

# ESÓFAGO DE BARRETT: UNA PATOLOGÍA POR ADAPTACIÓN

*Barrett Esophagus: An adaptation disease*

**AUTORES:** Jesús Eduardo Rodríguez Fuentes<sup>1\*</sup>, Alexia Del Rocío Ibarra Guevara<sup>2</sup>, Atzin A. Angeles Romero<sup>3</sup>.

<sup>1,2,3</sup>Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac Querétaro, Querétaro México.

## RESUMEN

Las enfermedades neoplásicas han tomado gran importancia en la actualidad por el incremento de casos nuevos además de la evolución fatídica de muchas entidades oncológicas si no se diagnostican a tiempo. La mayoría de las neoplasias malignas tienen etiologías bien definidas, desde infecciosas, geográficas hasta alteraciones moleculares específicas. Algunas entidades van a anunciar el daño celular antes de que éste sea irreversible y se les conoce como condiciones pre malignas. El esófago de Barrett (EB) es un ejemplo de lesión pre maligna que sin el tratamiento adecuado, tiene la capacidad de evolucionar a adenocarcinoma esofágico.

El EB es la respuesta al estímulo constante del ambiente ácido secundario a reflujo gastroesofágico y/o gastritis crónica. Lo que causará un cambio de epitelio plano estratificado (epitelio esofágico) por epitelio cilíndrico con células caliciformes y algunas veces células de Paneth (epitelio intestinal). Este fenómeno se conoce como metaplasia.

Es una patología de difícil diagnóstico, sin embargo, es importante diferenciarlo de otras enfermedades que no predisponen a lesiones neoplásicas malignas; el médico de primer contacto debe conocer aspectos generales y la manera de abordarlo adecuadamente para evitar la evolución a adenocarcinoma.

Este artículo busca dar el enfoque clínico-patológico, y conocer de manera general algunos de los tratamientos actuales.

## PALABRAS CLAVE

Metaplasia; Epitelio; Reflujo; Cáncer; Barrett; Esófago

## ABSTRACT

*Nowadays malignant diseases have become an important topic since the increase of the new cases, and because of the fatal evolution of the cases that have not been diagnosed on time. The majority of the malignant diseases have well-defined etiologies, from infectious to specific molecular alterations. Some neoplasm will announce the cellular damage before it becomes irreversible, these are known as premalignant conditions. Barrett's esophagus (BE) is an example of premalignant lesions that without proper treatment will progress to esophageal adenocarcinoma.*

*The BE is the response to the constant promotion of the acid environment as a result of the gastroesophageal reflux and/or chronic gastritis, that will cause a modification from flat stratified epithelium to cylindrical epithelium with goblet cells and sometimes with Paneth cells (intestinal epithelium). This phenomenon is known as metaplasia.*

*This pathology is very hard to diagnose, therefore it is important to*

*differentiate it from pathologies that do not evolve to a malignant disease. The first-contact physicians must know the general aspects of the disease and how to address it properly to avoid the evolution to adenocarcinoma.*

*This article seeks to give the clinicopathological approach, and to present an overall look of some of the treatments that are recently being applied.*

## KEYWORDS

*Metaplasia; Epithelium; Reflux; Cancer; Barrett; Esophagus*

“La única manera en la que se puede evitar una enfermedad neoplásica es, evitar el nacimiento”

(Robbins: Patología Estructural y Funcional, 2015).

## 1. INTRODUCCIÓN

El esófago de Barrett (EB) lleva su nombre por el cirujano torácico de origen inglés Norman Barrett, quien descubrió úlceras esofágicas rodeadas de mucosa columnar en el año de 1950 en el artículo titulado “Úlcera péptica crónica del esófago y esofagitis”.<sup>1</sup>

El EB es una patología que sucede en el tercio distal del esófago, principalmente en pacientes adultos. Múltiples estudios clínicos y experimentales han demostrado que es una condición adquirida reversible en la cual se presenta una sustitución del epitelio escamoso (Imagen 1) del esófago distal por epitelio columnar especializado con células caliciformes e incluso células de Paneth (Imagen 2), en consecuencia de la agresión constante del ácido gástrico que fluye hacia el epitelio esofágico por diferentes condiciones predisponentes.<sup>2</sup>

El EB como se ha mencionado se debe al reflujo de ácido gástrico y jugo duodenal hacia el esófago; razón por la cual las células madre esofágicas pluripotentes se convierten en células columnares, estas últimas presentan mejor adaptabilidad debido a la resistencia a los ácidos.<sup>3</sup>

Al pasar de los años se han planteado varias hipótesis sobre el origen de las células madre que darán lugar a EB, algunas de ellas son la migración y diferenciación de células madre del cardias gástrico; otra es la diferenciación de células madre que residen en las criptas de las glándulas mucosas esofágicas y por último la migración de células madre desde la médula ósea (células madre circulantes que pueden afinarse en áreas de lesión para reparar el tejido dañado).<sup>3</sup>

Este cambio se debe a la sustitución de los elementos diferenciados a partir de un precursor o célula de reserva inmadura, por un tipo celular más resistente, como respuesta hacia el medio ambiente hostil. Un ejemplo de esto es la sustitución por metaplasia columnar que se

produce en el esófago de Barrett, secundaria al paso del contenido gástrico ácido a la mucosa del esófago, debido a padecimientos como gastritis crónica y reflujo gastroesofágico. Lo anterior causa un cambio en el tejido esofágico, originalmente revestido por epitelio plano estratificado no productor de moco. Si se elimina el estímulo nocivo, el epitelio metaplásico desaparece y otra vez aparece el epitelio normal.<sup>4</sup>

El concepto predominante sostiene que el EB surge del "compromiso" de las células madre esofágicas para producir un epitelio similar al intestino (epitelio con capacidad de resistencia a un ambiente ácido).<sup>5</sup>

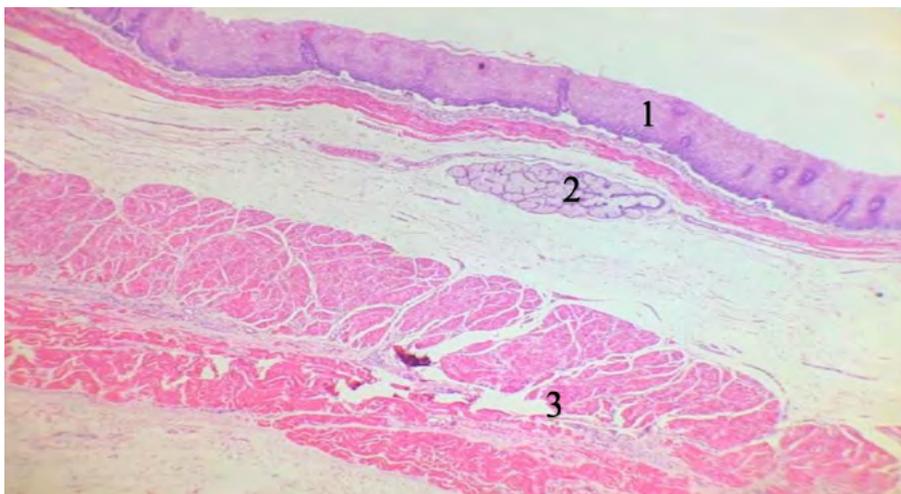
Una explicación alternativa se deriva del descubrimiento de una población discreta de células embrionarias residuales (REC, por sus siglas en inglés) que existen en la unión gastroesofágica en individuos sanos, las cuáles se expanden y colonizan regiones del esófago desnudadas por reflujo crónico. Estas REC forman el cambio de epitelio a los pocos días de la lesión esofágica, lo que sugiere un nuevo mecanismo de tumorigenesis.<sup>2</sup>

Diversos estudios han descrito los factores de riesgo asociados a

EB en adultos mexicanos. En primer lugar, está la presencia de hernia hiatal, detectada en 90% de los pacientes con EB. Otros factores de riesgo que se han descrito incluyen obesidad (pacientes con un Índice de masa corporal (IMC) >25kg/m<sup>2</sup> presentan un mayor riesgo para padecer EB), edad mayor a 50 años (mayor riesgo debido al daño causado por el ácido gástrico), tabaquismo, alcoholismo y género. En un estudio realizado por Elizondo, J. et al, donde se evaluaron 500 endoscopías se observó que la edad promedio en la que se presenta EB es a los 58.7 años con predominio en el género masculino.<sup>6</sup>

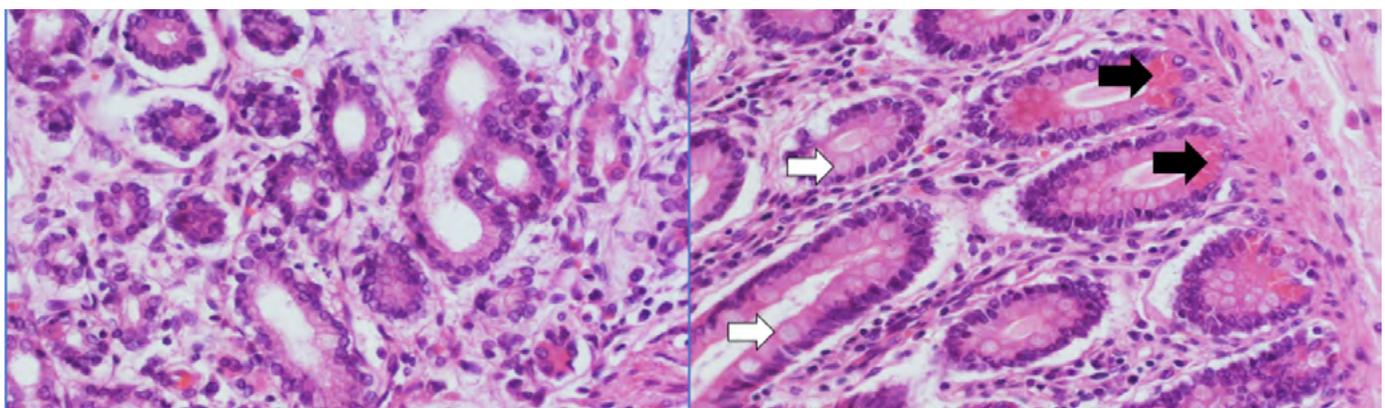
En endoscopías realizadas por síntomas de reflujo gastroesofágico se ha encontrado EB en un 10 a 14%, sin embargo, si la endoscopia es realizada por una indicación diferente, existe una prevalencia de EB de 1% o menos.<sup>6</sup>

Naturalmente, la mayoría de los pacientes con EB sin tratar tienen la posibilidad de evolucionar a adenocarcinoma esofágico; hoy en día se estima que del 0.1% al 0.3% de los casos evolucionan a un estadio irreversible. Los pacientes con EB tienen del 30 a 125 veces más riesgo de desarrollar adenocarcinoma en comparación con la población en general.<sup>2</sup>



**IMAGEN 1.**

Corte de esófago sano H&E (4x). Fragmento de pared esofágica conformada por epitelio plano estratificado no queratinizado ( 1 ); en la submucosa conformada por tejido conectivo se distingue la presencia de glándulas submucosa, ( 2 ) en la capa muscular propia ( 3 )  
Obtenido de: Dra. Atzin Angeles Romero.



**IMAGEN 2.** Mucosa intestinal H&E (20 x) (40x). Células caliciformes; Células Paneth. Obtenido de Dra. Atzin Angeles Romero.

**AUTOR DE CORRESPONDENCIA:**

\*Rodríguez Fuentes Jesús Eduardo

Correo electrónico: Ed\_fuentes@outlook.com

## 2. SOSPECHA CLÍNICA

El EB es una entidad clínica que no tiene síntomas propios, ni cuadro clínico característico, los pacientes generalmente acuden al médico por pirosis, tos matutina, que muchas veces se intensifica al ingerir alimentos muy condimentados o cenas copiosas.<sup>7</sup>

Algunos pacientes pueden volverse asintomáticos con el tiempo debido a la disminución de la sensibilidad del epitelio por el cambio metaplásico adaptativo mencionado anteriormente. Sin embargo, los cuadros repetitivos deben ser considerados por el médico de primer contacto para un seguimiento y abordaje más estrecho con estudios endoscópicos.<sup>2</sup>

Los síntomas del reflujo gastroesofágico pueden ser similares a los de otras enfermedades como la angina de pecho, la esofagitis eosinofílica, los trastornos de la motilidad esofágica, la dispepsia, la úlcera péptica o los trastornos funcionales. La esofagitis erosiva por reflujo puede confundirse con daño inducido por píldoras, esofagitis eosinofílica o infecciones.<sup>8</sup>

El diagnóstico se realiza con base en dos evaluaciones: endoscopia y biopsia. En los pacientes con EB, la endoscopia encontraremos la línea de transición escamo-columnar (línea Z) (Imagen 4), la cual es mayor a 1 cm si el paciente padece EB; la presencia de "lenguas" de mucosa de color salmón que se extiende desde la unión GE son la imagen distintiva de metaplasia.<sup>9</sup>

El EB puede presentar o no displasia, esta situación debe establecerse durante el seguimiento endoscópico con toma de biopsias aleatoria. Se dispone de varias técnicas para la identificación temprana de displasia de alto grado y el procedimiento más común

es el muestreo en los cuatro cuadrantes con toma de biopsia cada 2 cm. Sin embargo, el cumplimiento exacto del protocolo es un desafío para algunas condiciones, incluida la EB prolongada, debido al número excesivo de biopsias que pueden requerirse.<sup>10</sup>

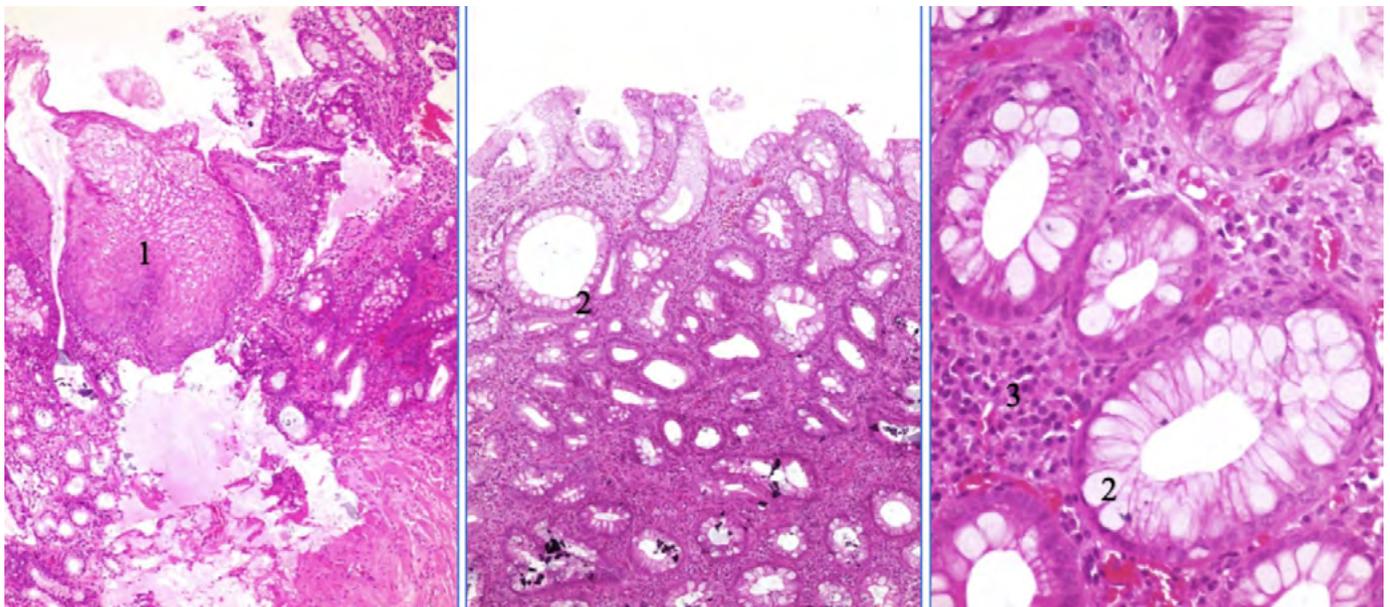
## 3. CLASIFICACIÓN

Aunque no existe un sistema específico para clasificar el EB, se usa una escala para indicar el tratamiento, la cual tiene como base la longitud de la lesión y los clasifica en EB de segmento corto (menor a 3 cm) y EB de segmento largo (mayor a 3 cm). (Imagen 5).<sup>11</sup>

## 4. TRATAMIENTO

Uno de los puntos más controversiales en el manejo del EB es el tipo de abordaje endoscópico resectivo: resección endoscópica de mucosa (REM) o disección endoscópica de submucosa (DEM). Siendo esto sumamente importante debido a que una resección endoscópica completa (R0) independientemente de la técnica utilizada reduce significativamente la tasa de recurrencia local mejorando la supervivencia a mediano y largo plazo.<sup>12</sup>

Actualmente el objetivo es detectar lesiones premalignas o carcinomas en etapas iniciales y que pueden ser eventualmente tratables, para lo cual se han planteado distintos protocolos de vigilancia y numerosas alternativas de tratamiento del epitelio metaplásico del EB. (Imagen 3).<sup>2</sup> Las terapias más específicas, particularmente dirigidas a las células madre del EB, exigen conocer el origen de esta metaplasia intestinal (MI).<sup>3</sup>



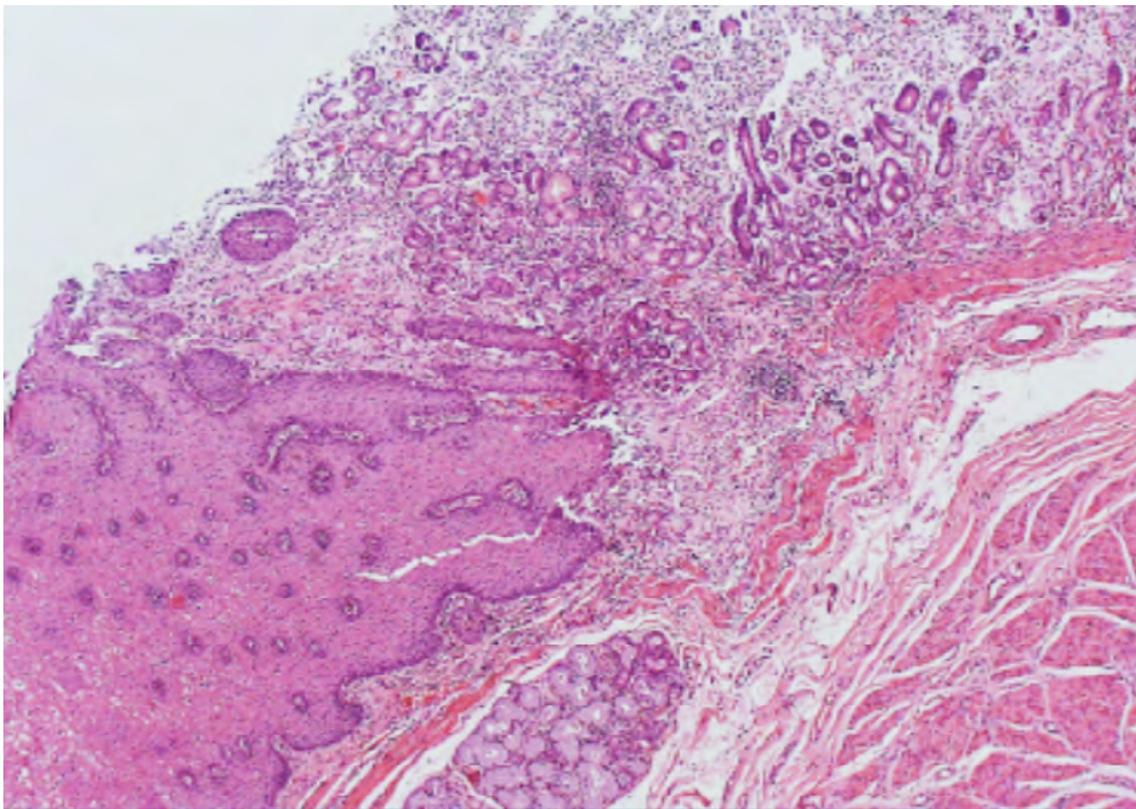
**IMAGEN 3.** Esófago de Barrett, sin displasia (metaplasia intestinal incompleta, sin displasia. H&E (4x, 20x y 40x). Fragmento de mucosa esofágica conformada por epitelio plano estratificado no queratinizado ( 1 ); en la unión escamo-columnar se identifica mucosa cardial con glándulas con sustitución parcial del epitelio por células caliciformes, sin células de Paneth y sin células absortivas,( 2 ) en la lámina propia hay moderado infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario maduro ( 3 ). Obtenido de: Dra. Atzin Angeles Romero.

### 5. SIN DISPLASIA

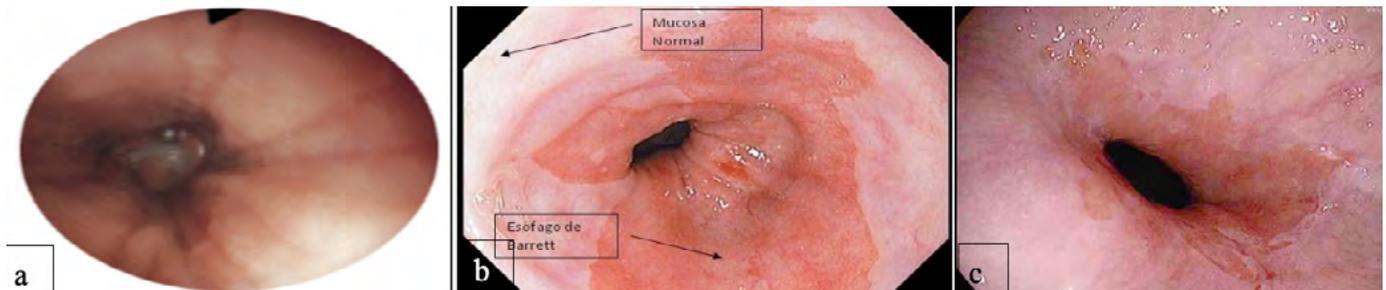
Las opciones de tratamiento para pacientes con EB son similares a las de los pacientes con reflujo gastroesofágico sin metaplasia; consisten en inhibidores de la bomba de protones (IBP) o una funduplicatura. La funduplicatura ofrece más ventajas sobre la bomba de protones, ya que realiza una eliminación completa de los síntomas de reflujo; mientras que IBP no garantiza el quitar estos síntomas. Así mismo, los IBP contribuyen en cierto modo a la progresión de la patología.<sup>3</sup>

### 6. CON DISPLASIA

La presencia y clasificación de la displasia es el factor predictivo más importante para el desarrollo de adenocarcinoma. Se debe considerar la intervención endoscópica para pacientes con EB con displasia, la cual tiene 2 objetivos principales: tratamiento de la lesión primaria y erradicación de la metaplasia intestinal restante para disminuir el riesgo de tumores metacrónicos.<sup>3</sup>



**IMAGEN 4.** Unión esófago-gástrica H&E (20x). Imagen corte histológico de la línea de transición escamo-columnar (Línea Z). Obtenido de: Dra. Atzin Angeles Romero.



**IMAGEN 5.** Endoscopia de esófago. a) Imagen de esófago sano. b) Imagen de EB de segmento largo. c) Imagen de EB de segmento corto. Obtenido de: Friedrich Paulsen y J. Waschke. Sobotta. Atlas de anatomía humana vol 2: Órganos internos, Vivancos, A. Fisiopatología Digestiva 2014. Robert Osterhoff, MD. Diagnóstico y tratamiento médico actual 2020.

## 7. ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA

La ablación por radiofrecuencia (ARF) es la opción de tratamiento de elección para el EB con la que se logra la erradicación completa (EC) de la displasia (dD) y la metaplasia intestinal (MI). Sin embargo, existen otras opciones como crioterapia con nitrógeno líquido (CNL).<sup>13</sup>

Con respecto al estándar de atención español, el tratamiento endoscópico basado en la ablación por radiofrecuencia más la resección endoscópica de la mucosa fue una estrategia dominante para los pacientes con displasia de alto grado. En cuanto a los costos que el tratamiento implica, cuando se consideró un umbral de disposición a pagar de 30,000 euros (\$ 788,637.34 pesos mxn) por años de vida ajustados por calidad, esto fue rentable para pacientes españoles con displasia de bajo grado, refiriéndose a 12,865 euros (\$ 338,193.98 pesos mxn) por años de vida ajustados por calidad.<sup>14</sup>

## 8. MUESTREO DE BIOPSIA DIRIGIDA

Recientemente, se destacó la importancia del muestreo de biopsia dirigida debido al mayor rendimiento diagnóstico en comparación con el muestreo de biopsia "aleatorio". El ácido acético aumenta la detección de lesiones premalignas y adenocarcinomas iniciales que de otro modo no serían evaluables mediante endoscopia. REM es una técnica curativa con una baja tasa de complicaciones en lesiones esofágicas avanzadas más pequeñas.<sup>10</sup>

## 9. PREDICTORES DE PROGRESIÓN

Se desconoce por qué algunos casos de EB progresan a adenocarcinoma invasivo rápidamente, mientras que otros lo hacen más lentamente o no lo hacen en absoluto. Un artículo de investigación al respecto, cuyo objetivo fue identificar los factores demográficos y endoscópicos que predicen la progresión displásica y neoplásica en pacientes con EB, observó que la edad avanzada (mayor a 50 años) y la presencia de irregularidades en la mucosa predicen la progresión

neoplásica del EB. Es preciso mencionar que una mucosa escamosa esofágica normal es blanca, lisa y brillante, mientras que una mucosa irregular incluye un color rosa pálido, granulación fina y un patrón irregular de extensión proximal desde la unión GE. A menudo, estos cambios se asocian con adenocarcinomas esofágicos, aunque el tumor puede borrar las lesiones precursoras.<sup>16</sup>

## CONCLUSIÓN

El EB es una patología que es difícil de identificar debido a los síntomas inespecíficos y el cuadro clínico variable que presentan los pacientes. Si bien, no tiene una gran incidencia en nuestro país con respecto a Alemania, es de suma importancia conocer y saber identificar esta entidad clínica, debido a su potencial para evolucionar a un carcinoma.<sup>17</sup>

El diagnóstico patológico del esófago de Barrett, especialmente con respecto a la presencia de displasia, todavía se malinterpreta, particularmente en el contexto de las unidades de patología general. Por lo tanto, una segunda opinión de un patólogo experimentado puede ayudar en la interpretación de los resultados y en el inicio de programas de seguimiento adecuados.<sup>18</sup>

Los nuevos procedimientos de diagnóstico, como la cromoendoscopia, pueden permitir una mejor detección de alteraciones premalignas y malignas en la mucosa metaplásica, pero la seguridad de tales técnicas ha sido cuestionada. La ablación profiláctica es un enfoque discutible, mientras que las intervenciones endoscópicas en pacientes con displasia de alto grado y adenocarcinoma temprano continúan desarrollándose como alternativas atractivas a la esofagectomía en pacientes seleccionados.<sup>19</sup>

Asimismo, es indispensable realizar una buena historia clínica donde se analicen y se tomen en cuenta los factores de riesgo presentados, los cuales son la clave para llegar al diagnóstico correcto.

## AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer a la Doctora Atzin Angeles Romero por su tiempo y dedicación a este artículo, debido a que nos aportó conocimientos valiosos para la realización del mismo. Así mismo, nos gustaría agradecerle por su paciencia, ya que sin ella no hubiera sido posible la elaboración del artículo.

## REFERENCIAS:

1. Norton J. Greenberger , Richard Blumberg , Robert Burakoff. Diagnóstico y tratamiento en gastroenterología, hepatología y endoscopia [Internet]. 3ª edición. Nueva York, USA: McGraw-Hill; 2015 Dic 1 [citado 2019 Nov 6]. Disponible en: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1621&ionid=105182879>.
2. M. Antonieta Ramírez R., Fernando Fluxá G. Esófago de Barrett: Revisión de la literatura. Revista Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2015 Septiembre [citado 2019 Nov 6]; 26(5):557-564. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864015001200>.
3. Anil K. Lalwani. Diagnóstico y tratamiento actuales Otorrinolaringología: cirugía de cabeza y cuello [Internet]. 4ª edición. Nueva York, USA: McGraw-Hill; 2004 [revisado 2019; citado 2019 Nov 6]. Disponible en: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2744&ionid=229674858>.
4. Pedro Francisco Valencia Mayoral, Jesús Ancer Rodríguez. Patología [Internet]. 1ª edición. New York, USA: McGraw-Hill; 2014 [citado 2019 Nov 5]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1493&sectionid=102867786&jumpsectionid=102867875>.
5. Wa Xian, Marcin Duleba, Yangting, Zhang, Yusuke Yamamoto, Khek Yu Ho, Christopher Crum, Frank McKeon. El origen celular del esófago de Barrett y sus células madre. Springer, Cham [Internet]. 2019 Abr 16 [citado 2019 Nov 6];1123(1):55-69.. Disponible en: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-11096-3\\_5](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-11096-3_5)
6. Elizondo, J., Monreal R., García D, et al. Prevalencia de esófago de Barrett: estudio observacional en una clínica de gastroenterología. Revista de Gastroenterología de México [Internet]. 2017 Dic [citado 2019 Nov 5];82(4):296-300. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2255534X17300610>.
7. Paulsen, Friedrich, Jens Waschke. Sobotta. Atlas de anatomía humana: Órganos internos [Internet]. 24ª edición. Barcelona, España: Elsevier; 2019 En 1. [citado 2019 Nov 5]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9788491133674500109>
8. Maxine A. Papadakis, Stephen J. McPhee, Michael W. Rabow. Diagnóstico y tratamiento médico actual 2020 [Internet]. 59ª edición. Nueva York, USA: McGraw-Hill; 2019 [citado 2019 Nov 5]. Disponible en: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2683&sectionid=225047266#1166613738>.
9. Howard M. Reisner. Patología: un estudio de caso moderno [Internet]. 59ª edición. Nueva York, USA: McGraw-Hill; 2015 [citado 2019 Nov 6]. Disponible en: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2748&ionid=230841869>.
10. Violeta M. a Sastre Lozano, Jose Jaime Vicente Lopez, Senador Moran Sanchez. Adenocarcinoma minucioso en el esófago de Barrett: la importancia del muestreo de biopsia dirigida. Revista Española de Enfermedades Digestivas [Internet]. 2019 Feb [citado 2019 Nov 2];111(2):164. Disponible en: <https://go.gale.com/ps/i.do?p=AONE&u=uan&id=GALE|A583439754&v=2.1&it=r&sid=AO-NE&asid=22300683>.
11. Martínez, Q., Rodríguez M., García, A., et al. Epidemiología del Esófago de Barret y adenocarcinoma esofágico en España. Estudio unicéntrico. Revista Española de Enfermedades Digestivas [Internet]. 2016 Mzo 29. [citado 2019 Nov 3];108(10):609-617. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v108n10/es\\_original1.pdf](http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v108n10/es_original1.pdf)
12. Josué Jesus Aliaga Ramos, Vitor Arantes. Esófago de Barrett con displasia de alto grado o adenocarcinoma intramucoso: ¿EMR o ESD?. Revista de gastroenterología del Perú [Internet]. 2019. [citado 2019 Nov 4];39(3):265-272. Disponible en: <http://www.revistagastroperu.com/index.php/rgp/article/view/982>.
13. NewsRX LLC. Estudios recientes de la Universidad de Utah agregan nuevos datos al esófago de Barrett (crioterapia con aerosol de nitrógeno líquido en el tratamiento del esófago de Barrett, ¿dónde nos encontramos? Una revisión sistemática y un metanálisis). Obesity, Fitness & Wellness Week [Internet]. 2019 Agt 10. [citado 2019 Nov 3];32(6):912. Disponible en: <https://go.gale.com/ps/i.do?p=AONE&u=uan&id=GALE%7CA595463968&v=2.1&it=r&sid=AONE&asid=9342bd9c>.
14. Esteban, José Miguel, et al. Evaluación económica de la ablación por radiofrecuencia endoscópica para el tratamiento del esófago de Barrett displásico en España". Revista Española de Enfermedades Digestivas [Internet]. 2018 Mzo. [Citado 2019 Nov 2];110(3):145. Disponible en: <https://go.gale.com/ps/i.do?p=AONE&u=uan&id=GALE|A540798457&v=2.1&it=r&sid=AONE&asid=a2134751>.
15. Susan C. Lester. Manual de Patología Quirúrgica [Internet]. 1ª edición. Barcelona, España: Clinical Key: Elsevier; 2009 [Citado 2020 Mzo 20]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9780323065160100190?scrollTo=%23h10002066>.
16. Saleh Alnasser, Raman Agnihotram, Myriam Martel, Serge Mayrand, Eduardo Franco, Lorenzo Ferri. Predictores de progresión displásica y neoplásica del esófago de Barrett. Canadian Journal of Surgery [Internet]. 2019 Abl [Citado 2019 Nov 3];62(2):93-99. Disponible en: <http://canjsurg.ca/62-2-93/>
17. Barreda F, Sánchez J, Nuñez O, et al. Esófago de Barret. Revista de Gastroenterología del Perú [Internet]. 2002 Mzo [Citado 2019 Nov 3];22(1):46-68. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1022-51292002000100006](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292002000100006).
18. Villanacci, Vincenzo, et al. La importancia de una segunda opinión en el diagnóstico del esófago de Barrett: un estudio de la vida real. Revista Española de Enfermedades Digestivas [Internet]. 2017 Mzo [Citado 2019 Nov 2];109(3):185. Disponible en: <https://go.gale.com/ps/i.do?p=AONE&u=uan&id=GALE|A532250195&v=2.1&it=r&sid=AONE&asid=9014f54f>.
19. Koop H. Enfermedad por reflujo gastroesofágico y esófago de Barrett. Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU. Institutos Nacionales de Salud [Internet]. 2004 Feb [Citado 2019 Nov 2];36(2):103-109. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14765307>.