



112 27
55
71.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL
"GRAL. MANUEL AVILA CAMACHO"

**"ESOFAGITIS POR REFLUJO,
CORRELACION ENTRE HALLAZGOS
ENDOSCOPICOS E HISTOLOGICOS"**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN:

**M E D I C I N A I N T E R N A
P R E S E N T A:**

DRA. MARTHA EUGENIA SANCHEZ PLATA

ASESOR ES

**DR. RICARDO MARTINEZ CARBAJAL
DRA. MA. EDITH SUAREZ RAMIREZ
DR. ARTURO GARCIA VILLASEÑOR**

PUEBLA, PUE.



1997

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

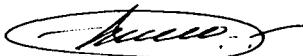


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DR. ARTURO GARCIA VILLASEÑOR
JEFE DE EDUCACION MEDICA E INVESTIGACION
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO "M. AVILA CAMACHO" -
PUEBLA



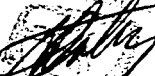
R. LOPEZ DE LA CRUZ

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
C.M.N. "MAC" PUEBLA.



JEFATURA DE EDUCACION
MEDICA E INVESTIGACION

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION EN PUEBLA



HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
Jefatura División de Medicina

FACULTAD
DE MEDICINA
04 MAR 28 1997 *
SERVICIO DE REGISTRO Y CONTROL
DEPARTAMENTO DE REGISTRO
MEDICINA

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL "MANUEL AZUÑA CAMACHO"
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES**

**ESOFAGITIS POR REFLUJO,
CORRELACION ENTRE MAL-AZUOS
ENDOSCOPICOS E HISTOLOGICOS**

**DRA. MARTHA EUGENIA SANCHEZ PLATA
RESIDENTE DEL TERCER AÑO EN LA ESPECIALIDAD DE
MEDICINA INTERNA.**

ASESORES

**DR. RICARDO MARTINEZ CARBAJAL DRAMA. EDITH SUAREZ RAMIREZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICO ANATOMOPATOLOGO DEL
ENDOSCOPIA DEL C.M.N.M.A.C. DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA
MATRICULA 1039903 DEL C.M.N.M.A.C.H.E.
DIRECCION: 11 ORIENTE No. MATRICULA 3469158
1028 #202 DIRECCION: PRIV. LAGUNA
ALJOJUCA No 5 COL. LAGUNELA**

**DR. ARTURO GARCIA VILLASEOR
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE EDUCACION MEDICA E INVESTIGACION
C.M.N.M.A.C.H.E., MATRICULA 1437453
DIRECCION : CALLE 2 NORTE No. 2005. TELEFONO 42-45-20**

PUEBLA PUEBLA.

DICIEMBRE 1995

A LAS INSTITUCIONES QUE ME FORMARON

- **UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE MORELOS
PREPARATORIA "CUAUTLA"**

- **INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL
CENTRO INTERDISCIPLINARIO DE CIENCIAS DE LA SALUD
FACULTAD DE MEDICINA**

- **CENTRO MEDICO NACIONAL , GENERAL "MANUEL AVILA CAMACHO"
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

CON RESPETO Y ADMIRACION A MIS ASESORES DE TESIS

DR. RICARDO MARTINEZ CARBAJAL

DRA. MARIA EDITH SUAREZ RAMIREZ

DR. ARTURO GARCIA VILLASENOR

FOR SU APOYO E INTERES PRESTADO EN EL DESARROLLO Y
ELABORACION DEL PRESENTE TRABAJO

MI MAYOR AGRADECIMIENTO
A DIOS
COMO TESTIMONIO DE ETERNO AGRADECIMIENTO POR LOS LOGROS
ALCANZADOS, EN MI PROFESION Y MI REALIZACION
COMO PERSONA, MADRE Y PROFESIONISTA

A MI HIJO
ALBERTO FERNANDEZ SANCHEZ
POR REPRESENTAR MI MAYOR ESTIMULO Y OBJETIVO DE LUCHA

A MIS PADRES Y FAMILIA
GLORIA PLATA OLIVAR
MIGUEL SANCHEZ SANCHEZ
COMO AGRADECIMIENTO INFINITO POR SU APOYO INCONDICIONAL
DURANTE ESTOS AÑOS DE FORMACION.

A MIS HERMANAS CON TODO CARIÑO

ADY

Y

YOYIS

**A MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS DE RESIDENCIA
ESPECIALMENTE A LOS QUE CONFORMARON MI SEGUNDA FAMILIA**

- **DRA. IMELDA GARCIA OLIVERA**
- **DRA. ALMA OLIVIA VAZQUEZ GARCIA**
- **DR. ALBERTO BARROSO MONTES**
- **DR. CARLOS MELENDEZ VAZQUEZ**
- **DR. ANDRES DE LOS REYES CASTILLO**
- **DR. JORGE SPINOZA ARAMBURO**

**PORQUE CON SU APOYO Y AMISTAD ME DIERON LA OPORTUNIDAD
DE VIVIR UNA DE LAS EPOCAS MAS FELICES DE MI VIDA
LOS RECORDARE POR SIEMPRE**

CONTENIDO

I. INTRODUCCION	1
II. ANTECEDENTES CIENTIFICOS	2
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
IV. OBJETIVOS	13
V. HIPOTESIS	14
VI. MATERIAL Y METODOS	15
VII. RESULTADOS	17
VIII. DISCUSION	19
IX. CONCLUSIONES	24
X. BIBLIOGRAFIA	25

INTRODUCCION

La estadificación precisa de la esofagitis por reflujo es de importancia vital para la toma de decisiones terapéuticas el reflujo gastroesofágico crónico puede causar una inflamación transmural que puede degenerar en fibrosis.

En la esofagitis por reflujo la estadificación endoscópica esta limitada a la lesión de la mucosa por lo que el estudio histopatológico de la biopsia tomada durante el procedimiento endoscópico significa el diagnóstico complementario del el procedimiento por el endoscopista.

Debido a que el fenómeno de el reflujo gastroesofágico es un conjunto de eventos interactuando para provocar la patología la misma que puede clasificarse en diferentes grados con un tratamiento específico para cada uno de ellos. El presente estudio tiene como objetivo valorar la existencia de una relación y concordancia entre el diagnóstico emitido por el médico endoscopista basándose en la valoración visual y la utilización de clasificaciones ya establecidas y la valoración del estudio histológico de las tomas biológicas de los sitios endoscópicamente alterados.

Nosotros revisamos el rol de estos dos estudios para certeza diagnóstica en el grupo de pacientes previamente diagnosticados por criterios clínicos y en ocasiones con apoyo de estudios de gabinete.

La historia natural de la enfermedad esofágica por reflujo es usualmente de un padecimiento crónico, siendo las remisiones espontáneas raras y el tratamiento usualmente largo y usualmente tedioso; siendo las complicaciones mas importantes la estenosis residual. En base a esto el mayor índice de certeza diagnóstica de este padecimiento puede significar una muy diferente evolución del mismo y una diferente calidad de vida para este tipo de pacientes.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Esofagitis por reflujo:

El esófago es un tubo musculoso que se desarrolla a partir del mediastino anterior primitivo, se puede identificar a partir de la tercer semana del desarrollo embrionario. En el adulto el esofago normal tiene una longitud de 24 cm., su pared esofagica presenta todas las capas caracterizticas del tubo digestivo: mucosa, submucosa, muscular externa y adventicia.¹

El reflujo del contenido gástrico hacia el esófago es probablemente el problema más frecuente del tracto gastrointestinal.²

La esofagitis por reflujo ha evolucionado como concepto desde 1935 cuando William Winktean sugiere que la enfermedad es debida a la acción del ácido gástrico sobre la mucosa esofagica en los años 40 y 50 se pensaba que la causa del reflujo era mecánica, es decir una hernia hiatal deslizante. En 1951 Allison identifica claramente que el reflujo gastroesofagico causa síntomas como pirois y regurgitación y complicaciones como la estenosis³, en los años 70 se postulo que se debia a una debilidad o atonia del esfinter esofagico. En la actualidad -- existe un consenso en que ambos factores ademas de otros, entre ellos la composición del material del reflujo, la motilidad del esófago y la resistencia de su epitelio a la agregación y factores gástricos referentes a la función secretora -- volumen, distensión y tiempo de vaciado, podrian desempeñar -- papeles significativos en la patogenia de la enfermedad.² Ahora al saber que el reflujo gastroesofagico se define como una circulación retrograda del contenido gástrico del estomago, el producto de este reflujo no solo puede contener secreciones del estomago sino tambien jugo duodenal por un piloro isuficiente^{4,5}.

Los efectos en conjunto del reflujo gastroesofagico sobre la mucosa esofagica son reflejo de la influencia de una mezcla

variable de ácido clorhídrico, pepsina, sales biliares y enzimas pancreáticas⁵.

Aunque es frecuente que los términos de pirosis y esofagitis se consideren sinónimos, solo el 30% al 40% de los pacientes que refieren pirosis tiene realmente una lesión en la mucosa esofágica², por otra parte la enfermedad por reflujo puede desarrollarse sin que la pirosis sea su síntoma principal; atribuir esta molestia y otras como la regurgitación y la disfagia al reflujo sin la presencia de la esofagitis puede ser erróneo, ya que otras enfermedades presentan un cuadro similar; por ejemplo la acalasia, el espasmo esofágico difuso, el carcinoma de esofago, la colelitiasis, la úlcera gastroduodenal y las coronopatías^{2,3}.

El concepto de esofagitis por reflujo significa fenómenos diferentes según los distintos observadores. Para el clínico, un paciente que se queja de pirosis y regurgitación de un líquido amargo que se sube a la boca, en posición clinostática, tiene una esofagitis por reflujo. No obstante, el aspecto de la mucosa esofágica al examen endoscópico puede ser normal⁶, el endoscopista por otra parte necesitará la presencia de la hiperemia, erosiones y friabilidad de la mucosa para establecer el mismo diagnóstico⁷, además la biopsia esofágica puede dar una imagen histológica normal a pesar de los síntomas de el reflujo⁸ y por si fuera poco el anatomopatólogo también mantendrá un criterio rígido para establecer el diagnóstico de esofagitis por reflujo, según si las muestras de la biopsia se hayan obtenido por pinzamiento o mediante un instrumento de succión^{4,8,9}.

Para establecer el diagnóstico de esofagitis por reflujo debemos reconocer la patogenia de la misma¹⁰, la esofagitis es un trastorno que depende de diversos factores y no solo a la presencia o ausencia de un reflujo^{5,11,12,13}. Pocos sabemos sobre la resistencia física de la mucosa esofágica, se ha demostrado que se trata de un epitelio pavimentoso, estratificado, muy sensible a la acción digestiva del jugo gástri-

co, las investigaciones con el microscopio óptico y el electrónico, así como los análisis histoquímicos de las enzimas demostraron la existencia de un epitelio esofagico cilindrico, facilmente diferenciable del que reviste el fundus gástrico y la unión gastroesofagica^{1,5,10}, las capas más profundas de la mucosa son mas resistentes al jugo gastrico, tal como lo demuestra la relativa rareza de verdaderas ulceras esofagicas y perforaciones en este sitio. Histopatologicamente se categorizan cambios por reflujo agudo y cronico basandose en los cambios epiteliales y el infiltrado celular inflamatorio⁴, una nueva clasificación histopatologica define los cambios como de alto grado y bajo grado, los de tipo de alto grado se caracterizan por evidencia de destruccion y daño epitelial, usualmente acompañado de actividad inflamatoria incluyendo neutrofilia, estos cambios indican un severo daño a la mucosa esofagica, mientras que un daño severo epitelial sin evidencia patologica de destruccion o actividad inflamatoria pero con cambios reactivos epiteliales ocurre en los cambios de bajo grado por reflujo gastroesofagico⁴.

Las pruebas más valiosas que se disponen para el diagnóstico de la enfermedad por reflujo son : la esofagografía con bario, la endoscopia con toma de biopsia y la monitorización del pH, la medición de la motilidad con impedancia intraluminal con metodo diagnóstico esta siendo valorada.^{2,7,8,13-14,17}

La esofagografía con bario demuestra la presencia de lesiones en la mucosa y deb ser la primera prueba a practicar en todo paciente con disfagia y pirosis², aunque la demostración de reflujo tiene escaso valor a menos que sea notable es decir que llegue al segmento medio esofagico; la endoscopia es el medio inicial preferido en el paciente sin disfagia, ya que es un estudio que permite la visualización directa de la mucosa esofagica y la obtención de la biopsia en el mismo momento, la biopsia de la mucosa constituye una prueba indirecta del reflujo gastroesofagico, esta se practica bajo visión directa extrayendo la muestra por pinzamiento o tambien con

un instrumento especializado para extracción de muestras de - mayor tamaño que se introduce a lo largo del endoscopio^{2,5,8,14}. La monitorización del pH esofágico es la prueba habitual para determinar el reflujo ácido¹⁵, en esta prueba se introduce a través de la nariz un tubo de calibre muy pequeño provisto de un electrodo de pH en la punta que se hace avanzar hasta llegar 5 centímetros antes del esfínter esofágico inferior, los datos procedentes de la sonda quedan registrados en un pequeño aparato de escaso peso que el paciente transporta en una especie de faja alrededor de la cintura y luego son analizados por medio de un ordenador, los pacientes deben de realizar sus actividades cotidianas, según el grado de sofisticación del sistema, el aparato registrador puede tener uno o más botones que el paciente puede pulsar para indicar episodios de dolor o pirosis, eructos o dificultad respiratoria, el registro demostrará si este tipo de episodios coinciden con accesos de reflujo gastroesofágico que se considera que ocurren cada vez que el pH desciende por debajo de 4; el pH esofágico normal es de 6. La monitorización del pH es la prueba más sensible y específica para el diagnóstico de enfermedad por reflujo. Su sensibilidad y especificidad son alrededor del 85 al 90% respectivamente. La monitorización del pH durante 24 horas permite identificar no solo el exceso del reflujo sino también el patrón del mismo^{2,5,7,8,13,15}.

La endoscopia se lleva a cabo con un instrumento preferentemente de tipo fibroptico flexible que permite observar simultáneamente esófago, estómago y duodeno, el endoscopio rígido se utiliza para valorar las estenosis dudosas, obtener una muestra adecuada de biopsia y facilitar la dilatación inicial¹⁶ las características en que se funda la endoscopia para el diagnóstico de esofagitis son la hiperemia, las erosiones lineales, la friabilidad, las exudaciones, la hemorragia, las ulceraciones y la estenosis; la endoscopia nos va a revelar mucosa esofágica inflamada pero no reflujo^{2,5}. La esofagitis por reflujo se clasifica según la valoración endoscópica fue la de Metzler y Cols.

La endoscopia como metodo diagnóstico y tratamiento -- en las alteraciones estructurales del esofago¹⁸, se ha estudiado ampliamente, su rol en la prevención de la recurrencia de cicatrización residual de la esofagitis por reflujo se ha encontrado en algunos estudios con una respuesta inmediata al tratamiento hasta en un 85% y la respuesta a largo tiempo es de solo el 40%¹⁸; la endoscopia versus endoscopia ultrasonografica en la estadificación de la esofagitis por reflujo es muy importante para la toma de decisiones terapéuticas; el reflujo gastroesofagico cronico puede causar inflamación transmural que puede degenerar en fibrosis, en la esofagitis por reflujo la estadificación endoscopica es limitada unicamente a daño en la mucosa^{8,14,19}, la endoscopia ultrasonografica es util para visualizar cambios a lo largo de las estructuras esofágicas y localización del daño difuso de la pared esofágica, la esofagitis por reflujo se estadifica en 5 estadios a diferentes niveles desde la unión esofagogastrica, se utilizan metodos cuantitativos con metodo lineal central, con este metodo se puede calcular el area, el espesor medio y seccional. En conclusión la endoscopia ultrasonografica puede ser un importante suplemento para la estadificación endoscopica mas exacta de la esofagitis por reflujo. La endoscopia ultrasonografica es tambien utilizada para valorar la función del esfínter esofágico inferior en esta patologia²⁰, se ha detectado por este metodo cambios a nivel del esfínter esofágico inferior, las presiones se encontraron disminuidas, presentaron además daño muscular a lo largo del esofago alterado, especialmente en aquellos pacientes con esofagitis por reflujo severa.

Otro papel muy importante de la endoscopia es como parte del tratamiento, actualmente se utiliza la laparoscopia con funduplicación de Nissen que es más efectiva en terminos de eficacia y satisfacción que la cirugía convencional²¹.

El tratamiento medico convencional que mejores resultados ha dado es a base de cisaprida en dosis que van de los 10 a 20 mg, esta dosis reduce significativamente durante el día y la noche la sintomatología por reflujo.

La esofagitis por reflujo "alcalina" es un termino anteriormente utilizado para reconocer el rol del contenido alcalino del reflujo, se sabe que este esta enriquecido con ácidos biliares y enzimas pancreaticas; la esofagitis puede desarrollarse con un pH alcalino sin ser este demasiado alcalino, los estudios experimentales de alcalinidad indican que el termino de esofagitis por reflujo alcalino no es totalmente apropiado, la discrepancia entre el analisis bioquímico de el lavado esofágico y la extensión y el grado de esofagitis sugieren que la resistencia natural de la mucosa juega un papel importante en la posibilidad del desarrollo de la esofagitis por reflujo^{21,23}.

Otro de los estudios importantes referentes al contenido gástrico se refiere a las variaciones circadianas en el ácido gástrico y la secreciones de la pepsina y ácidos biliares intragástricos en los pacientes con esofagitis por reflujo, ya se ha mencionado que el reflujo duodenogástrico es un fenomeno fisiológico durante estado de la ingesta y el postprandio, se ha sugerido que los ácidos biliares pueden refluir dentro del esófago junto con el ácido gástrico; las variaciones circadianas en cuanto a la concentración de estos mismos ademas de la pepsina se han encontrado muy altas en los pacientes portadores de esofagitis por reflujo. Nuestros datos indican que la mayoría del reflujo gastroesofágico se puede considerar como un reflujo "mixto"; los estudios como la pHmetria no proveen información util sobre los patrones de reflujo duodenogástrico dentro del esófago, la variabilidad en la comparación de la composición de el contenido del reflujo pueden explicar las diferentes lesiones esofágicas en pacientes con patrones similares de reflujo de ácidos²⁴.

El hiato como consecuencia del reflujo gastroesofagico es caracteristicamente rebelde a tratamiento, la mayoria de las veces se trata de un fenomeno transitorio y lo contrario indica una enfermedad subyacente importante, por lo que una de las posibilidades de etiologia es precisamente la esofagitis por reflujo²⁵.

El peristaltismo primario es el mayor mecanismo de clarificación de el ácido gástrico, un estudio hecho recientemente manejo medición de presiones y pH en esófago durante 24 horas la presión fue medida en 5 secciones, 1 sensor fue colocado en el esfínter inferior, 3 a nivel del cuerpo y 1 sensor en el fornx; el pH esofágico fue monitorizado 5 centímetros por arriba del esfínter esofágico inferior. La actividad manométrica se clasifico en actividad peristáltica primaria efectiva e inefectiva y actividad peristáltica secundaria efectiva e inefectiva, los marcadores del pH se clasificaron como I) cambios iniciales, II) cambios moderados y III) grandes cambios, se concluyo en este estudio que los pacientes estudados los cambios sucesivos del pH en respuesta a la actividad motora fueron significativamente diferentes²⁶.

Un estudio en base al tratamiento de pacientes con alteraciones de la motilidad y el pH, se obserbo que el omeprazol a dosis de 40 mg diarias durante 8 a 24 semanas mejoraron notablemente la sintomatologia, los investigadores concluyeron que la motilidad alterada del esófago por reflujo puede ser una consecuencia irreversible de la inflamación del esófago o puede ser tambien un factor preexistente en la patogenesis²⁷.

La esofagitis por reflujo severa es fundamentalmente diagnosticada por endoscopia pero se encontró en un estudio que por lo menos el 50% de los pacientes con sintomas clasicos de enfermedad por reflujo y alteraciones de la actividad peristáltica secundaria alterada²⁶, y alteraciones del pH no fueron diagnosticadas endoscópicamente; las bases endoscópicas de erosiones esofagicas distales y ulceraciones son un marcador especifico pero no muy sensitivo de enfermedad por reflujo²⁸.

Un estudio reciente sobre la declinación de la secreción de mucina esofágica en pacientes con severa esofagitis por reflujo, se demostro recientemente que en el humano las glandulas mucosas y submucosas tiene la habilidad para secretar abundante mucina en el tractogastrointestinal tiene una calidad protectora contra iones hidrogenos y pepsina, la mucina juega un papel protector en el compartimiento esofágico, se estudiaron el rango de secreción de la mucina esofágica en pacientes con enfermedad por reflujo, la mucina puede medirse periodicamente por el metodo ácido de Schiff en la recolección de secreción esofágica durante la perfusión continua con solución salina que llamaron periodo I, seguida de HCl periodo II, y el periodo III con HCl-pepsina y finalmente nuevamente solución salina, despues de la endoscopia el rango de secreción de mucina en pacientes con grado II mejorando del 31 a 17% al final del tratamiento, el grado III mejoro de 71 a 69%²⁹.

Ya se menciono la cirugía antireflujo como una alternativa importante del tratamiento en la esofagitis severa, ahora la laparoscopia con funduplicación de Nissen-Rosssetti tiene como resultado mínimo dolor y un rapido retorno a las actividades normales, la morbimortalidad es mínima así como los días de estancia hospitalaria, quedando los pacientes completamente asintomaticos^{21,30}.

Los nuevos conceptos sobre la fisiopatología y los tratamientos de la enfermedad por reflujo, involucrando la falla de la barrera antireflujo natural y las características específicas del reflujo determinan la ocurrencia de la patología y su correcto diagnostico y tratamiento, la esofagitis es la consecuencia final de el contacto prolongado en tiempo con el epitelio y los componentes dañinos de la enfermedad por reflujo y la falla de los mecanismos epiteliales de resistencia³¹.

Un estudio sobre las características histológicas de el esfago con enfermedad por reflujo y tratamiento a base de antiinflamatorios no esteroides utilizados por periodos largos de tiempo revelando daño macroscopico agregado a la patología histologica preexistente debida a la patología de base, siendo esto un problema importante a la hora de inste-

lar el tratamiento³²; el sucralfato es un protector local que involucra al factor de crecimiento de los fibroblastos y disminuye su alta concentración en la ulcera, el sucralfato tiene como efecto reducir la sensibilidad de las células parietales, aunque no parece ser un factor importante después de la aparición de la ulcera³³; se ha encontrado lesiones microvasculares en la esofagitis por reflujo y esófago de Barrett, las lesiones microvasculares de la mucosa han sido estadificadas por microscopio electrónico. Este estudio apoya la hipótesis de que el daño microvascular está involucrado en la enfermedad por reflujo y puede clarificar la metaplasia epitelial correlacionadas con modificaciones en la microvasculatura del esófago de Barrett, signos de microangiopatía y mucosa con epitelio lineal escamoso, los signos de la microangiopatía se basaron en que todos los pacientes mostraron capilaridad regular interrumpida, duplicada, adosada a la lámina basal, con áreas de metaplasia columnar, los capilares mostraron una luz ectásica y ocasionalmente lámina basal sin duplicaciones o interrupciones de las células endoteliales con varias fenestraciones del citoplasma, todo esto de base para demostrar que la microangiopatía se asocia con el daño epitelial en la esofagitis por reflujo³⁴.

El tratamiento de la enfermedad esofágica por reflujo ya ha sido mencionado anteriormente, basado en la patofisiología, la historia natural de la enfermedad y las expectativas del paciente; fisiopatológicamente el reflujo gastroesofágico resulta de el desbalance entre agresión y defensa, la importancia primaria de alteraciones motoras y del esfínter pueden marcar el tratamiento con drogas procinéticas, sin embargo estas drogas son incapaces de influir en la relajación inapropiada del esfínter, la severidad de los síntomas y lesiones están relacionadas con la duración de la exposición del esófago a pH inferior a 4 explicando la superioridad del Omeprazol²⁷ sobre los demás tratamientos (usualmente bloqueadores H2). Algunos síntomas y lesiones están relacionadas con la duración de la exposición, tratamiento, profilaxis de largo tiempo y -

la decisión de tratamiento conservador o quirúrgico incluyen
do la nueva opción de laparoscopia. La comparación de las di-
versas opciones terapéuticas es complicada por la ausencia
de una definición precisa de la esofagitis por reflujo o el
estándar de oro para el tratamiento de la esofagitis de diver-
sos grados o para lesiones y prevención de complicaciones. ³⁵

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existe una importante controversia entre el diagnóstico de -- esofagitis por reflujo realizado por estudio endoscópico y la corroboración del estudio histopatológico, por lo que se realizó el estudio para despejar la incógnita sobre si:

EXISTE CORRELACION ENTRE LOS HALLAZGOS Y CLASIFICACION ENDOSCOPICA DE LA ESOFAGITIS POR REFLUJO Y SU CLASIFICACION Y DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Conocer con precisión la relación existente entre el reflujo gastroesofagico diagnosticado por estudio endoscopico y el mismo diagnóstico realizado por estudio histopatologico mediante biopsia de esófago tomada durante la realización de la endoscopia.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- 1.- Conocerla correlación entre el diagnóstico endoscopico histopatologico de la esofagitis por reflujo.
- 2.- Conocer con el estudio realizado, la frecuencia del diagnóstico de esofagitis por reflujo realizado mediante estudio de biopsia con valoración histopatologica.
- 3.- Conocer con el estudio realizado, la frecuencia del diagnóstico de esofagitis por reflujo realizado por estudio endoscopico.

HIPOTESIS

- HO.- Existe correlación estrecha entre el diagnóstico de la esofagitis por reflujo realizado por endoscopia y el diagnóstico realizado por estudio histopatológico mediante la biopsia de el esófago tomada durante el procedimiento endoscopico.
- H1.- No existe correlación estrecha entre el diagnóstico de la esofagitis por reflujo realizado por endoscopia y el diagnóstico realizado por estudio histopatológico mediante la biopsia de esófago tomada durante el procedimiento endoscopico.
- HO.- Existe una alta frecuencia de diagnóstico de esofagitis por reflujo realizado mediante estudio endoscopico.
- H1.- No existe una alta frecuencia de diagnóstico de esofagitis por reflujo realizado mediante estudio endoscopico.
- HO.- Existe una alta frecuencia de diagnóstico de esofagitis por reflujo realizado mediante estudio de biopsia con valoración histopatologica.
- H1.- No existe una alta frecuencia de diagnóstico de esofagitis por reflujo realizado mediante estudio de biopsia con valoración histopatologica.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron 130 pacientes con diagnóstico de esofagitis - por reflujo enviados por el servicio de gastroenterología y - medicina interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional General " Manuel Avila Camacho " de Puebla, Puebl. de el Instituto Mexicano del Seguro Social.

Se seleccionaron 130 pacientes de acuerdo a los criterios clínicos para el diagnóstico de Esofagitis por reflujo de el 1 de Enero de 1995 al 30 Junio de el mismo año.

Los casos se identificaron de acuerdo a los criterios de inclusión. Nombre, número de afiliación, edad, sexo y diagnóstico clínico ya establecido enviados a estudio endoscópico en la misma unidad y con toma de biopsia del sitio sospechoso para estudio histológico en el departamento de patología del -- propio hospital.

Los criterios de evaluación utilizados fueron: Por el departamento de endoscopia:

LA VALORACION ENDOSCOPICA DE HETZEL Y COLABORADORES.

- | | |
|-----------|---|
| * GRADO 0 | MUCOSA NORMAL |
| * GRADO 1 | EDEMA HIPEREMIA Y/O FRIABILIDAD |
| * GRADO 2 | EROSIONES SUPERFICIALES QUE AFECTAN MENOS DE 10% DE LA MUCOSA. |
| * GRADO 3 | EROSIONES Y/O ULCERACIONES SUPERFICIALES QUE AFECTAN DEL 10 AL 50% DE LAS MUCOSAS |
| * GRADO 4 | ULCERAS PEPTICAS PROFUNDAS EN CUALQUIER SITIO. LESION DE MAS DEL 50%. |

Durante la realización de la endoscopia a todos los pa--
cientes se les realizó toma de biopsia del sitio anatómico
del esófago que se observara alterado o sospechoso de
lesión, los resultados fueron valorados en el servicio de
patología de acuerdo al siguiente índice:

EL INDICE DE ACTIVIDAD HISTOLOGICA FUE :

- | | |
|------------|--|
| • NORMAL | MUCOSA SIN ALTERACIONES |
| • LEVE | AUMENTO DE LA MITOSIS O DEL NUMERO
DE CELULAS INMADURAS EN LA LAMINA
BASAL O EN EL NUMERO DE PAPILAS
VASCULARES |
| • MODERADO | LEUCOCITOS POLIMORFONUCLEARES O DILA
TACION VASCULAR EN PAPILA |
| • SEVERA | CELULAS BALLON , EROSION O ULCERACION
SEVERA. ESOFAGO DE BARRET: HAY DIS--
PLASIA DEL EPITELIO GLANDULAR, MUCOSA
INTESTINAL |

RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de 130 pacientes con edades promedio de los 12 a los 78 años de edad con una media de 36 años y una mediana de 45 años, de estos: 75 pacientes fueron hombres y 55 fueron mujeres.

A todos los pacientes se les realizó estudio endoscópico de esófago y estómago por el antecedente de sintomatología sugerente de esofagitis por reflujo. Durante la realización de la endoscopia a todos los pacientes se les realizó toma de biopsia del sitio sospechoso de lesión y estas muestras fueron enviadas al departamento de patología para su interpretación y diagnóstico por médico patólogo. Los parámetros de clasificación se muestran en el cuadro No. 1.

Se recabo en hoja de recopilación de datos encontrándose los siguientes resultados:

El grupo de mayor tipo de lesión fue el comprendido en el de GRUPO 1 con 68 pacientes (22 mujeres y 46 hombres que correspondió al 52.3% del total; el segundo grupo en frecuencia fue el de GRADO 0 en los que se encontraron 32 pacientes 18 mujeres y 14 hombres con un 24% del total, el tercer grupo fue el GRUPO 2 con 13 pacientes de los cuales 7 eran mujeres y 6 hombres con un 10% del total el cuarto grupo fue el GRUPO 3 solo 5 pacientes 2 mujeres y 3 hombres con un 3.8% del total; el grupo medianamente afectado el de GRADO 4 solo con 12 pacientes con un 9.2%. Esta clasificación fue hecha en base a el diagnóstico emitido por el endoscopista sin tomar en cuenta el diagnóstico histológico.

En esta clasificación se encontró una incidencia de afectación por sexo con mayor afectación en hombres, sin embargo en cuanto a la afectación por grupos fue de 1 a 1.

Histopatológicamente se encontraron según los resultados de las biopsias de acuerdo con la Clasificación de Hetzel y Cols. los siguientes resultados:

MUCOSA NORMAL en 40 pacientes de estos 21 mujeres y 19 hombres con un 30% del total siendo según estos datos el segundo grupo más numeroso, el primer grupo con afectación real se colocó en ESOFAGITIS LEVE con un total de 44 biopsias y un 33.8% del total.

El tercer grupo en numero de pacientes se clasifico como una ESOFAGITIS MODERADA con 28 biopsias positivas de ellas 8 eran de mujeres y 20 de hombres, el tercer grupo en numero decreciente fue el de ESOFAGO DE BARRET con 11 muestras positivas de las cuales 5 correspondieron a mujeres y 6 a hombres. el ultimo grupo fue el de ESOFAGITIS SEVERA solo con 7 biopsias positivas para esta CLASIFICACION. Los porcentajes de incidencia se encuentran expuestos en la TABLA 3.

La correlacion entre los 2 diagnosticos se ilustra en la tabla 3 encontrandose que el grupo de correspondia a GRADO 0 y Mucosa NORMAL solo se encontraron a 17 pacientes que correspondian a un 13 % de correlacion entre los 2 diagnosticos de los totales sin correlacionar se encontraron 15 pacientes los que quedaron clasificados dentro de el grado de Moderado y Severa como se ilustra en la tabla, en el GRADO 1 con ESOFAGITIS LEVE se encontraron 28 pacientes de un total de 68 que corresponde a un porcentaje global de 21.5% el resto de los pacientes se clasificaron como Normal, moderada y severa. La Correlacion entre GRADO 2 y ESOFAGITIS MODERADA fue de solo 6 pacientes del total de 13 pacientes que correspondieron a un 4.6% del total global. La correlacion entre GRADO 3 y la ESOFAGITIS SEVERA se encontro en solo 2 pacientes del total de 5 con un porcentaje global de 1.5% y por ultimo la correlacion entre GRADO 4 y E. BARRET se encontro en 10 de los 11 pacientes con un porcentaje global de 7.6%.

Se realizo el tratamiento estadistico a base de X^2 con un resultado no significativo.

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

DISCUSION

El reflujo gastroesofagico es probablemente la enfermedad mas frecuente del tracto gastrointestinal. Son muchas las personas que experimentan episodios de pirosis ocasionales como consecuencia de dicho reflujo. En un sondeo reciente el Instituto Gallup, el 45% de 800 individuos adultos encuestados refirió sufrir por lo menos 1 periodo de pirosis mensual. Estos episodios de reflujo "fisiologico" aparecian normalmente despues de las comidas, eran de corta duracion y si bien producian molestias importantes en algunos pacientes, rara vez se seguian de sintomas mas graves.

Sin embargo la pirosis tambien puede ser el reflejo de gran variedad de enfermedades desde tipo inflamatorio hasta las neoplasias francas. Cualquier cuadro sintomatico o lesion histologica que sea consecuencia de un excesivo reflujo de ácido del estómago hacia el esófago constituye una enfermedad por reflujo gastroesofágico, la esofagitis por reflujo es un cuadro en el que el ácido produce lesiones de la mucosa esofágica tales como erosiones epiteliales, ulceraciones, hiperplasia e inflamacion.

Para establecer el diagnostico de esofagitis por reflujo basta con la historia clinica del paciente. El diagnostico es practicamente seguro si el paciente refiere antecedentes de pirosis o regurgitación gástrica y no tiene sintomas ni signos de disfagia, no ha sufrido perdida sanguinea o ponderal. En aproximadamente el 50% la historia clinica puede ser suficiente para indicar el tratamiento con un antiácido o un inhibidor H2. Si la pirosis persiste a pesar del tratamiento sera necesario un estudio mas exhaustivo.

Pensando en el 50% restante de la esofagitis no diagnóstica da completamente y en aquellos pacientes con rebeldia al tratamiento instaurado, el presente estudio pretende clarificar el diagnostico de esofagitis por reflujo determinado por el estudio practicado para ello que es la endoscopia y la toma biopsia, coorrelacionado los 2 para llegar a un diagnostico

De los resultados que nosotros obtuvimos encontramos que la incidencia es igual a la reportada por la literatura mundial. Los resultados separados de la clasificación de la esofagitis por reflujo diagnósticos por endoscopia y por histología, se reportan a continuación:

Endoscópicamente llama la atención que se reportaron 32 mucosas como completamente normales con un GRADO 0 la frecuencia por sexo es igual. El grado de afectación más encontrado fue el GRADO 1 en 68 pacientes ya que endoscópicamente solo edema hiperemia o friabilidad sin otras alteraciones a la vista, los demás grados en incidencia fueron el GRADO 2 con 13 pacientes el E. BARRET con 12 pacientes estos grupos continuaron manteniendo igual frecuencia por sexo.

Histopatológicamente las biopsias se encontraron con mucosa NORMAL en 40 pacientes ; 8 más que los reportados por endoscopia lo que nos habla del diagnóstico errado por endoscopia, coincidiendo en la afectación del segundo grupo con una ESOFAGITIS LEVE en 44 pacientes ; 14 menos que por apreciación endoscópica ya que estos pacientes tenían erosiones superficiales de menos del 10% de la mucosa. La ESOFAGITIS MODERADA se diagnosticó en 28 pacientes contra 13 de los diagnosticados por endoscopia ya que patológicamente tenían erosiones en la mucosa del 10 al 50%, la esofagitis severa se encontró solo en 7 pacientes contra 5 diagnosticadas por endoscopia. El E. BARRET y el grado 4 correlacionaron en un 90% probablemente por las características tan particulares de este estadio siendo diagnosticados 11 por histopatología y 12 por endoscopia.

El estudio estadístico demuestra acorde con lo publicado por la literatura mundial que aunque el estudio endoscópico es un arma útil en el diagnóstico su sensibilidad aun es baja comparada con el estudio histopatológico probablemente porque no permite una visualización tridimensional de la mucosa afectada. Por lo que la realización de un método para complementación y afirmación diagnóstica de el otro sigue siendo lo más apropiado para un adecuado conocimiento de la Esófagitis por reflujo.

CUADRO I

RESUMEN:

14 HISTIOCITOMIOSIS CONDUCTIVA DE TIPO M-HISIOCITOMIO

MISOCITOMIOSIS MULTO VAINOSO CITIACOSO CLASIFICACION:

D (2 Empl. y 11 cortes) que corresponden al D.P. con G.M.C.C.

CS (10 Empl. y 10 cortes) que corresponden al D.P. con G.M.C.C.

B (2 Empl. y 4 cortes) que corresponden al D.P. con G.M.C.C.

5 (2 Empl. y 4 cortes) que corresponden al D.P. con G.M.C.C.

D (2 Empl. y 4 cortes) que corresponden al D.P. con G.M.C.C.

15 HISTIOCITOMIO AMIBIOTICO MISTO TIPO M-HISIOCITOMIO CLASIFICACION:

B (2 Empl. y 2 Empl. y 4 cortes) M.H.M.

11 (2 Empl. y 2 Empl. y 4 cortes) M-HISIO

18 (2 Empl. y 2 Empl. y 4 cortes) M-HISIO (44-44)

7 (2 Empl. y 4 cortes) M-HISIO (44-44)

11 (2 Empl. y 4 cortes) M-HISIO (44-44)

FUENTE: EXPLORACIONES DEL ARCHIVO CLINICO Y DE ANATOMIA PATOLOGICA

TABLA 3

CORRELACION PORCENTUAL ENTRE EL DIAGNOSTICO ENDOSCOPICO E HISTOLOGICO

ENDOSCOPICO	HISTOLOGICO					TOTAL
	NORMAL	LEVE	MODERADO	SEVERA	E. BARRET	
GRADO 0	13.0%	8.4%	3.0%	0	0	24.6%
GRADO 1	16.1%	21.5%	11.5%	3.0%	0	52.3%
GRADO 2	1.5%	3.8%	4.6%	0	0	10.0%
GRADO 3	0	0	1.5%	1.5%	0.7%	3.8%
GRADO 4	0	0	0.7%	0.7%	7.6%	9.2%
	30%	33.8%	21.5%	5.3%	8.4%	100%

FUENTE: EXPEDIENTES DEL ARCHIVO CLINICO Y ANATOMIA PATOLOGICA

TABLA 2

CORRELACION ENTRE DIAGNOSTICO ENDOSCOPICO E HISTOLOGICO

ENDOSCOPICO	HISTOLOGICO				E. BARRET	TOTAL
	NORMAL	LEVE	MODERADO	SEVERA		
GRADO 0	17	11	4	0	0	32
GRADO 1	21	28	15	4	0	68
GRADO 2	2	5	6	0	0	13
GRADO 3	0	0	2	2	1	5
GRADO 4	0	0	1	1	10	12
TOTAL	40	44	28	7	11	<u>130</u>

FUENTE: EXPEDIENTES DE ARCHIVO CLINICO Y ANATOMIA PATOLOGICA

TABLA I

AÑO:	SEXO Y EDAD	
	MUJERES ⁿ⁼¹³⁰	HOMBRES
+60	10	6
56-60	9	10
51-55	7	6
46-50	5	10
41-45	7	11
36-40	7	6
31-35	4	4
26-30	3	3
21-25	1	4
15-20	2	5

55

75

FUENTE: EXPEDIENTES DEL ARCHIVO CLINICO

CONCLUSIONES

Las conclusiones a las que se llegó en este trabajo son:

- 1.-La Esofagitis por reflujo es una patología común en nuestra población hospitalaria con una frecuencia del 35% similar a la reportada en la literatura mundial que varía de un 20 a un 60%.
- 2.-La Endoscopia es el estudio inicial preferido en pacientes que no tiene disfagia y cuentan con el diagnóstico clínico de Esofagitis por reflujo con una certeza diagnóstica de solo el 48%, la mejor apreciación diagnóstica fue en Esófago de Barrett con 10 correlaciones de 11 pacientes el 90%.
- 3.-El estudio histopatológico de las muestras se considera de vital importancia para la emisión de un diagnóstico integrado de ambos estudios realizados (endoscópico e histológico) pues determinará el tratamiento a seguir.
- 4.-No se encontró una correlación estadísticamente significativa entre los dos estudios realizados, por lo que se continúa considerando de vital importancia la toma de biopsias en todos estudio endoscópico aunque de primera impresión se determine por endoscopia que se encuentra una mucosa aparentemente normal.
- 5.-La posibilidad de lesiones secundarias a la esofagitis por reflujo crónico hace determinante la obtención del resultado de el estudio integral (endoscópico e histológico) por parte del médico tratante para la toma de decisiones terapéuticas apropiadas y tempranas en favor de la calidad de vida de estos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Geboes,K;Desmet,V;Recientes avances en patologia clinica del esofago, Edit. Marin, Monografias Médicas,1979-93,D.F
- 2.-Joe,E; Richtz,J; Reflujo gastroesofagico, diagnóstico y tratamiento. Hospital Practices 2(3):124-132; Marzo1993.
- 3.-Gerald,C;Sullivan,O;DeMeester,T; Tratamiento quirurgico del reflujo gastroesofagico y la esofagitis. Gastroenterología, Reviews 1217-24;1986.
- 4.-Pathology of Gastrointestinal, Gastroesophageal reflux, Edit. Manual Moderno Internacional, Duodécima edición; 1987-93,1992
- 5.-Robert,S; Fisher,M;Mayer,E; El esófago normal y el esófago patológico, Edit. UNAM, 1era edición, 1983. México,D.F.
- 6.-Battle,W;Nyhus,L;Bomberck,CT; Gastroesophageal reflux diagnosis and treatment. Ann Surgery. 177:560-565,1993.
- 7.- Sarawat,VA;Dhiman,RK;Mishra,A;et al;Correlation of 24hrs ,esophageal pH patterns with clinical features and endoscopy in gastroesophageal reflux disease.Dig Dis Sci, 39 199-205;Enero 1994.
- 8.-Kasapidis,P;Xinos,E; Mentides,A; Differences in Manometry and 24 Hr ambulatory pH-metry between patients withand -out endoscopy in gastroesophageal reflux disease.Am J Gastroenterology.88(11);1893-9;Nov 1993.
- 9.-Oderada,G;Forni,M;Morra,I; Endoscopic and Histologic findings in the upper gastrointestinal tract of children with celiac disease. J Pediatric Gastroenterology Nutr.1993, Feb.16(2):172-7.
- 10.-Zhu,H;Pace,F;Sangaletti,O;et al;Gastric acid secretion and pattern of gastroesophageal reflux in patients with esophagitis and concomitat duodenal ulcer.A multivante analysis of pathogenetic factors.Scand J Gastroenterology 28(5):387-92 May 1993.

- 11.-Cuchiera,S;Biortolotti,M;Minella,R; et al; Fasting and postprandial mechanisms of gastroesophageal reflux in children with gastroesophageal reflux disease. Dig Dis Sci, 38(1):86-92 Ene. 1993.
- 12.-Tygart,GN;Nio,CY; Scotborg,RH;Reflux esophagitis. Scand J Gastroenterology Suppl. 115:1-12.1990.
- 13.-Horabach,JM;Clossen,MH; Jansen,JB; et al ;A prospective study of effects of Belsey MK IV antireflux surgery on endoscopic esophagitis, lower esophageal sphinter pressure and 24 Hrs pH measurements. Relation symptom improvement Dig Dis Sci 1994 Feb ;39(2) 385-392.
- 14.-Wang,HH;Mangano,MM;Antonioli,DA; Evaluation of the lymphocytes in esophageal mucosal biopsies. Mod Pathol,1994 Ene;7(1):55-8
- 15.-Olden K; Triadafilopoulos,G;Failure of initial 24 Hr esophageal pH monitoting to predict refractoriness and intractability in reflux disease. Am J Gastroenterology 1991. Sep;86(9) 1142-6
- 16.-Bytzer,P;Havelund,T;Hansen,JM;Interobserver variant in the endoscopic diagnosis of reflux esophagitis. Scand J Gastroenterology. 1993 Feb; 28(2): 119-25.
- 17.-Sotnikov,VN;Loginova,TA;Sotnikov,AV; et al; Endoscopic diagnosis and treatment of cicatricial esophageal structures , 1995;Jan-Feb (1):24-6.
- 18.-Caletti,GC;Ferrari,A;Mattioli,S; et al; Endoscopy versus endoscopic ultrasonography in stanging reflux esophagitis. Vestn-Otorinolaringol.1995 Jan-Feb (1):24-6.
- 19.-Caletti,GC;Ferrari,A;Mattioli,S; et al; Endoscopy versus histopatologic diagnosis in satnting reflux esophagitis. Vestn-Otorinolaringol.1995 Jan-Feb (1) 27-32.
- 20.-Kawamura,O;Sekiguchi,T;Kusano,M;et al; Endoscopic ultrasonographic abnormalities and lower esophageal sphinter function in reflux esophagitis.Dig Dis Sci.1995 Mar; 40 (3):598-605.

- 21.-Rattner,DW;Brooks,DC;Patients satisfaction following laparoscopic and open antireflux surgery.Arch-Surg.1995 Mar;130(3): 289-93; discussion 293-4.
- 22.-Richter,JE;Long,JF;Cisapride for gastroesophageal reflux disease:a placebo -controlled, double-blind study.Am J Gastroenterol. 1995 Mar;90(3):423-30.
- 23.-Esteveao-Costa,JM;Morales,L;Parri,FJ; et al; Experimental alkaline reflux esophagitis. Role of the refluxed material.Cir Pediatr. 1994 Oct;7(4):182-7.
- 24.-Fiorucci,S;Distritti,E;Di-Matteo,F; et al ; Circadian variations in gastric acid pepsin secretion and intragastric bile acid in patients with reflux esophagitis and healthy controls. Am J Gastroenterol. 1995 Feb; 90(2) 270-6.
- 25.-Scheiber,LR;Bowen,MR;Mino,FA; et al; Hiccups due to gastroesophageal reflux. South Med J . 1995 Feb; 88(2) 217-9.
- 26.-Anggiensah,A;Taylor,G;Bright,N;et al;Primary peristalsis is the major acid clearance mechanism in reflux patients Gut. 1994 Nov; 35(11): 1536-42.
- 27.-Timmer,R;Breumelhof,R;Nadorp,JH; et al;Oesophageal _____ motility and gastro-oesophageal reflux before and after healing of reflux oesophagitis. A study using 24 hour ambulatory pH and pressure monitoring.Gut.1994 Nov;35(11) 1519-22.
- 28.-Richter,JE;Severe reflux esophagitis.Gastrointest Endosc Clin N Am. 1994 Oct; 4(4): 677-98.
- 29.-Namot,Z;Sarosiek,J;Marcinkiewicz,M;et al;Declined human esophageal mucin secretion in patients with severe reflux esophagitis. Dig Dis Sci. 1994 Dec; 39(12):2523-9.
- 30.-Geagea,T;Laparoscopic Nissen-Rossetti fundoplication. Surg Endosc. 1994 Sep; 8(9): 1080-4.

- 31.-Burdiles-Pinto,P; Gastroesophageal reflux: new concepts on physiopathology and treatment. rev gastroenterol Mex 1994 abril-Jun;59(2):102-13.
- 32.-Korman,MG;Bolin,TD;Szabo,S; et al;Sucralfate: the Bangkok review. J Gastroenterol Hepatol. 1994 Jul-Agost; 9(4): 412-5.
- 33.-Korman,MG;Bolin,TD;Szabo,S;Sucralfate: the Bangkok review. J Gastroenterol Hepatol. 1994 Jul-Agos;9(4) 412-5.
- 34.-Sbarbati,A;Ricci,F;Inaspettato,G; et al;Microvascular lesions in reflux oesophagitis and Barrett's oesophagus J Pathol. 1994 May; 173(1): 61-4.
- 35.-Van,Gossum; Medical treatment of reflux peptic esophagitis literature review. Rev Med Brux .1994 Ene-Feb; 15(1):20-4.