. Falk GW. Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2002; 122: 1569-91.
15. Bolúmar MF, Vioque LJ, Rebagliato RM. Estudios descriptivos ecológicos. Estudios transversales en: Gil P. (ed.). Medicina preventiva y salud pública. 10a. ed. Barcelona, España: Masson; 2001, p. 96-101.
16. Trujillo-Benavides OE, Castillo-Barradas M, García-Juárez J, et al. Prevalencia y perfil clínico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en una población abierta. *Rev Gastroenterol Mex* 2003; 68 Supl. 3: 123.
17. Sharma P, McQuaid K, Dent J, et al. A Critical Review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: The AGA Chicago Workshop. *Gastroenterology* 2004; 127: 310-30.
18. Cameron AJ, Arora AS. Barrett's esophagus and reflux esophagitis: is there a missing link? *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 273-8.
19. Fass R. Epidemiology and pathophysiology of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(No. 3 Suppl): S2-S7.
20. Tobey NA, Carson JL, Alkier RA, Orlando RC. Dilated intercellular spaces: A morphological feature of acid reflux-damaged human esophageal epithelium. *Gastroenterology* 1996; 111: 1200-5.
21. Romero Y, Cameron AJ, McDonell SK, et al. Barrett's esophagus: Prevalence in relatives with and without frequent symptoms. *Gastroenterology* 2001; 120(Suppl. 1): A410-11.
22. Cameron AJ. Barrett's esophagus: prevalence and size of hernia hiatal. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2054-9.
23. Uscanga L, Nogueira-de-Rojas JR, Gallardo E et al. y el Grupo Mexicano para el Estudio de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico. Enfermedad por reflujo gastroesofágico. Resultados del consenso del Grupo Mexicano para el estudio de la ERGE. *Rev Gastroenterol Mex* 2002; 67(3): 216-23.
24. Sampliner RE. And the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Update guidelines for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1888-95.