



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

MAESTRIA EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

ENTIDAD PARTICIPANTE: HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

CAMPO DE CONOCIMIENTO: MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS

TÍTULO: ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS PATRONES HISTOPATOLÓGICOS DE INFLAMACIÓN Y REPARACIÓN ASOCIADOS A ESTENOSIS POSTQUIRÚRGICA EN PACIENTES ADULTOS CON SUSTITUCIÓN ESOFÁGICA.

TESIS

Para optar por el grado de: MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:

VANIA CAZARES GARCÍA

TUTOR O TUTORES PRINCIPALES:

DRA. ANA ALFARO CRUZ

Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Ciudad de México a febrero del 2024



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.

AGRADECIMIENTOS

A los pacientes que confían en nosotros para resolver enfermedades tan complejas como las que conllevan a esta cirugía, en especial al paciente Oscar Berdejo que siempre nos alentó para intentar resolver las complicaciones de su procedimiento.

A la Dra. Alfaro por su tiempo, disposición y amabilidad para desarrollar este estudio.

A los Doctores Francisco Higuera Hidalgo y Agustín Etchegaray Dondé, por impulsar el crecimiento de la Clínica de Tracto Digestivo Superior, por su disposición a la enseñanza y compartir el conocimiento.

ÍNDICE

RESUMEN.....	5
ABSTRACT.....	6
1.ANTECEDENTES.....	7
1.1 Resultados en cirugía.....	9
1.2 Sustitución esofágica por diferentes causas.....	9
1.3 Estenosis postquirúrgica.....	10
1.4 Fisiopatología de la inflamación y reparación.....	11
1.4.1 Inflamación.....	11
1.4.2 Reparación de tejidos.....	12
1.5 Cambios histopatológicos.....	12
2.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.....	14
3.HIPÓTESIS.....	14
4.OBJETIVOS.....	15
4.1 General.....	15
4.2 Específicos.....	15
4.3 Secundarios.....	15
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
5.1 Población.....	14
5.2 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	16
5.2.1 Criterios de inclusión.....	16
5.2.2 Criterios de exclusión.....	16
5.2.3 Criterios de eliminación.....	16
5.3 Tamaño de la muestra.....	16
5.4 Procedimiento.....	16
5.5 Análisis Estadístico.....	18
6. RESULTADOS.....	19
7. DISCUSION.....	26
8. CONCLUSION.....	29
9. REFERENCIAS.....	30
10. ANEXOS.....	35

Resumen

La cirugía de sustitución esofágica es un procedimiento quirúrgico complejo que tiene una frecuencia alta de estenosis de la anastomosis, reportada de hasta 46% en algunos centros hospitalarios especializados. Representa una complicación con repercusión desfavorable en la calidad de vida de los pacientes, con implicaciones degenerativas y además de económicas. Son múltiples los factores que se involucran en el desarrollo de alteraciones en la reparación de los tejidos que conllevan a estenosis de la anastomosis esofágica. Sin embargo, poco se ha indagado en el análisis histopatológico del esófago nativo del paciente. Considerando que estos cambios histopatológicos involucran alteraciones microscópicas en la composición del tejido, la caracterización y clasificación de estos cambios nos ayudaría a estudiar su asociación a estenosis de la anastomosis, como ya se conoce en otras lesiones del tracto digestivo como gastritis crónica, enfermedad intestinal inflamatoria crónica y cáncer, que integran la toma de biopsia como parte del abordaje diagnóstico, terapéutico y pronóstico del paciente.

Con el presente estudio, se caracterizó de manera sistemática, los distintos patrones de inflamación y reparación esofágica, proponiendo una nueva herramienta para poder determinar el desenlace postquirúrgico a largo plazo insatisfactorio de los pacientes (estenosis postquirúrgica) y por lo tanto un posible factor pronóstico.

Objetivo General: Comparar los patrones histopatológicos de inflamación y reparación tisular de las piezas quirúrgicas obtenidas por esofagectomía y determinar su asociación con el desarrollo de estenosis de anastomosis de pacientes con sustitución esofágica.

Metodología: Diseño del estudio: observacional, retrospectivo, comparativo, transversal.

Análisis estadístico: Los datos obtenidos se analizaron con el programa SPSS versión 29. Las variables cuantitativas con distribución normal se analizaron y reportaron con estadística descriptiva mediante el empleo de la media y desviación estándar; las variables sin distribución normal se reportaron en medianas y rangos intercuartílicos. Las variables cualitativas de las características demográficas se reportaron en frecuencias absolutas y relativas. Para el análisis bivariado se utilizó χ^2 para variables cualitativas y U de Mann Whitney para variables continuas.

Resultados: Se identificaron dos tipos de patrón histopatológico de inflamación y reparación esofágica. El patrón de bajo riesgo (menor a 16 puntos) se presentó en 12(75%) de los casos y el

patrón de alto riesgo se identificó en 4(25%) de los casos $X^2 (1)11.07, p=0.001$. La frecuencia en el desarrollo de estenosis de anastomosis en nuestro estudio fue de tres casos 18.8%, mientras que 13(81.2%) no desarrollaron estenosis después de la cirugía. El promedio del tiempo en que se presentó esta complicación fue de 3.5 semanas.

Conclusión: Nuestro estudio reportó una asociación de patrón de alto riesgo con el desarrollo de estenosis de anastomosis Chi cuadrada de Pearson ($X^2 (1)11.07, p=0.001$).

Palabras clave: Sustitución esofágica, inflamación y reparación, estenosis postquirúrgica.

Abstract

Esophageal surgical substitution is a complex procedure, with a high rate of postoperative anastomotic stenosis, reported to be as high as 46% in specialized medical centers. This complication leads to unfavorable outcomes, both economically and in quality of life. There are several risk factors related to esophageal anastomotic stenosis, however, few studies have analyzed the histopathological changes occurring in esophageal anastomosis leading to stenosis. Considering that these histopathological changes involve microscopic alterations in the tissue composition, the identification and classification of these changes would help us study any possible association between them and the incidence of anastomotic stenosis, as well as other digestive tract alterations, such as gastritis, inflammatory bowel disease and cancer, analyzing biopsy specimens, as part of the diagnostic, prognostic, and therapeutic management of the patient.

With this study, we sought systematically characterize the different patterns of esophageal inflammation and repair, which could lead to a new tool that could predict the postoperative outcome related to anastomotic stenosis.

Objective: To identify and compare the different histopathological patterns of inflammation and tissue repair of the surgical specimens obtained from surgical esophagectomies, to determine any association between inflammation and anastomotic stenosis in patients managed with esophageal substitution.

Methodology: Study design: observational, retrospective, comparative, cross-sectional.

Statistical analysis: The collected data were analyzed with the statistical software SPSS, version 29. All quantitative variables with normal distribution were reported in means and standard deviation. All quantitative variables without normal distribution were reported in medians and interquartile ranges. Qualitative variables were reported in absolute and relative frequencies. Chi square test and U de Mann Whitney test were used for bivariate analysis.

Results: Two different histopathological patterns of inflammation and scarring were identified, the low-risk pattern (less than 16 points) was present in 12 (75%) of the patients, and the high-risk pattern (16 points or more) was present in 4 (25%) of the cases ($\chi^2 (1) 11.07, p=0.001$). The

frequency of anastomotic stenosis in our study was 18.8% (3 patients), while 81.2% (13 patients) did not develop anastomotic stenosis. Mean time for the development of postoperative stenosis was 3.5 weeks following surgery.

Conclusion: This study found that the high-risk histopathological pattern of inflammation and repair is associated with the development of anastomotic stenosis Chi square of Pearson (X^2 (1) 11.07, $p=0.001$).

Keywords: esophageal substitution, inflammation and repair, postoperative stenosis.

Estudio comparativo de los patrones histopatológicos de inflamación y reparación asociados a estenosis postquirúrgica en pacientes adultos con sustitución esofágica.

1. Antecedentes

La cirugía de sustitución esofágica fue descrita hace más de un siglo ante la necesidad de reemplazar la función de este órgano. (Von H, 1914). Actualmente el estómago se considera como primera elección para la reconstrucción esofágica. (Akiyama et al., 1978) Sin embargo, no existe un consenso que determine la técnica óptima para la sustitución esofágica, ya que existen varias indicaciones para realizar esta cirugía. Múltiples estudios reportan que la mortalidad en el uso de ambos órganos (estómago o colon) es comparable (9-10%) (Bradshaw et al., 2018), sin embargo, la anastomosis esófago-colon tiene mayor índice de complicaciones; tales como: sepsis, estenosis de la anastomosis y necesidad de reintervenciones quirúrgicas. (Boukerrouche, 2013)

El ascenso gástrico como sustituto esofágico, se considera como primera elección ya que requiere menor tiempo quirúrgico. Esto, debido a que sólo se realiza una anastomosis y se puede realizar por abordaje mínimamente invasivo. El estómago cuenta con una buena vascularidad y presenta un bajo índice de fugas en la anastomosis y necrosis del injerto, con buenos resultados funcionales. (McLarty et al., 1997)

Las indicaciones para realizar una cirugía de sustitución esofágica han aumentado con el paso del tiempo. Dentro de las patologías benignas esofágicas se encuentran; los trastornos motores severos (acalasia terminal), estenosis pépticas con múltiples recaídas y la más frecuente, estenosis por ingesta de cáusticos. Por otra parte, se ha vuelto casi obligatorio en el tratamiento oportuno de cáncer de esófago. (Gust et al., 2016)

Las técnicas de reconstrucción esofágica se basan en una serie de argumentos que abogan por uno u otro tipo de injerto. Los factores anatómicos como (vascularización, longitud suficiente y abordaje, son evaluados) para elegir la técnica, teniendo en cuenta la funcionalidad, el impacto en el estado metabólico y la calidad de vida. Finalmente, el objetivo es restablecer la deglución y mantenerla el mayor tiempo posible; en el caso de pacientes oncológicos, mantener la tasa de supervivencia.

La interposición de colon está indicada como segunda opción de tratamiento quirúrgico en situaciones específicas como: Cáncer, tumores que comprometen el esófago superior y

comprometen la longitud del estómago. Cirugía gástrica previa (historia de úlcera péptica, cáncer gástrico). La falla de ascenso gástrico previo (necrosis del injerto o fuga no resuelta) y viabilidad dudosa del estómago (estenosis por cáusticos, compromiso de la vascularidad gástrica durante cirugía previa).

Independientemente de la técnica que se utilice, se han descrito múltiples complicaciones tempranas, durante el primer mes postquirúrgico; tardías después del primer mes y antes del año postquirúrgico y las complicaciones a largo plazo, después de un año (McLarty et al., 1997).

Las complicaciones tempranas son: fístula (secundaria a fuga de la anastomosis), estenosis de la anastomosis, neumotórax, neumonía, pleuritis, reflujo gastroesofágico y sepsis. (Chávez-Aguilar et al., 2015) Los factores que influyen en la incidencia de fístula o estenosis incluyen deficiencias en la vascularidad de la anastomosis, debilidad de las capas del esófago y friabilidad del tejido (Jiang et al., 2021).

1.1 Resultados en Cirugía.

Los resultados funcionales a largo plazo en estos pacientes pueden ser poco favorables ya que desarrollan estenosis de anastomosis cervical de 4-46% (Gust et al., 2018) (Chirica et al., 2010; Harlak et al., 2013; Saldaña-Cortés et al., 2009), reflujo 11%, redundancia 5% y metaplasia. (Eskander et al., 2019). Estas complicaciones a largo plazo se suman al deterioro en la calidad de vida de los pacientes, síntomas de reflujo (60%), saciedad temprana (50%) y disfagia persistente (25%) son resultados que reportan en las series de sustitución esofágica (Zargar et al., 1991).

1.2 Sustitución esofágica por diferentes causas

Son muy particulares las indicaciones para llevar a cabo esta cirugía en el contexto de la población adulta, a pesar de esto, la estenosis postquirúrgica como complicación se presenta independientemente de la patología de base. (anexo1).

La estenosis compleja secundaria a ingesta de cáusticos constituye una de las principales indicaciones para esofagectomía con reconstrucción, su frecuencia varía dependiendo la severidad de la quemadura.(Harlak et al., 2013; Hirano et al., 2022; Hoffman et al., 2020) La segunda en frecuencia es la estenosis péptica que se produce como consecuencia del reflujo gastroesofágico

descontrolado, generando inflamación crónica y por consecuencia formación de tejido fibroso.(Desai et al., 2020; Wang et al., 2009)

Por último, la acalasia se caracteriza por la disfunción del plexo mientérico que ocasiona una alteración en la relajación del esfínter esofágico inferior y pérdida de la peristalsis del esófago, por lo tanto, se presenta un estado de inflamación crónico secundario a la estasis del alimento en el esófago. (Asti et al., 2017; Mayberry, 2001) En el 5% de los pacientes, la enfermedad progresa a un trastorno llamado, acalasia terminal, presentando dilatación progresiva y pérdida de la función. En estos pacientes está indicada la esofagectomía con sustitución esofágica con la finalidad de restaurar el tracto digestivo, disminuir el riesgo de broncoaspiración y cáncer. (Aiolfi et al., 2018)

1.3. Estenosis postquirúrgica

Es una de las principales complicaciones tempranas con mayor importancia en pacientes con cirugía de sustitución esofágica debido a su alta frecuencia de presentación 4-46% (Chirica et al., 2010; Gust et al., 2018; Jiang et al., 2021; Saldaña-Cortés et al., 2009) aunado a los efectos negativos en la calidad de vida del paciente (Coevoet et al., 2019). En una cohorte de 233 pacientes reportaron que la formación de estenosis de anastomosis se desarrolló en una media de 60 días y en el primer año 61(94%) de los pacientes (Chirica et al., 2010).

Aunque la etiología de esta entidad es multifactorial, no se han establecido por completo todos los factores a considerar. En un análisis multivariado se correlacionó la fuga anastomótica grado II y III (ameritó tratamiento quirúrgico) con estenosis (OR 12.0) $p < 0.001$. (Jiang et al., 2021). Con respecto a la técnica quirúrgica se han estudiado el tipo de anastomosis manual o mecánica como factor de riesgo de estenosis sin embargo los resultados son controversiales, en un ensayo clínico aleatorizado se comparó la frecuencia de estenosis de anastomosis esofagogástrica en dos grupos, uno manual y mecánica en el seguimiento a 12 meses no se identificó diferencia estadísticamente significativa p (17/82 vs. 7/81; $p=0.045$). (Saluja et al., 2012). El sexo es otro factor que ha sido estudiado y los resultados han sido inconsistentes, en un metaanálisis de Teimourian y cols. No encontraron asociación entre el sexo y el desarrollo de estenosis de la anastomosis (OR, 0.96; 95% CI, 0.66–1.40; $p = 0.82$). (Teimourian et al., 2020). Otro factor importante consiste en una mala irrigación en el injerto (colon o estómago), por lo que existen técnicas en las que se realiza una anastomosis microvascular. En un estudio retrospectivo reportaron una mayor frecuencia de fuga y estenosis,

($p=0.05$ y $p=0.001$) en pacientes sin anastomosis microvascular venosas comparados con pacientes con anastomosis microvascular (Fujioka et al., 2017).

La estenosis es causada por una inflamación crónica secundaria a esofagitis, que produce daño en las capas histológicas, principalmente en la submucosa, caracterizándose por la proliferación celular, depósitos de colágena y fibroblastos. (Zhao et al., 2015). Gran variedad de moléculas está relacionada con los mecanismos de fibrosis, incluyendo el factor de crecimiento transformante beta TGF- β y colágenas las cuales están alteradas en el proceso de cicatrización del esófago, los mecanismos reguladores de estas moléculas no se han dilucidado en su totalidad. (Hirano et al., 2022)

1.4 Fisiopatología de la inflamación y reparación

1.4.1 Inflamación

Aunque la fisiopatología de los trastornos del esófago en las que se indica la cirugía de sustitución es completamente distinta, la mayoría de las etiologías condicionan alteraciones en la respuesta inflamatoria y por consecuencia en la fase de reparación en los tejidos.

La inflamación es una respuesta protectora del organismo que se compone de células inflamatorias, componentes de la inmunidad innata, linfocitos citolíticos, células dendríticas, células epiteliales y proteínas del sistema de complemento. La reacción inflamatoria típica se desarrolla a través de una serie de pasos secuenciales: 1) El agente responsable es reconocido por células y moléculas del anfitrión; 2) reclutamiento de leucocitos y proteínas plasmáticas, pasando de la circulación al lugar en el que se encuentra el agente causal (o agresor); 3) activación de leucocitos y proteínas para destruir y eliminar la sustancia lesiva; 4) la reacción es controlada y concluida; 5) reparación de daño. (Hoffman et al., 2020; Kochhar et al., 2017).

La inflamación aguda se desarrolla en minutos y horas, se caracteriza por el exudado de fluidos y proteínas plasmáticas (edema) y la migración de leucocitos y neutrófilos. Cuando la inflamación aguda consigue el objetivo de eliminar a los agentes agresores, la reacción remite. Sin embargo, si la respuesta no erradica el estímulo, la reacción puede evolucionar pasando a una fase prolongada

designada como inflamación crónica (Wynn & Vannella, 2016). Este tipo de inflamación es una respuesta de duración prolongada (semanas o meses), de tal manera que la lesión de tejidos y los intentos de reparación coexisten con combinaciones variables. Se caracteriza por; la infiltración de células mononucleares, como macrófagos, linfocitos y células plasmáticas, la destrucción de tejidos y la reposición de tejido conjuntivo dañado, mediante angiogenia y fibrosis. (Okata et al., 2012) .

1.4.2. Reparación de Tejidos

Consiste en el restablecimiento de la arquitectura y la función tisulares tras una lesión. Se produce a través de dos tipos de reacciones: la regeneración por proliferación de células residuales no lesionadas y la maduración de células madre adultas (o tisulares) y el depósito de tejido conectivo para formar una cicatriz que se forma por aposición de tejido conjuntivo (fibroso). El término fibrosis se emplea habitualmente para describir el depósito extenso de colágena que se registra en el órgano, como consecuencia de la inflamación crónica (Vinay Kumar, Abul K. Abbas & and Jon C. Aste, 2015) .

La reparación en el tejido esofágico presenta la misma secuencia fisiopatológica mencionada previamente, el proceso de reparación inicia tres semanas después de la cirugía, por consiguiente, a partir de este momento, aparecen alteraciones en la cicatrización que pueden progresar meses después hacia la formación de estenosis. Este periodo de reparación es crítico y por ende se vuelve relevante el estudio de estos mecanismos fisiopatológicos (inflamación y reparación) involucrados en la evolución favorable o desfavorable de los pacientes operados de sustitución esofágica (Okata et al., 2012; Vinay Kumar, Abul K. Abbas & and Jon C. Aste, 2015) .

1.5 Cambios histopatológicos

Como parte del protocolo quirúrgico de pacientes con sustitución esofágica, se realiza la esofagectomía con el estudio histopatológico del esófago nativo. Sin embargo, no cuenta con un análisis estandarizado, es decir, únicamente se reportan de manera general los cambios más relevantes (esofagitis, displasia o cáncer) (Eskander et al., 2019; Kawamura et al., 2021) a juicio del especialista en anatomía patológica. Considerando que estos cambios histopatológicos involucran alteraciones microscópicas en la composición del tejido, la estandarización o clasificación de estos cambios nos ayudaría a estudiar asociaciones como en otras patologías del tracto digestivo (gastritis

crónica, enfermedad intestinal inflamatoria crónica, cáncer) que integran la toma de biopsia como parte del abordaje diagnóstico, terapéutico y pronóstico del paciente (Fang et al., 2007; Lichtenstein et al., 2018).

En un estudio multicéntrico de gastritis crónica utilizaron una escala visual análoga histopatológica propuesta por Sidney en 1996 en el consenso chino de gastritis crónica, en la cual, describen los cambios inflamatorios de la mucosa, reparación parcial o completa. Estos cambios los clasificaron en leve, moderado y severo de acuerdo con el infiltrado celular: 1) normal: menos de 5 células mononucleares por campo; 2) leve, algunas células inflamatorias crónicas se localizan en la capa superficial de la mucosa; 3) moderado, una acumulación más densa de células inflamatorias crónicas pero que no excede los dos tercios de la profundidad de la mucosa; 4) grave, acumulación densa de células inflamatorias crónicas que ocupan la profundidad de la mucosa (Anexo 2)(Du et al., 2014).

Por otra parte, algunos autores han utilizado clasificaciones con la finalidad de caracterizar y diferenciar los cambios histopatológicos del esófago en condiciones de lesión aguda o crónica. Cevik y cols., así como Alper y cols., compararon las diferencias en las biopsias de esófago entre distintos grupos de ratas para evaluar la eficacia de algunos fármacos preventivos de estenosis utilizando una clasificación histopatológica (similar a la clasificación Sidney para gastritis crónica) en la que incluyen las variables: inflamación descrita como leve, moderada y severa; granulación, de leve a severa; depósitos de colágena, si se encontraron presentes y descritos de acuerdo a la capa en la que se encontraron (submucosa, muscular y túnica muscularis (Anexo 2)(Akay et al., 2019; Cevik et al., 2013).

Varios estudios del tracto gastrointestinal humano se han enfocado en el estudio histopatológico de la formación de estenosis, en la enfermedad de Crohn se observó acumulación de tejido fibroso en la capa submucosa en todas las lesiones estenóticas, llegando a la conclusión de que la proliferación y migración de células de músculo liso moderadamente diferenciado de las capas musculares son la base de mecanismos patológicos en la formación de estenosis (Suekane et al., 2010).

Profundizar en los cambios histopatológicos del tejido esofágico de los pacientes sometidos a cirugía de sustitución esofágica nos permitirá conocer con detalle la anatomía microscópica que se presenta

en este grupo de pacientes con el objetivo de poder estandarizar una herramienta para futuras asociaciones pronósticas como se realiza en otras patologías.

2. Planteamiento del problema y justificación

La cirugía de sustitución esofágica es un procedimiento quirúrgico complejo que tiene una frecuencia alta de estenosis de la anastomosis, reportada hasta del 46% en algunos centros hospitalarios especializados. Representa una complicación con repercusión desfavorable en la calidad de vida de los pacientes, con implicaciones degenerativas y económicas. (Coevoet et al., 2019; Fujioka et al., 2017; Kurahashi et al., 2021; Yamasaki et al., 2015).

Son múltiples los factores que se involucran en el desarrollo de alteraciones en la reparación de los tejidos que conllevan a estenosis de la anastomosis esofágica, sin embargo, poco se ha indagado en el análisis histopatológico del esófago nativo del paciente.

No existen estudios publicados en humanos que clasifiquen, de forma descriptiva y sistemática, los cambios histopatológicos que caracterizan el proceso inflamatorio y de reparación tisular esofágico en el protocolo de los pacientes sometidos a esofagectomía con sustitución esofágica, y, por lo tanto, consideramos que existe una oportunidad de ampliar este conocimiento.

Con el presente estudio, se desea caracterizar de manera sistemática los distintos patrones de inflamación y reparación esofágica.

Esta caracterización de los cambios histopatológicos supondría una herramienta nueva para poder determinar el desenlace postquirúrgico a largo plazo insatisfactorio de los pacientes (estenosis postquirúrgica) y por lo tanto un posible factor pronóstico.

3. Hipótesis

Si el infiltrado inflamatorio y tejido de reparación se asocian con la estenosis de anastomosis entonces:

las biopsias de esófago obtenidas por esofagectomía, durante la sustitución esofágica, en pacientes que desarrollaron estenosis postoperatoria tendrán mayor infiltrado celular linfocitario y neutrofílico, además de depósitos de colágena y tejido de granulación en más de una capa histológica, que las biopsias de esófago de pacientes que no desarrollaron estenosis postquirúrgica.

4. Objetivos

4.1 Objetivo General

Comparar los patrones histopatológicos **de inflamación y reparación** tisular de las piezas quirúrgicas obtenidas por esofagectomía y determinar su asociación con el **desarrollo de estenosis de anastomosis** de pacientes con sustitución esofágica.

4.2 Objetivos Específicos

- Determinar el tipo de infiltrado inflamatorio (neutrófilico y linfocitario) por histopatología de la pieza quirúrgica obtenida por esofagectomía durante la sustitución esofágica.
- Determinar la presencia de depósitos de colágena y granulación por histopatología de la pieza quirúrgica obtenida por esofagectomía durante la sustitución esofágica.
- Correlacionar cada ítem de los hallazgos histopatológicos (inflamación y reparación) con el desarrollo de estenosis la anastomosis cervical.
- Correlacionar los patrones histopatológicos de inflamación y reparación con el desarrollo de estenosis de anastomosis cervical.

4.3 Secundarios

- Correlacionar los hallazgos histopatológicos (inflamación y reparación) con la fisiopatología prequirúrgica que condicionó la necesidad de cirugía.

5. Material y métodos

Diseño del estudio: Observacional, retrospectivo, comparativo y transversal.

5.1 Población

Casos de pacientes operados de sustitución esofágica en la Clínica de Tracto Digestivo Superior en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga en el período de enero del 2012 a enero 2022.

5.2 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

5.2.1 Criterios de inclusión:

- Casos de pacientes mayores de 18 años operados de sustitución esofágica.
- Casos de pacientes que cuenten con historia clínica completa.
- Casos de pacientes con estudio histopatológico de la pieza quirúrgica que cuenten con el material completo en el archivo del Servicio de Anatomía patológica.

5.2.2 Criterios de exclusión:

- Casos de pacientes con sustitución esofágica secundaria a cáncer.

5.2.3 Criterios de eliminación

- Laminillas que no se encuentren disponibles en el archivo de patología del hospital.

5.3 Tamaño de la muestra

Se utilizó la fórmula para cálculo de tamaño de muestra de una proporción con base en la prevalencia de estenosis de 46% de acuerdo con el metaanálisis de Gust y cols. Se obtuvo un cálculo de tamaño de muestra de 36 con un tamaño del efecto de 0.26 un error alfa de 0.05 y un poder estadístico de 0.91.

5.4 Procedimiento

Se realizó una revisión bibliográfica exhaustiva de la literatura en PubMed, Clinical Key y Cochrane, se buscaron los estudios más recientes que describan los cambios histopatológicos en el tejido esofágico de los pacientes operados de esofagectomía con sustitución esofágica y si existía algún estudio que asocie el análisis del tejido esofágico y su relación como factor de riesgo para el desarrollo de estenosis de anastomosis de estos pacientes.

Se encontró un estudio de los cambios de tejido en estenosis esofágica donde se describen los cambios de reparación en el tejido según la capa histológica descritos por Cevik y cols., por lo que se integró parte de la evaluación propuesta por ellos y se modificó la escala de gastritis crónica de Du y cols., para los cambios de inflamación en tejido esofágico en nuestros pacientes. En conjunto

se integraron los ítems y se asignó un valor a cada ítem para la evaluación histopatológica de los patrones histopatológicos.

Se identificaron a los casos de pacientes mayores de 18 años que fueron operados de sustitución esofágica en la Clínica de Tracto Digestivo Superior del Hospital General de México Dr. "Eduardo Liceaga", en el periodo enero 2012 hasta enero del 2022. Posteriormente, se realizó un registro de los datos demográficos, perioperatorios y postoperatorios obtenidos de los expedientes clínicos del paciente.

Se realizó una búsqueda de los reportes de patología, de las piezas producto de esofagectomía, obtenidas durante la cirugía de sustitución esofágica. Se recuperó el material del archivo de laminillas para ser reevaluados utilizando la hoja de recolección de datos y registrando la evaluación histopatológica de los cambios de inflamación y reparación. Se eligieron las laminillas de los cortes histológicos correspondientes al borde quirúrgico proximal del esófago nativo del paciente.

Se analizaron las laminillas con tinción de hematoxilina y eosina para evaluar la inflamación y tejido de granulación y con tinción de Masson para evaluar las variables de reparación. Se utilizó un microscopio Zeis Axio Lab A.1 con cámara digital acoplada al equipo para la evaluación de la microscopía de luz, con base en la herramienta de evaluación propuesta por este estudio. (Anexo 5)

Se realizó una revisión simultánea al microscopio por la investigadora y la tutora principal, primeramente, se seleccionaron las laminillas con la calidad necesaria para la evaluación, que incluyera todas las capas histológicas del esófago y que correspondieran al borde proximal del esófago. Se registraron los datos histopatológicos correspondientes a los ítems de inflamación con la tinción de hematoxilina y eosina, posteriormente, se seleccionaron las laminillas correspondientes para solicitar la Tinción de tricrómico de Masson, con la finalidad de evaluar los cambios de reparación de las mismas laminillas y se registraron en la hoja de recolección de datos de que incluye la evaluación histopatológica realizada en este estudio. Se registro el puntaje total de cada caso y se registró en la misma hoja de datos.

Posteriormente, se registró la información en una base de datos en Excel y SPSS versión 29. Durante la revisión se identificó que los casos con un puntaje mayor a 16 en la evaluación total, fueron los casos que desarrollaron estenosis, por lo que se describieron dos distintos patrones

histológicos: Bajo riesgo, aquellos con puntaje total menor a 15 puntos y alto riesgo, aquellos con puntaje mayor a 16. Se realizó un análisis bivariado de los ítems de la evaluación, de manera independiente, así como de los patrones histopatológicos de inflamación y reparación con pruebas estadísticas y su asociación con el desenlace de estenosis de anastomosis.

Se recopiló el expediente clínico y evolución de los pacientes, quienes recibieron un seguimiento clínico protocolario de 1 mes después de la cirugía, posteriormente cada 6 meses, hasta cumplir un año, registrando las complicaciones.

5.5 Análisis Estadístico

Los datos obtenidos se analizaron con el programa SPSS versión 29.

Las variables cuantitativas con distribución normal se analizaron y reportaron con estadística descriptiva mediante el empleo de la media y desviación estándar; las variables sin distribución normal se reportaron en medianas y rangos intercuartílicos. Las variables cualitativas de las características demográficas se reportarán en frecuencias absolutas y relativas. Para el análisis bivariado se utilizó χ^2 para variables cualitativas y T de Student para las variables cuantitativas de distribución normal y U de Mann Whitney para variables cuantitativas con distribución anormal.

Se consideró el valor de significancia estadística $p \leq 0.05$.

5.6 Aspectos Éticos y de bioseguridad

Todos los procedimientos estuvieron de acuerdo con lo estipulado en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud Título segundo, Capítulo I, Artículo 17 Sección I; la investigación sin riesgo no requiere consentimiento informado. Los datos obtenidos se utilizaron únicamente con fines de investigación y se guardó la confidencialidad de datos.

En relación a la suspensión del requisito de consentimiento informado, de acuerdo a lo que se señala en las pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), en colaboración

con la Organización Mundial de la Salud, en la pauta 4 en referencia al consentimiento informado individual subdivisión uso de especímenes biológicos archivado, se señala que los registros médicos y las muestras biológicas tomadas en el curso de la atención clínica pueden utilizarse para la investigación sin el consentimiento de los pacientes/sujetos, si un comité de evaluación ética ha determinado que la investigación tiene un riesgo mínimo o no tiene riesgo, y que no se violarán los derechos o intereses de los paciente.

6. Resultados

6.1 Características demográficas y clínicas

Se identificaron 21 casos de pacientes con sustitución esofágica, cinco no cumplieron criterios de inclusión. Se analizaron 16 casos en total, de los cuales la principal etiología como indicación quirúrgica fue la ingesta de cáusticos 8 casos (50%), seguida por estenosis péptica 4 casos (25%). En cuanto a los datos demográficos, hubo un predominio en hombres 11 (68.8%) y 5 mujeres (31.3%). La media en la edad de los pacientes fue de 44.6 (± 16.4 DE). y en cuanto al IMC, fue de 21.7(± 2.18 DE;). Tabla 1.

En cuanto a los datos perioperatorios, el tipo de sustituto esofágico más utilizado fue el estómago 9 (56.3%) y en segundo lugar el colon 7 (43.8%). El tipo de cirugía más frecuente fue la esofagectomía por mínima invasión con ascenso gástrico (E+AG) 9 (60%). La distribución en el tipo de anastomosis cervical fue igual 8(50%) manual y mecánica. (Tabla 1.)

Tabla1. Características demográficas y clínicas: N (%)				
Variable	SEA N=13(81.2%)	CEAN=3(18.8%)	TOTAL (N=16)	P*
Sexo				0.931
Mujer	4 (30.8%)	1 (33.3%)	5 (31%)	
Hombre	9 (69.2%)	2 (66.7%)	11 (69%)	
Edad-\bar{X}	47 (± 16.7)	34.6 (± 13.2)	44.6 (± 16.4)	0.226
IMC-\bar{X}	21.7 (± 2.3)	21.4 (± 0.89)	21.7 (± 2.18)	0.981
Etiología				0.297
Cáusticos	5 (38.5%)	3 (100%)	8 (50%)	
E. péptica	4 (30.8%)	0	4 (25%)	
Acalasia	2 (15.4%)	0	2 (12.5%)	

Perforación	2 (14.4%)	0	2 (12.5%)	
Perioperatorias				
Albumina ♦	3.7 (±0.6)	4.0 (±0.5)	3.8 (±0.6)	0.505
Sustituto				0.375
Colon	5 (38.5%)	2 (66.7%)	7 (43.8%)	
Estómago	8 (61.5%)	1 (33.3%)	9 (56.3%)	
Tipo de anastomosis				0.522
Manual	6 (42.2%)	2 (66.7%)	8 (50%)	
Mecánica	7 (53.8%)	1 (33.3%)	8 (50%)	

*Chi cuadrada de Pearson

▪ Media y Desviación Estándar (años, edad, albumina)

♦T de Student

CEA: Con estenosis de anastomosis

SEA: Sin estenosis de anastomosis

6.2 Evaluación histopatológica

En la evaluación histopatológica de los casos se encontró que la mediana del puntaje de inflamación en el total de la muestra fue de 4.5(2.5-6). Al analizar por grupos en el de estenosis de anastomosis (CEA) la mediana de inflamación fue de 6 puntos (6-6) y en de los pacientes sin estenosis de anastomosis (SEA) fue de 3 (2-6), en el puntaje de reparación tisular fue de 9 (7.5-12) El análisis de los casos de pacientes que desarrollaron CEA la mediana en el puntaje de reparación fue de 12 (11-12) y en los casos SEA fue de 9 (7-10). En cuanto al puntaje total de la evaluación histopatológica, la mediana de nuestra población de estudio fue 13.6(9.5-16). No obstante, en el análisis de los casos CEA la media fue de 18 (17-18) puntos y en el grupo SEA 12 (9-15) puntos (Tabla 2). Se identificaron dos tipos de patrón histopatológico de inflamación y reparación esofágica, el patrón de bajo riesgo (menor a 16 puntos) se presentó en 12 (75%) de los casos y el patrón de alto riesgo se identificó en 4 (25%) de los casos prueba Chi cuadrada de Pearson χ^2 (1)11.07, $p=0.001$.

Tabla 2. Patrones Histopatológicos: N (%)				
Variable	FRECUENCIAS N (%)			P*
	SEA 13(81.2%)	CEA N=3(18.8%)	TOTAL (N=16)	
INFILTRADO NEUTROFÍLICO				0.158*
Normal	7 (53.8%)	0	7 (43.8%)	
Leve	1 (7.7%)	0	1 (6.3%)	
Severo	5 (38.5%)	3 (100%)	8 (50.7%)	
INFILTRADO LINFOCITARIO				0.432*
Normal	3 (23.1%)	0	3 (18.8%)	
Leve	2 (15.4%)	0	2 (12.5%)	
Severo	8 (61.5%)	3 (100%)	11 (68.8%)	
DEPÓSITOS DE COLÁGENA				0.620*
Ausente	1 (7.7%)	0	1 (6.3%)	
Presente	12 (92.3%)	3 (100%)	15 (93.8%)	
TEJIDO DE GRANULACIÓN				0.573*
Ausente	4 (30.8%)	0	4 (25%)	
Leve	1 (7.7%)	0	1 (6.3%)	
Moderado	4 (30.8%)	1 (33.3%)	5 (31.3%)	
Severo	4 (30.8%)	2 (66.7%)	6 (37.5%)	
INFLAMACIÓN$\bar{x}$$\bar{Q}$	3 (2-6)	6 (6-6)	4.5 (2.5-6)	0.082
REPARACIÓN$\bar{x}$$\bar{Q}$	9 (7-10)	12 (11-12)	9 (7.5-12)	0.082
TOTAL$\bar{x}$$\bar{Q}$	12 (9-15)	18 (17-18)	13.6 (9.5-16)	0.014*
PATRON HISTOPATOLÓGICO				0.001*
Bajo Riesgo	12 (92.3%)	0	12 (75%)	Fisher
Alto Riesgo	1 (7.7%)	3 (100%)	4 (25%)	(0.007)

*Chi cuadrada de Pearson
Mediana (Rango intercuartílico)
 \bar{Q} U de Mann Whitney

Grafica 1. Evaluación de Inflamación y Reparación.

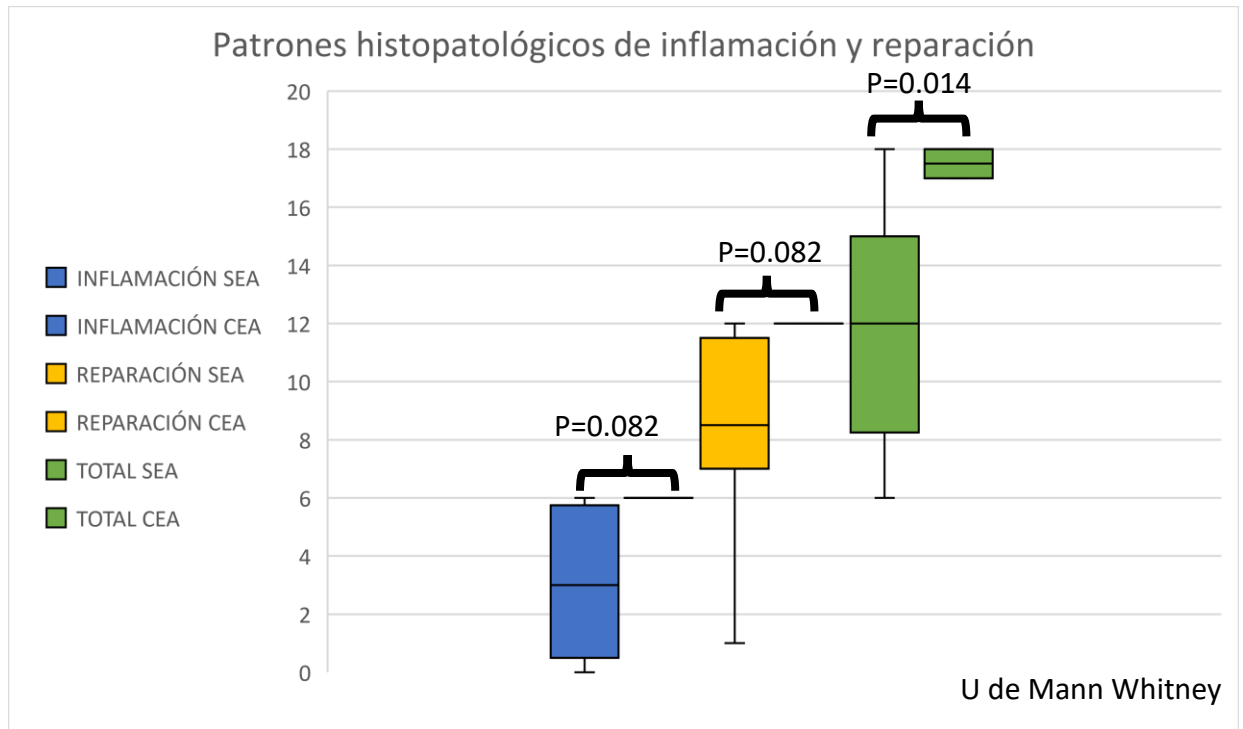


Figura 1. Grafica de la evaluación histopatológica propuesta por el estudio y las diferencias entre los grupos sin estenosis de anastomosis (SEA) y con estenosis de anastomosis (CEA).

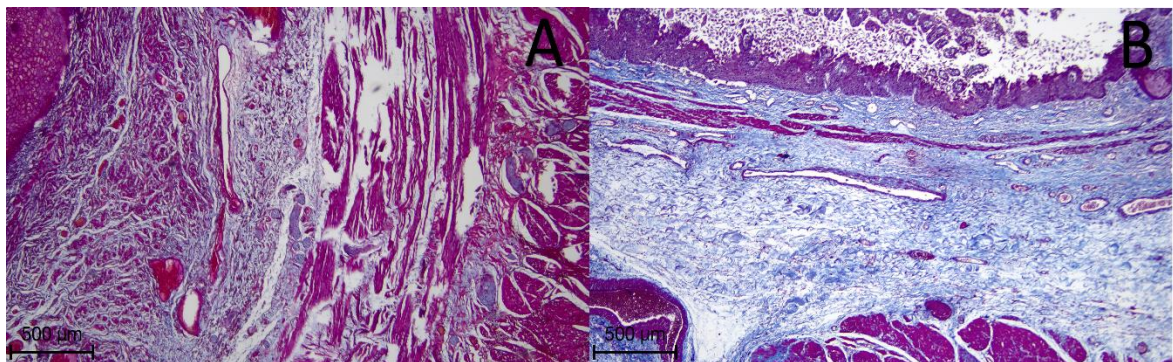


Figura 2: Patrones Histopatológicos de Inflamación y Reparación. A: Patrón histopatológico de bajo riesgo (menor a 16 puntos). El caso tuvo una evaluación de 0 puntos de infiltrado neutrofílico y linfocitario y 6 puntos de reparación total 6 puntos. **Imagen B:** Patrón histopatológico de alto riesgo (mayor a 16 puntos) el caso tuvo una evaluación de 3 puntos de infiltrado neutrofílico y 3 puntos de infiltrado linfocitario y en cuanto a reparación 9 puntos de depósitos de colágena y 3 puntos de tejido de granulación con un total de 18 puntos de acuerdo con nuestra herramienta de evaluación. Fotomicrografía teñida con tricrómico de Masson, objetivo 5x.

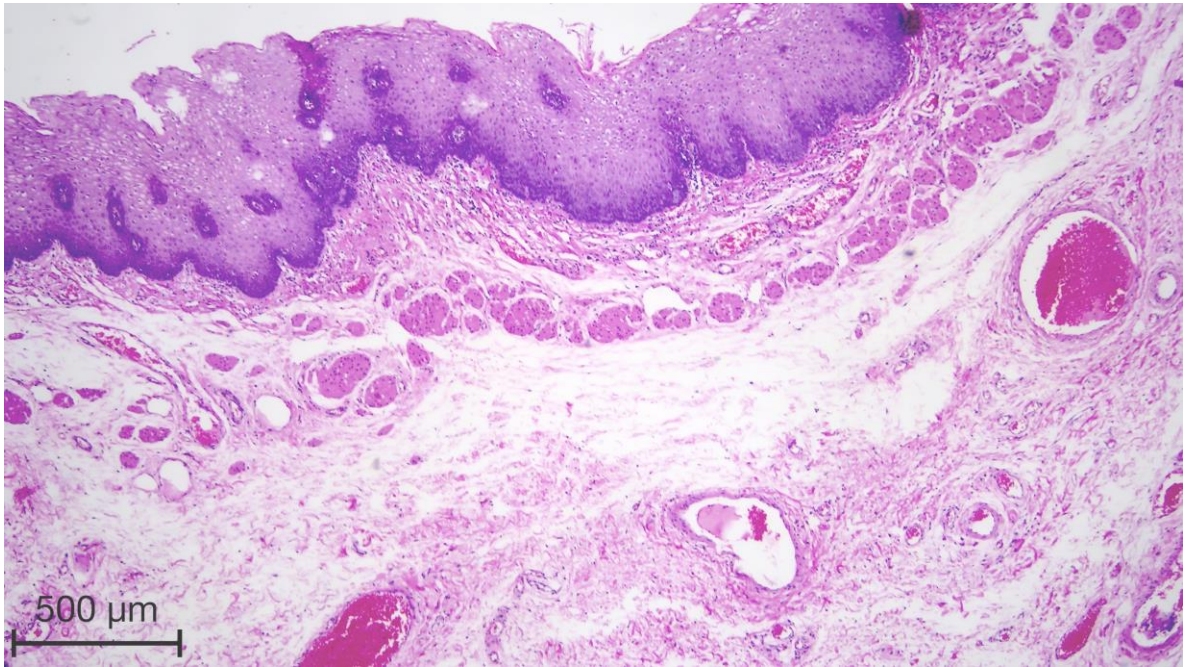


Figura 3. Caso de estenosis péptica, en la evaluación histopatológica la inflamación se asignó, 0 puntos de infiltrado neutrofílico, 3 puntos de infiltrado linfocitario. Fotomicrografía teñida con hematoxilina y eosina, objetivo 5x.

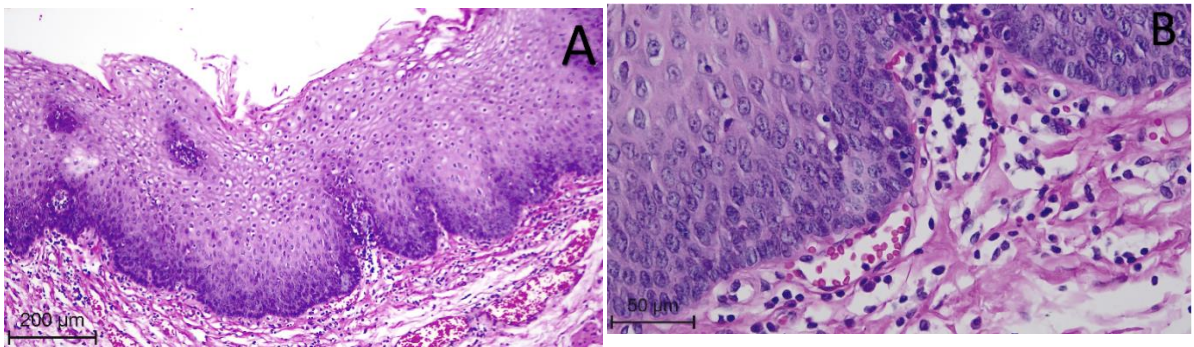


Figura 4. Caso de estenosis esofágica. A: Cambios por inflamación de la mucosa de tejido esofágico, se observa infiltrado celular, fotomicrografía teñida con hematoxilina y eosina, objetivo 5x. B: acercamiento de la capa mucosa con infiltrado celular linfocitario evaluado según nuestro estudio con 3 puntos, fotomicrografía teñida con hematoxilina y eosina, objetivo 40x.

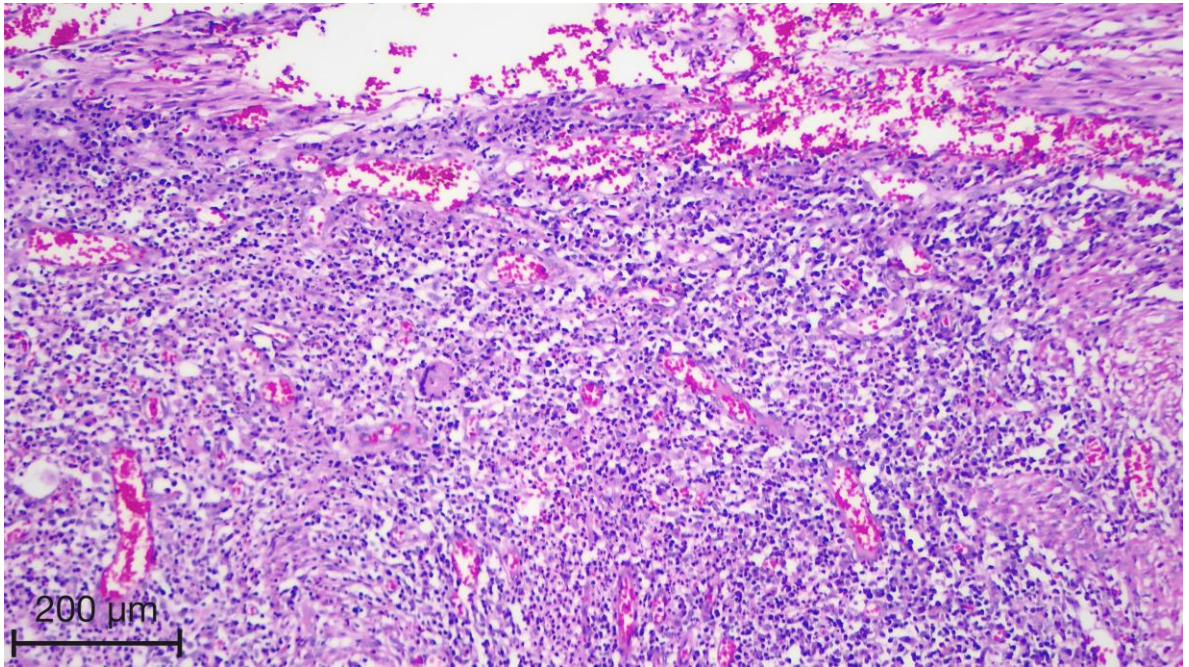


Figura 5. Caso de lesión por ingesta de cáusticos, se observa mala definición de las capas histológicas, resaltan los cambios histopatológicos de inflamación con infiltrado celular neutrofilico 3 puntos y linfocitario 3 puntos. Fotomicrografía teñida con hematoxilina y eosina, objetivo 10x.

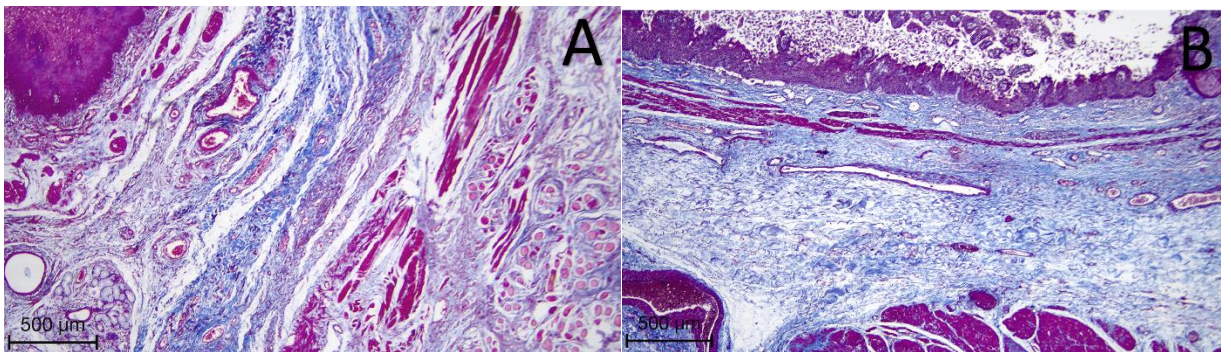


Figura 6. A: Caso de estenosis péptica, cambios histopatológicos de reparación de acuerdo con la evaluación de este estudio, se asignó 9 puntos al ítem depósitos de colágena y 0 puntos al tejido de granulación. B: caso de acalasia, los cambios correspondientes a reparación se asignaron con 9 puntos a depósitos de colágena y 3 puntos a tejido de granulación. Fotomicrografías teñidas con tricrómico de Masson, objetivo 5x.

6.3 Desenlace postquirúrgico.

Respecto a las variables postquirúrgicas, la frecuencia en el desarrollo de estenosis de anastomosis en nuestro estudio fue de tres casos 18.8%, mientras que 13 (81.2%) no desarrollaron estenosis después de la cirugía. La mediana del tiempo en que se presentó esta complicación fue de 3 semanas.

El 43.7% (9casos) de los pacientes no presentaron complicaciones en menos de treinta días. La complicación más frecuente fue la fuga de anastomosis 5 (50%) casos y el tiempo en el que se presento fue de 8.8(\pm 2.9DE) días. La segunda complicación inmediata fue neumotórax 2(20%) y uno presentó tromboembolia pulmonar. La media de estancia hospitalaria en los pacientes fue de 19.5(\pm 10.6DE). El seguimiento de los pacientes fue de 11.4(\pm 8DE) días. Como desenlace se reportaron 5 (31.3%) defunciones.

Tabla 3. Características Postquirúrgicas				
Variable	SEA N=13	CEA N=3	TOTAL, N=16	P
Complicación inmediata \leq30d	6 (46.2%)	3 (100%)	9 (56.3%)	0.090*
Tiempo de estenosis\times		3 (3-4)		
Fuga de anastomosis				0.247*
No	9 (69.2%)	1 (33.3)	10 (62.5%)	OR 4.5(IC.31-65.2)
Sí	4 (30.8%)	2 (66.7%)	6 (37.5%)	
Tiempo de fuga\diamond	6 (\pm 3.6DE)	16 (\pm 8.48)	8.8 (\pm 2.9DE)	0.063
Tiempo de seguimiento\diamond	10 (\pm 8.3DE)	17.3 (\pm 2.0DE)	11.43 (\pm 8DE)	0.850
Defunción				0.142*
Vivo	10 (76.9%)	1 (33.3%)	11 (68.8%)	
Muerto	3 (23.1%)	2 (66.7%)	5 (31.3%)	

*Chi cuadrada de Pearson

\times Mediana y rango intercuartílico

\blacksquare Media y desviación estándar

\diamond T de Student.

7. Discusión

La estenosis de anastomosis cervical en pacientes con sustitución esofágica es una de las principales complicaciones que repercuten en la calidad de vida a corto y largo plazo del paciente. Poco se ha indagado en el estudio histopatológico del tejido esofágico del paciente, como un factor de riesgo para el desarrollo de esta. El principal objetivo de este estudio fue correlacionar los cambios de inflamación y reparación que se presentan en el tejido utilizado para la anastomosis y su asociación con el desarrollo de estenosis.

En este estudio la frecuencia de estenosis de anastomosis fue de 18.8%, similar a la reportada por algunos autores (Na et al., 2023) y menor a la de otros estudios (Koshy et al., 2022)(Harlak et al., 2013). Considerando que se trata de una patología y procedimiento quirúrgico poco frecuente, nuestros resultados son comparables a los reportados en la literatura.

En este estudio el tipo de sustitución esofágica más utilizado fue la cirugía de esofagectomía por mínima invasión con ascenso gástrico (56.3%) No hubo diferencia en cuanto al desarrollo de estenosis al comparar ambos grupos ($p=0.375$), similar al estudio univariado de Tanaka y cols., ($p=0.0328$). Aunque se ha comparado si existe diferencia en la frecuencia de estenosis de anastomosis, según el órgano injerto, pocos estudios han identificado asociación del tipo de injerto con el desarrollo de estenosis, reportándose en mayor frecuencia cuando se utiliza el colon como injerto ($p=0.014$). (Bradshaw et al., 2018). Sin embargo, este estudio describe población pediátrica. Actualmente, en la población adulta, únicamente se indica realizar una interposición colónica cuando no se cuenta con viabilidad del estómago. (Coevoet et al., 2019).

En cuanto a las variables perioperatorias, se han estudiado múltiples factores de riesgo para desarrollo de estenosis de anastomosis. Dentro de los principales y que también se consideró en este estudio, fue el comparar si el tipo de anastomosis ya sea mecánica o manual se correlaciona con el desarrollo de estenosis. En un análisis multivariado encontraron diferencias con mayor riesgo de fuga y estenosis de anastomosis en sujetos con anastomosis manual ($p=0.003$) (Jiang et al., 2021). Un estudio retrospectivo de 905 pacientes reportó dos técnicas, una manual y la otra mecánica, identificaron menor frecuencia de estenosis postquirúrgica en pacientes con anastomosis con técnica Collard modificada ($p=.004$) (Li et al., 2020). En este estudio no

identificamos diferencias en cuanto a la prevalencia de estenosis relacionada con el tipo de anastomosis manual versus mecánica ($p=0.522$).

La mayoría de los estudios se enfocan en identificar factores relacionados con la técnica quirúrgica. En cuanto al paciente se refiere, únicamente se han descrito las comorbilidades sin resultados concluyentes que puedan identificarse como factores de riesgo.

De forma rutinaria, los cirujanos seleccionan el borde del tejido de anastomosis, según las características macroscópicas del tejido, coloración y disponibilidad de la longitud del injerto o del esófago remanente. Por lo tanto, realizar una evaluación histopatológica de los patrones de inflamación y reparación dirigida al borde proximal esofágico del esófago nativo del paciente podría ser una herramienta adicional para seleccionar con mayor precisión la calidad de tejido a anastomosar.

Son pocos los estudios que han reportado los cambios de inflamación en el tejido esofágico relacionados con estenosis esofágica. En un estudio experimental en ratones utilizaron una herramienta de evaluación histopatológica que describe los cambios de reparación en el tejido esofágico según las capas histológicas, para comparar el desarrollo de estenosis en tres grupos diferentes histopatológicamente. (Cevik et al., 2013).

El análisis histopatológico del tejido del esófago nativo del paciente no ha sido estudiado como un factor de riesgo para el desarrollo de estenosis postquirúrgica; consideramos, que no se le ha dado la misma importancia que en otros escenarios clínicos (como enfermedad de Crohn, Gastritis crónica) en donde los cambios inflamatorios del tejido toman un papel muy importante en el pronóstico del paciente. Existe una amplia heterogeneidad respecto a la descripción de los cambios histopatológicos en el estudio de la inflamación en esófago y son pocos los estudios que se enfocan en la descripción de estos en el contexto del paciente operado de esofagectomía, por ende, evidente la necesidad de mejorar la evaluación histopatológica en estos pacientes.

Eskander y cols., reportaron los cambios histopatológicos de las biopsias endoscópicas del tejido esofágico de pacientes pediátricos con estenosis por cáusticos, identificando esofagitis crónica en el 85% en forma de hiperplasia celular basal, hiperqueratosis y fibrosis, 13% atipia celular en forma de infiltración neutrofílica severa y 2% con displasia escamosa leve.

En un estudio reportaron la presencia de esofagitis severa mayor ($p=0.001$, esófago inferior; $p=0.008$, esófago medio), en las biopsias de acalasia, evaluada por dos patólogos con base en la presencia de hiperplasia de células basales, dilatación papilar de los espacios vasculares, infiltrado inflamatorio intraepitelial, erosión de la mucosa, tejido de granulación, clasificando la esofagitis como leve, moderada y severa según el cumplimiento de criterios. (Lee et al., 2021).

En este estudio, se identificaron dos patrones histopatológicos de inflamación y reparación: el patrón de bajo riesgo con un puntaje menor o igual a 15 puntos y patrón de alto riesgo con un puntaje mayor o igual a 16 puntos. Corroboramos que todos los pacientes que desarrollaron estenosis de la anastomosis obtuvieron un puntaje mayor a 16 puntos. Al utilizar estos dos patrones como característica de comparación entre los grupos estudiados, sí se identificó una diferencia estadísticamente significativa para el desarrollo de estenosis en el patrón de alto riesgo (16 o mayor) prueba estadística exacta de Fisher ($p=0.007$).

La importancia de analizar los patrones histopatológicos del tejido esofágico radica en un reflejo intrínseco de los cambios que se producen en el proceso de inflamación y reparación, secundarios a la fisiopatología de la cicatrización. Es por eso, que indagar en estos cambios a nivel microscópico, constituye un pilar novedoso en este campo del conocimiento quirúrgico y anatomopatológico, que además podría contribuir de una manera crucial para el pronóstico del paciente.

El desenlace postquirúrgico principal de este estudio fue reportar la estenosis postquirúrgica y su asociación con los cambios histopatológicos, sin embargo, comparamos si hubo fuga de la anastomosis previo, ya que algunos autores han reportado la asociación de esta variable como un factor de riesgo para estenosis. (Jiang et al, 2021; Na et al., 2023; Tanaka et al., 2018). En este estudio no identificamos una asociación entre la fuga de anastomosis y el desarrollo de estenosis ($p=0.247$). Probablemente los cambios inflamatorios locales que generan la fuga de anastomosis podrían verse asociados a la inflamación crónica impidiendo una adecuada cicatrización y por lo tanto desencadenando el desarrollo de estenosis. Sin embargo, en este estudio reportamos 6 (37.5%) casos con fuga de anastomosis de los cuales 2 desarrollaron estenosis. Por lo tanto, consideramos que aumentar el número de muestra sería clave para identificar esta asociación.

8. Conclusiones

Nuestro estudio reportó una asociación del patrón de alto riesgo con el desarrollo de estenosis de anastomosis Chi cuadrada de Pearson $\chi^2 (1)11.07, p=0.001$.

Este estudio es único por qué indaga en los cambios histopatológicos de inflamación y reparación del tejido esofágico que se utiliza en la anastomosis cervical en sustitución esofágica y su relación como factor de riesgo para el desarrollo de estenosis de la anastomosis cervical.

La población de nuestro estudio es representativa. Sin embargo, una de las principales limitaciones de este estudio, es el tamaño de muestra, ya que se trata de una cirugía de baja prevalencia a pesar de tratarse de un hospital de tercer nivel.

Un estudio multicéntrico o con un mayor número de pacientes nos permitiría hacer un análisis estadístico más robusto.

9. Registro en el comité de investigación y ética

DI/22/501/05/41

Referencias

- Aiolfi, A., Asti, E., Bonitta, G., & Bonavina, L. (2018). Esophagectomy for End-Stage Achalasia: Systematic Review and Meta-analysis. *World Journal of Surgery*, 42(5), 1469–1476. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-4298-7>
- Akay, M. A., Akduman, M., Tataroğlu, A. Ç., Eraldemir, C., Kum, T., Vural, Ç., & Yıldız, G. E. (2019). Evaluation of the efficacy of Hypericum perforatum (St. John's wort) oil in the prevention of stricture due to esophageal corrosive burns. *Esophagus: Official Journal of the Japan Esophageal Society*, 16(4), 352–361. <https://doi.org/10.1007/s10388-019-00671-2>
- Akiyama, H., Miyazono, H., Tsurumaru, M., Hashimoto, C., & Kawamura, T. (1978). Use of the stomach as an esophageal substitute. *Annals of Surgery*, 188(5), 606–610. <https://doi.org/10.1097/00000658-197811000-00004>
- Asti, E., Sironi, A., Lovece, A., Bonavina, G., Fanelli, M., Bonitta, G., & Bonavina, L. (2017). Health-related quality of life after laparoscopic Heller myotomy and Dor fundoplication for achalasia. *Surgery*, 161(4), 977–983. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.10.023>
- Boukerrouche, A. (2013). Left colonic graft in esophageal reconstruction for caustic stricture: Mortality and morbidity: Left colon graft for caustic stricture. *Diseases of the Esophagus*, 26(8), 788–793. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2012.01383.x>
- Bradshaw, C., Sloan, K., Morandi, A., Lakshminarayanan, B., Cox, S., Millar, A., Numanoglu, A., & Lakhoo, K. (2018). Outcomes of Esophageal Replacement: Gastric Pull-Up and Colonic Interposition Procedures. *European Journal of Pediatric Surgery*, 28(01), 022–029. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1607041>
- Cevik, M., Demir, T., Karadag, C. A., Ketani, M. A., Celik, H., Kaplan, D. S., & Boleken, M. E. (2013). Preliminary study of efficacy of hyaluronic acid on caustic esophageal burns in an experimental rat model. *Journal of Pediatric Surgery*, 48(4), 716–723. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2012.08.015>
- Chávez-Aguilar, A. H., Silva-Báez, H., Sánchez-Rodríguez, Y. B., Esparza-Ponce, C., Zatarain Ontiveros, M. Á., & Barrere-de León, J. C. (2015). Complicaciones tempranas de la sustitución esofágica con colon por vía retroesternal en niños. *Gaceta Medica De Mexico*, 151(5), 701–702.
- Chirica, M., Veyrie, N., Munoz-Bongrand, N., Zohar, S., Halimi, B., Celerier, M., Cattan, P., & Sarfati, E. (2010). Late morbidity after colon interposition for corrosive esophageal injury: Risk factors, management, and outcome. A 20-years experience. *Annals of Surgery*, 252(2), 271–280. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181e8fd40>

- Coevoet, D., Van Daele, E., Willaert, W., Huvenne, W., Van de Putte, D., Ceelen, W., Deron, P., Pattyn, P., & Van Nieuwenhove, Y. (2019). Quality of life of patients with a colonic interposition postoesophagectomy. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*, 55(6), 1113–1120. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy398>
- Desai, M., Hamade, N., & Sharma, P. (2020). Management of Peptic Strictures. *The American Journal of Gastroenterology*, 115(7), 967–970. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000655>
- Du, Y., Bai, Y., Xie, P., Fang, J., Wang, X., Hou, X., Tian, D., Wang, C., Liu, Y., Sha, W., Wang, B., Li, Y., Zhang, G., Li, Y., Shi, R., Xu, J., Li, Y., Huang, M., Han, S., ... Li, Z.-S. (2014). *Chronic gastritis in China: A national multi-center survey*.
- Eskander, A., Ghobrial, C., Mohsen, N. A., Mounir, B., Abd El-Kareem, D., Tarek, S., & El-Shabrawi, M. H. (2019). Histopathological changes in the oesophageal mucosa in Egyptian children with corrosive strictures: A single-centre vast experience. *World Journal of Gastroenterology*, 25(7), 870–879. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i7.870>
- Fang, J. Y., Liu, W. Z., Shi, Y., Ge, Z. Z., & Xiao, S. D. (2007). Consensus on chronic gastritis in China—Second National Consensus Meeting on Chronic Gastritis (14-16 September 2006 Shanghai, China). *Journal of Digestive Diseases*, 8(2), 107–119. <https://doi.org/10.1111/j.1443-9573.2007.00295.x>
- Fujioka, M., Hayashida, K., Fukui, K., Ishiyama, S., Saijo, H., & Taniguchi, K. (2017). Venous superdrained gastric tube pull-up procedure for hypopharyngeal and cervical esophageal reconstruction reduces postoperative anastomotic leakage and stricture. *Diseases of the Esophagus: Official Journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*, 30(8), 1–6. <https://doi.org/10.1093/dote/dox024>
- Gust, L., De Lesquen, H., Bouabdallah, I., Brioude, G., Thomas, P.-A., & D'journo, X.-B. (2018). Peculiarities of intra-thoracic colon interposition—eso-coloplasty: Indications, surgical management and outcomes. *Annals of Translational Medicine*, 6(3), 41–41. <https://doi.org/10.21037/atm.2017.06.10>
- Gust, L., Ouattara, M., Coosemans, W., Nafteux, P., Thomas, P. A., & D'Journo, X. B. (2016). European perspective in Thoracic surgery—eso-coloplasty: When and how? *Journal of Thoracic Disease*, 8(S4), S387–S398. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.04.43>
- Harlak, A., Yigit, T., Coskun, K., Ozer, T., Menten, O., Gülec, B., & Kozak, O. (2013). Surgical treatment of caustic esophageal strictures in adults. *International Journal of Surgery (London, England)*, 11(2), 164–168. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2012.12.010>

- Hirano, S., Higashimori, A., Nagami, Y., Nadatani, Y., Tanigawa, T., Ominami, M., Fukunaga, S., Otani, K., Hosomi, S., Tanaka, F., Kamata, N., Taira, K., Watanabe, T., & Fujiwara, Y. (2022). Pirfenidone prevents esophageal stricture by inhibiting nucleotide binding oligomerization domain like receptor protein 3 inflammasome activation. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, *37*(6), 1096–1106. <https://doi.org/10.1111/jgh.15861>
- Hoffman, R. S., Burns, M. M., & Gosselin, S. (2020). Ingestion of Caustic Substances. *The New England Journal of Medicine*, *382*(18), 1739–1748. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1810769>
- Jiang, H., Hua, R., Sun, Y., Guo, X., Liu, Z., Su, Y., Li, B., Yang, Y., Zhang, H., & Li, Z. (2021). Risk Factors for Anastomotic Complications After Radical McKeown Esophagectomy. *The Annals of Thoracic Surgery*, *112*(3), 944–951. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.09.019>
- Kawamura, Y., Kawada, K., Ito, T., Saito, K., Fujiwara, N., Okada, T., Hoshino, A., Tokairin, Y., Nakajima, Y., Kawano, T., Tokunaga, M., & Kinugasa, Y. (2021). Histological changes in the human esophagus following triamcinolone injection to prevent esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection. *Esophagus: Official Journal of the Japan Esophageal Society*, *18*(3), 594–603. <https://doi.org/10.1007/s10388-021-00818-0>
- Kochhar, R., Ashat, M., Reddy, Y. R., Dhaka, N., Manrai, M., Sinha, S. K., Dutta, U., Yadav, T. D., & Gupta, V. (2017). Relook endoscopy predicts the development of esophageal and antropyloric stenosis better than immediate endoscopy in patients with caustic ingestion. *Endoscopy*, *49*(7), 643–650. <https://doi.org/10.1055/s-0043-104857>
- Koshy, R. M., Brown, J. M., Chmelo, J., Watkinson, T., & Phillips, A. W. (2022). Anastomotic stricture after Ivor Lewis esophagectomy: An evaluation of incidence, risk factors, and treatment. *Surgery*, *171*(2), 393–398. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2021.07.034>
- Kurahashi, Y., Ishida, Y., Kumamoto, T., Nakanishi, Y., Hojo, Y., Igeta, M., Takemura, M., & Shinohara, H. (2021). Anastomosis behind the sternoclavicular joint is associated with increased incidence of anastomotic stenosis in retrosternal reconstruction with a gastric conduit after esophagectomy. *Diseases of the Esophagus: Official Journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*, *34*(4), doaa089. <https://doi.org/10.1093/dote/doa089>
- Lee, B. E., Kim, G. H., Shin, N., Park, D. Y., & Song, G. A. (2021). Histopathological Analysis of Esophageal Mucosa in Patients with Achalasia. *Gut and Liver*, *15*(5), 713–722. <https://doi.org/10.5009/gnl20195>

- Li, X., Xu, Y., Cong, Z., Luo, J., Zhou, H., Ji, S., Diao, Y., Wu, W., Qiang, Y., Qian, J., & Shen, Y. (2020). Modified Collard *versus* end-to-side hand-sewn anastomosis for cervical anastomosis after McKEOWN esophagectomy. *Thoracic Cancer*, *11*(10), 2909–2915. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13630>
- Lichtenstein, G. R., Loftus, E. V., Isaacs, K. L., Regueiro, M. D., Gerson, L. B., & Sands, B. E. (2018). ACG Clinical Guideline: Management of Crohn’s Disease in Adults. *The American Journal of Gastroenterology*, *113*(4), 481–517. <https://doi.org/10.1038/ajg.2018.27>
- Mayberry, J. F. (2001). Epidemiology and demographics of achalasia. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, *11*(2), 235–248, v.
- McLarty, A. J., Deschamps, C., Trastek, V. F., Allen, M. S., Pairolero, P. C., & Harmsen, W. S. (1997). Esophageal resection for cancer of the esophagus: Long-term function and quality of life. *The Annals of Thoracic Surgery*, *63*(6), 1568–1572. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(97\)00125-2](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(97)00125-2)
- Na, B., Kang, C. H., Na, K. J., Park, S., Park, I. K., & Kim, Y. T. (2023). Risk Factors of Anastomosis Stricture After Esophagectomy and the Impact of Anastomosis Technique. *The Annals of Thoracic Surgery*, *115*(5), 1257–1264. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2023.01.026>
- Okata, Y., Hisamatsu, C., Nishijima, E., & Okita, Y. (2012). Topical application of basic fibroblast growth factor reduces esophageal stricture and esophageal neural damage after sodium hydroxide-induced esophagitis in rats. *Pediatric Surgery International*, *28*(1), 43–49. <https://doi.org/10.1007/s00383-011-3007-0>
- Saldaña-Cortés, J. A., Larios-Arceo, F., Prieto-Díaz-Chávez, E., De Buen, E. P., González-Mercado, S., Alvarez-Villaseñor, A. S., Prieto-Aldape, M. R., Fuentes-Orozco, C., & González-Ojeda, A. (2009). Role of fibrin glue in the prevention of cervical leakage and strictures after esophageal reconstruction of caustic injury. *World Journal of Surgery*, *33*(5), 986–993. <https://doi.org/10.1007/s00268-009-9949-x>
- Saluja, S. S., Ray, S., Pal, S., Sanyal, S., Agrawal, N., Dash, N. R., Sahni, P., & Chattopadhyay, T. K. (2012). Randomized trial comparing side-to-side stapled and hand-sewn esophagogastric anastomosis in neck. *Journal of Gastrointestinal Surgery: Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, *16*(7), 1287–1295. <https://doi.org/10.1007/s11605-012-1885-7>
- Suekane, T., Ikura, Y., Watanabe, K., Arimoto, J., Iwasa, Y., Sugama, Y., Kayo, S., Sugioka, K., Naruko, T., Maeda, K., Hirakawa, K., Arakawa, T., & Ueda, M. (2010). Phenotypic change and accumulation of smooth muscle cells in strictures in Crohn’s disease:

- Relevance to local angiotensin II system. *Journal of Gastroenterology*, 45(8), 821–830. <https://doi.org/10.1007/s00535-010-0232-6>
- Tanaka, K., Makino, T., Yamasaki, M., Nishigaki, T., Miyazaki, Y., Takahashi, T., Kurokawa, Y., Nakajima, K., Takiguchi, S., Mori, M., & Doki, Y. (2018). An analysis of the risk factors of anastomotic stricture after esophagectomy. *Surgery Today*, 48(4), 449–454. <https://doi.org/10.1007/s00595-017-1608-5>
- Teimourian, A., Donoso, F., Stenström, P., Arnadottir, H., Arnbjörnsson, E., Lilja, H., & Salö, M. (2020). Gender and birth weight as risk factors for anastomotic stricture after esophageal atresia repair: A systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatrics*, 20(1), 400. <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02295-3>
- Vinay Kumar, Abul K. Abbas & and Jon C. Aste. (2015). *Patología estructural y funcional*.; (9 edición.). Elsevier Health Sciences Sapin.
- Von H. (1914). *On oesophagoplasty in general and on replacement of the esophagus by antethoracic skin colon tubing*. 105:973.
- Wang, A., Mattek, N. C., Holub, J. L., Lieberman, D. A., & Eisen, G. M. (2009). Prevalence of complicated gastroesophageal reflux disease and Barrett’s esophagus among racial groups in a multi-center consortium. *Digestive Diseases and Sciences*, 54(5), 964–971. <https://doi.org/10.1007/s10620-009-0742-3>
- Wynn, T. A., & Vannella, K. M. (2016). Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis. *Immunity*, 44(3), 450–462. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.02.015>
- Yamasaki, M., Miyata, H., Yasuda, T., Shiraishi, O., Takahashi, T., Motoori, M., Yano, M., Shiozaki, H., Mori, M., & Doki, Y. (2015). Impact of the route of reconstruction on post-operative morbidity and malnutrition after esophagectomy: A multicenter cohort study. *World Journal of Surgery*, 39(2), 433–440. <https://doi.org/10.1007/s00268-014-2819-1>
- Zargar, S. A., Kochhar, R., Mehta, S., & Mehta, S. K. (1991). The role of fiberoptic endoscopy in the management of corrosive ingestion and modified endoscopic classification of burns. *Gastrointestinal Endoscopy*, 37(2), 165–169. [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(91\)70678-0](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(91)70678-0)
- Zhao, H., Zhao, L., Zhou, Z., & Wu, Y. (2015). The roles of connective tissue growth factor in the development of anastomotic esophageal strictures. *Archives of Medical Science: AMS*, 11(4), 770–778. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.48147>

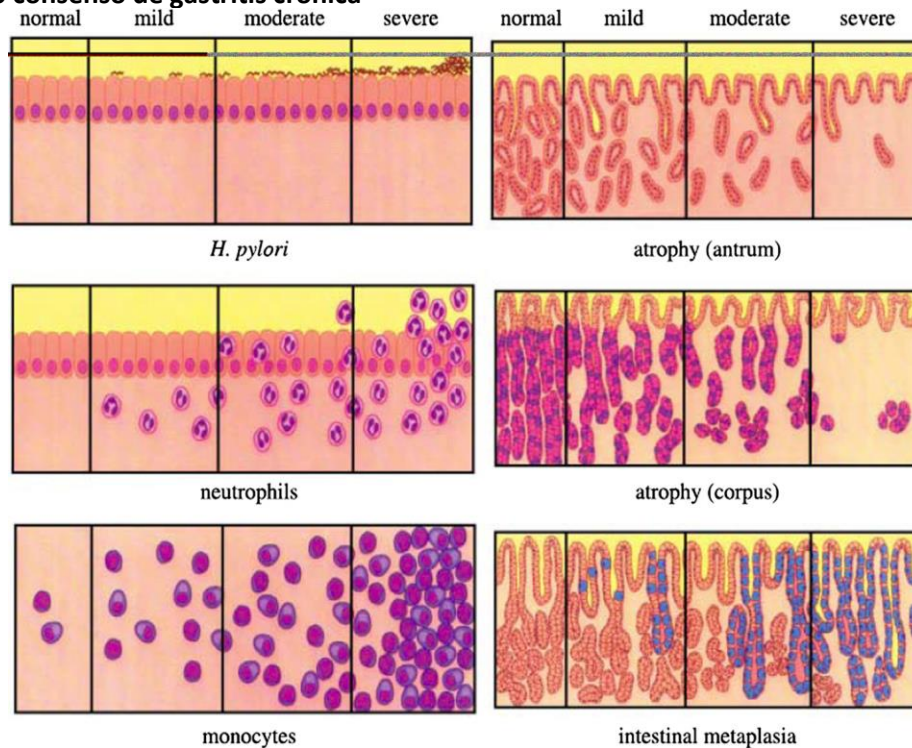
10. Anexos

Anexo 1. Sustitución esofágica por diferentes causas

Sustitución esofágica por diferentes causas		
Etiología sustitución	Indicación quirúrgica	Frecuencia de presentación
Cáusticos	1. Estenosis complejas (más de 3 sitios de estenosis). 2. Estenosis Largas (mayores a 2cm longitud o mayor a 3 cuerpos vertebrales)	Clasificación Zargar IIa 21% Zargar IIb 75% Zargar III 88%
Estenosis péptica	Estenosis refractaria a tratamiento (imposibilidad de dilatar a un diámetro de 14mm después de 5 sesiones en 2 semanas)	10%
Acalasia	Acalasia Terminal (dilatación progresiva, tortuosa y pérdida de la función)	5%
Perforación esofágica	Mediastinitis	23%

Anexo 2. Escala Visual análoga de evaluación Histopatológica de gastritis crónica.

Segundo consenso de gastritis crónica



Tomado de Du Yiqi, Bai Yu, Xie Pei, Fang Jingyuan, Wang Xiaozhong. Chronic gastritis in China: a national multi-center survey. BMC Gastroenterology 2014, 14:21

Anexo 2. Evaluación Histopatológica

Criterios de evaluación Histopatológica				
Inflamación		Leve		1
		Moderada		2
		Severa		3
Granulación		Leve		1
		Moderada		2
		Severa		3
Depósitos colágena	de	Submucosa	Ninguno	0
			Leve (al menos el doble del grosor de la capa muscular de la mucosa)	1
			2	2
			Severa (colágena más del doble del grosor en la capa muscular de la mucosa)	
		Muscular	Daño en la capa muscular de la mucosa: ausente	0
			Daño en la capa muscular de la mucosa: presente	1
		Túnica muscularis	Daño y depósito de colágena en la túnica muscular:	
			ninguna	0
			Leve (depósito de colágeno alrededor de la piel lisa) fibras musculares	1
			Marcado (depósito de colágena reemplazando algunas de las fibras)	2

Tomado de Cevik Muazez, Demir Tuncer, Karadag Cetin, Aydin muzzafer, Celik Hakim. Preliminary study of efficacy of hyaluronic acid on caustic esophageal burns in a experimental rat model. Journal of pediatric Surgery 2013 48, 716-723.(8)

Anexo 4. Hoja de Recolección de datos

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

ID	ECU	EDAD	SEXO

PERIOPERATORIAS					
PESO		TALLA		Albúmina	
Etiología de la sustitución esofágica					
Tipo de sustituto					
EVALUACIÓN DE PATRONES HISTOPATOLÓGICOS					
INFLAMACIÓN					
INFILTRADO NEUTROFILICO:					
Normal: menor a 5 células por campo	Leve: ≥ 5 cel. En la capa superficial de mucosa	Moderado: acumulación densa sin exceder 2/3 de la profundidad de mucosa	Severo: invade submucosa	Total	
Puntaje: 0	Puntaje:1	Puntaje: 2	Puntaje: 3		
INFILTRADO INFLAMATORIO LINFOCITARIO					
Normal: menor a 5 células por campo	Leve: ≥ 5 cel. En la capa superficial de mucosa	Moderado: acumulación densa sin exceder 2/3 de la profundidad de mucosa	Severo: invade submucosa	Total	
Puntaje: 0	Puntaje:1	Puntaje: 2	Puntaje: 3		
REPARACIÓN					
Depósitos de colágena		Ausente:0 Presente:1	Puntaje:		
CAPA HISTOLÓGICA CON DEPÓSITOS DE COLÁGENA					
Muscular de la mucosa:	Submucosa:	Muscular propia:	Puntaje Total		
Puntaje: 1	Puntaje:2	Puntaje:3			
MUSCULAR DE LA MUCOSA					
Ausente		Presente	Total		
Puntaje: 0		Puntaje:1			
SUBMUCOSA					
Ausente	Leve: colágena menos del doble del grosor de la capa muscular de mucosa	Severo: más del doble del grosor de la capa muscular de mucosa	Total		
Puntaje: 0	Puntaje:1	Puntaje:2			
MUSCULAR PROPIA					
Ausente	Leve: colágena alrededor del músculo liso	Severo: depósitos de colágena reemplazando fibras musculares	Total		
Puntaje: 0	Puntaje:1	Puntaje:2			
TEJIDO DE GRANULACIÓN					
ausente: menor a 5 células por campo	Leve: ≥ 5 cel. En la capa superficial de mucosa	Moderado: acumulación densa invade submucosa	Severo: invade muscular	Total	
Puntaje: 0	Puntaje:1	Puntaje: 2	Puntaje: 3		
POSTQUIRÚRGICAS					
Estenosis de anastomosis	Fuga de anastomosis	Tiempo de aparición de estenosis o fuga	Dilatación	Complicación inmediata	Defunción

Anexo 5. Herramienta de evaluación de patrones histopatológicos de inflamación y reparación.

EVALUACIÓN DE PATRONES HISTOPATOLÓGICOS DE INFLAMACIÓN Y REPARACIÓN					
INFLAMACIÓN					
Infiltrado inflamatorio neutrofílico	Normal: Menor a 5 células por campo	Leve: ≥5 cel. En la capa superficial de mucosa	Moderado: acumulación densa sin exceder 2/3 de la profundidad de mucosa	Severo: invade submucosa	Total:
Valor	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos	
Infiltrado linfocitario	Normal: Menor a 5 células por campo	Leve: ≥5 cel. En la capa superficial de mucosa	Moderado: acumulación densa sin exceder 2/3 de la profundidad de mucosa	Severo: invade submucosa	Total:
Valor	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos	
REPARACIÓN					
DEPÓSITOS DE COLÁGENA	Ausente: 0 puntos		Presente: 1 punto		
Capa histológica con depósitos de colágena					
Muscular de la mucosa:	Submucosa:		Muscular propia:	Total:	
1 punto	2 puntos		3 puntos		
Muscular de la mucosa					
Ausente:		Presente:		Total:	
0 puntos		1 punto			
Submucosa					
Ausente	Leve: colágena menos del doble del grosor de la capa muscular de mucosa		Severo: más del doble del grosor de la capa muscular de mucosa	Total:	
0 puntos	1 punto		2 puntos		
Muscular propia					
Ausente	Leve: colágena alrededor del músculo liso		Severo: Depósitos de colágena reemplazando fibras musculares	Total:	
0 puntos	1 punto		2 puntos		
TEJIDO DE GRANULACIÓN					
Ausente: menor a 5 células por campo	Leve: ≥5 cel. En la capa superficial de mucosa		Moderado: acumulación densa invade submucosa	Severo: invade muscular	Total
0 puntos	1 punto		2 puntos	3 puntos	
TIPO DE PATRON HISTOLÓGICO					
Alto riesgo: puntaje total mayor o igual a 16		Bajo riesgo: puntaje total menor o igual a 15		Valor:	
Valor: 0		Valor: 1			